

Vieillesse musculaire et la Sarcopénie

DES MPR

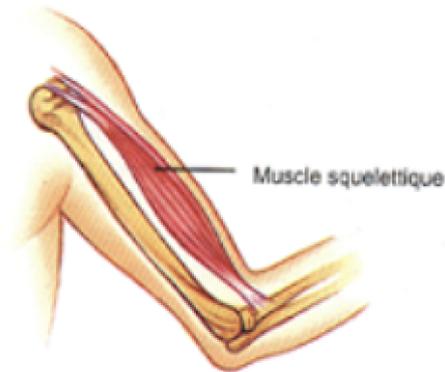
Kiyoka KINUGAWA-BOURRON
Unité d'Explorations fonctionnelles du sujet âgé
UMR 8256 CNRS-SU Adaptation Biologique et Vieillesse
Hôpital Charles Foix

Plan

- Vieillessement musculaire
- Sarcopénie:
 - Définition, prévalence
 - Comment diagnostiquer?
 - Conséquences
- Mécanismes physiopathologiques sarcopénie

MUSCLE SQUELETTIQUE & VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE

Muscle squelettique



Muscles squelettiques = 40% de la masse corporelle.

430 muscles squelettiques:

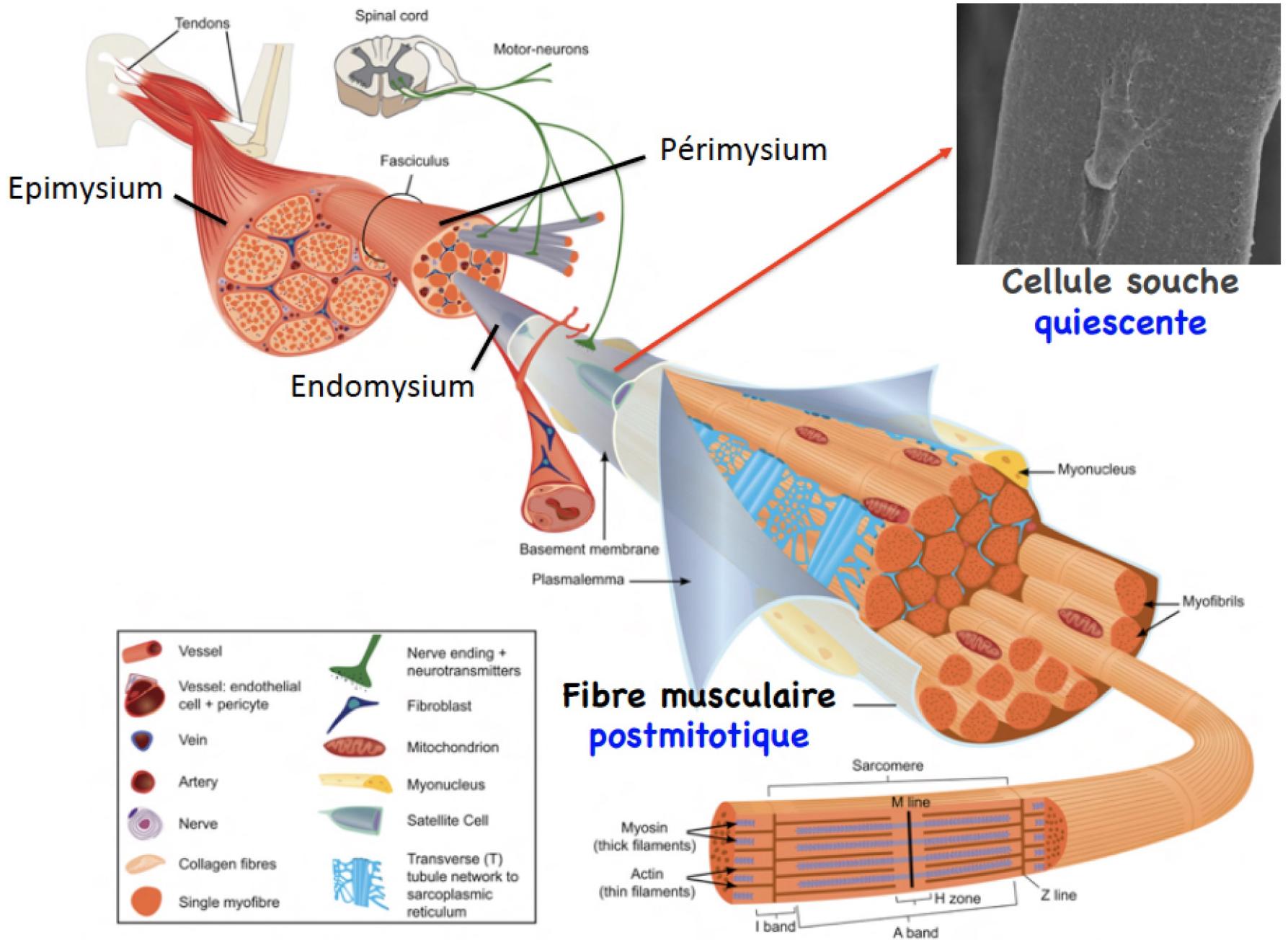
- muscles longs (membres)
- muscles plats (troncs)
- muscles courts (intercostaux)
- muscles annulaires (autour de la bouche)

Au repos, 25% de la dépense énergétique est attribuée à la masse musculaire
A l'exercice, cette dépense peut être multipliée par 50.

La contraction musculaire aboutit à une force:

- S'il y a déplacement, le mouvement est un travail musculaire
- S'il n'y a pas déplacement, la tension est un tonus musculaire

Organisation du tissu musculaire squelettique:



	Vessel		Nerve ending + neurotransmitters
	Vessel: endothelial cell + pericyte		Fibroblast
	Vein		Mitochondrion
	Artery		Myonucleus
	Nerve		Satellite Cell
	Collagen fibres		Transverse (T) tubule network to sarcoplasmic reticulum
	Single myofibre		

Vieillesse musculaire:

Perte quantitative et qualitative du tissu musculaire

1. Perte progressive de la masse musculaire liée à l'âge

Index de masse musculaire: IMM = masse musculaire (kg)/taille² (m²)

Cette perte débute à 30 ans, et s'accélère après 65 ans :

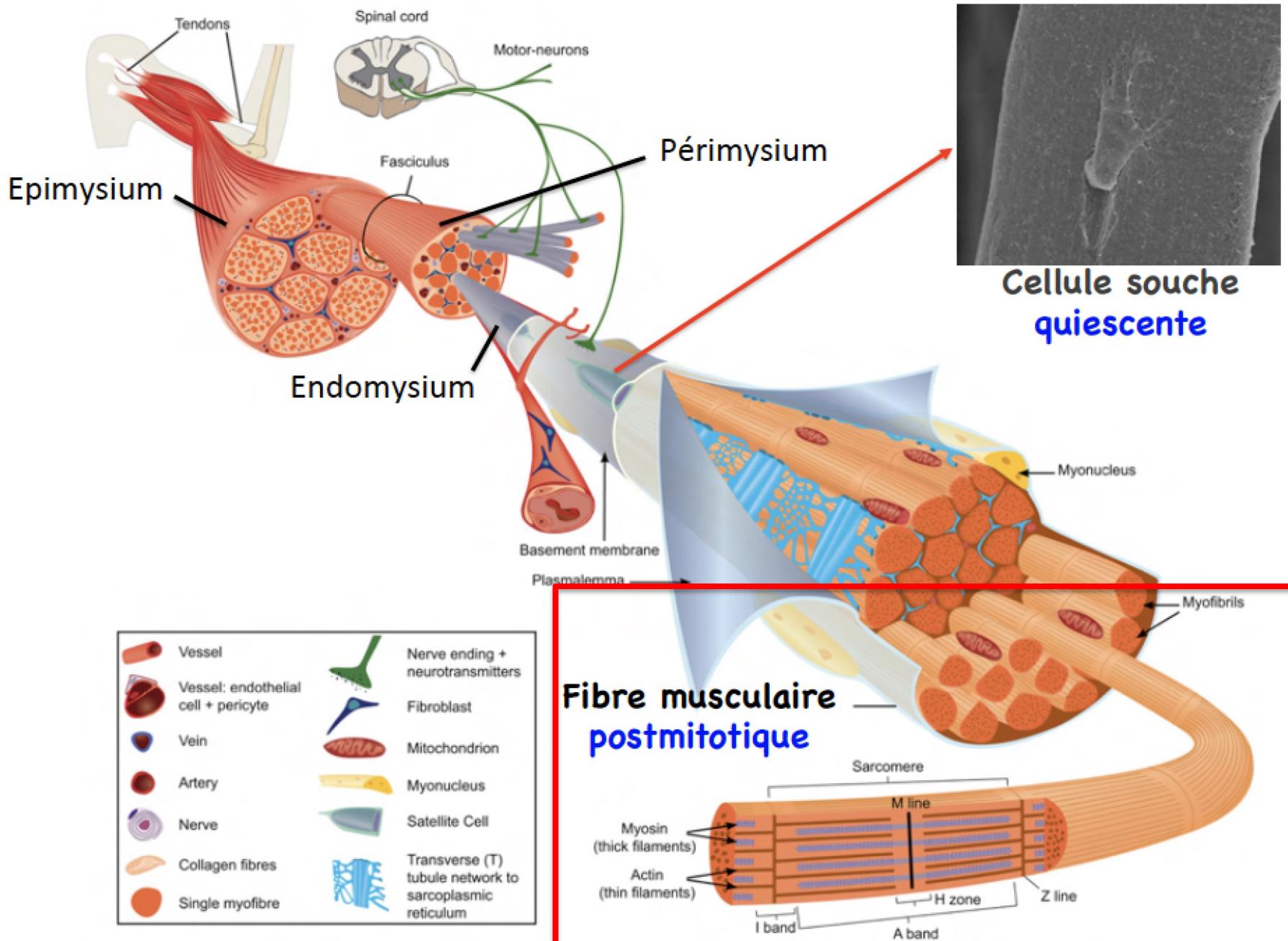
Prévalence : 15 à 25% entre 65 et 70 ans

30 à 60% après 80 ans

2. Baisse de la force et de l'endurance

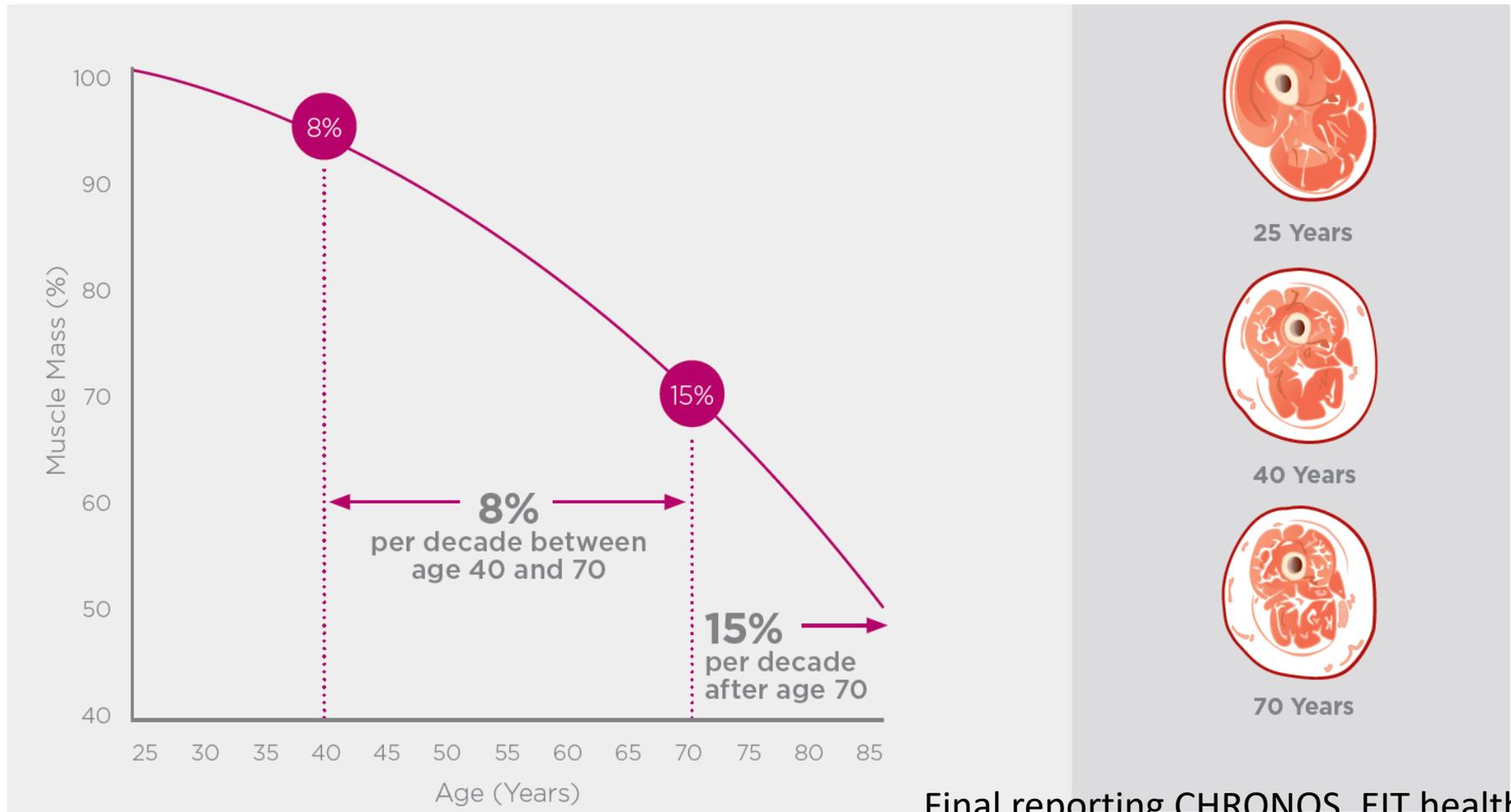
3. Augmentation de la masse grasse en pourcentage et en valeur absolue

Organisation du tissu musculaire squelettique:

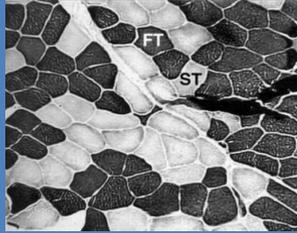


Perte Masse musculaire naturelle

- Pic à 25 ans



Types de fibres musculaires



Fibres type I Muscles anti-gravidiques

Fibres type II Muscles coordination

IIa

IIb

Par motoneurone

10-180 fibres

300-800

Taille motoneurone

petit

gros

Vitesse de conduction nerveuse

lente

rapide

Vitesse de contraction

50 ms

50ms

110ms

Capacité aérobie (oxydative)

élevée

modérée

faible

Capacité anaérobie (glycolytique)

Faible

élevée

élevée

Caractéristiques

- **Endurance** prolongée
- Intensité modérée
- Résistantes à l'exercice
- Contraction lente

Contraction puissante et rapide
Peu endurente, résistante

Exercices explosifs

Exercices intensité importante et longue durée

Les différents types de fibres musculaires :

Types de fibre et performance:

Marathon: muscles jumeaux 93 à 99% de fibres I

Sprint: muscles jumeaux 25% de fibres de type I



La Fibre musculaire

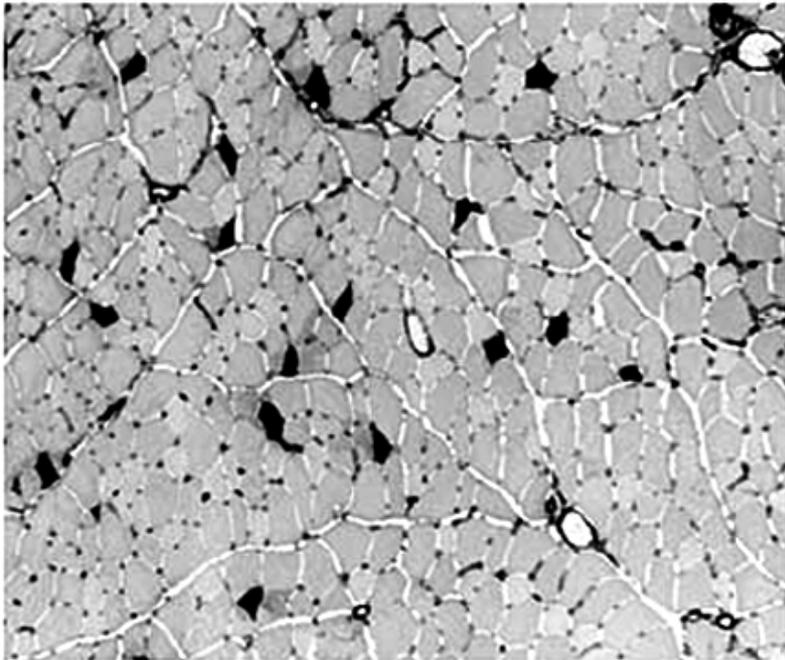
cellule postmitotique à activité contractile

- **Détermination :**
 - Fonction de la différenciation des **chaînes lourdes de la myosine**
 - Chaînes lourdes : codées par une superfamille de gènes MHC
 - Détermination génétique
 - Facteurs « environnementaux » ± “contrôlables”
- **Chaîne lourde de la myosine**
 - Détermine le type de contraction
 - Détermine la biochimie nécessaire
- **Variation**
 - Interindividuelle
 - Sexe
 - Entraînement ou inactivité → Modifiable par l'entraînement et l'activité physique
 - Hormones
 - Âge

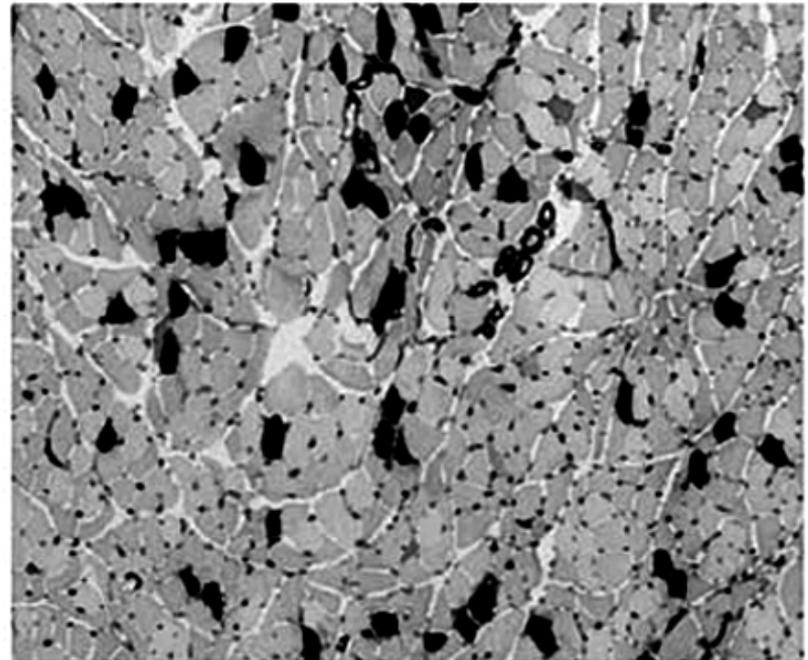
Vieillesse musculaire:

Modification du type de fibres musculaires avec l'âge

- Diminution du nombre de fibres de type II
 - diminution de la force et de la coordination
 - Contraction moins puissante et retardée
- Augmentation relative du nombre de fibres de type I



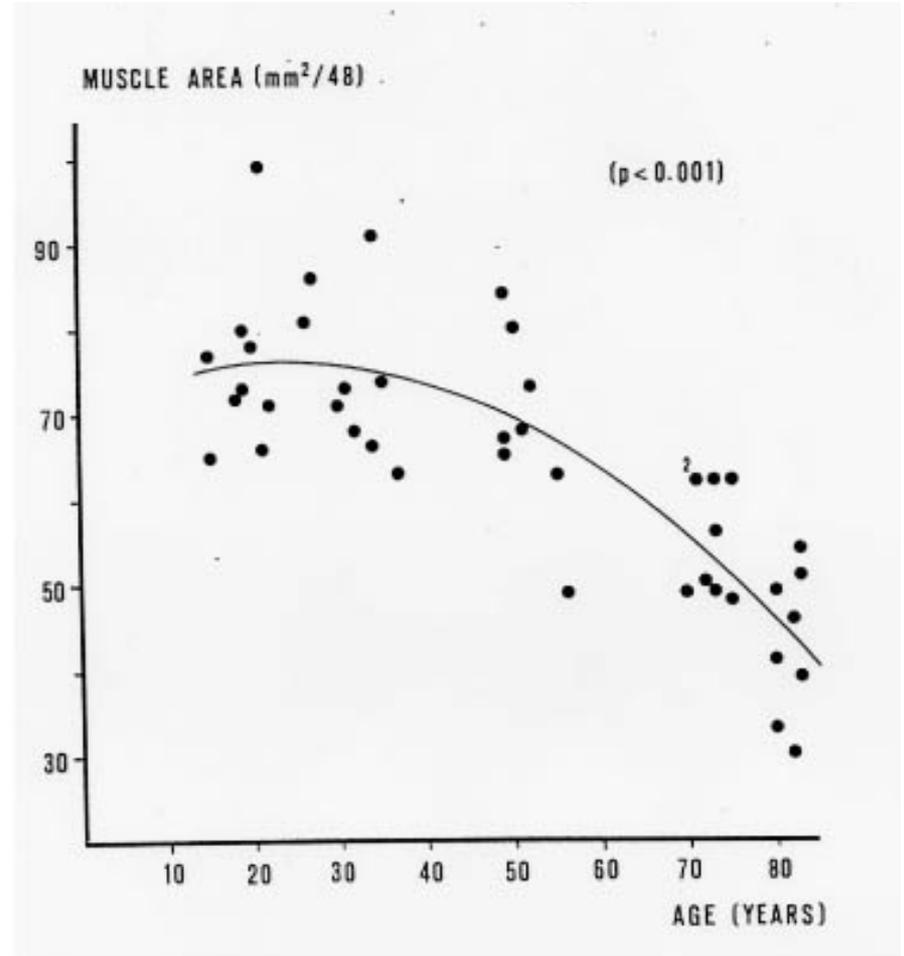
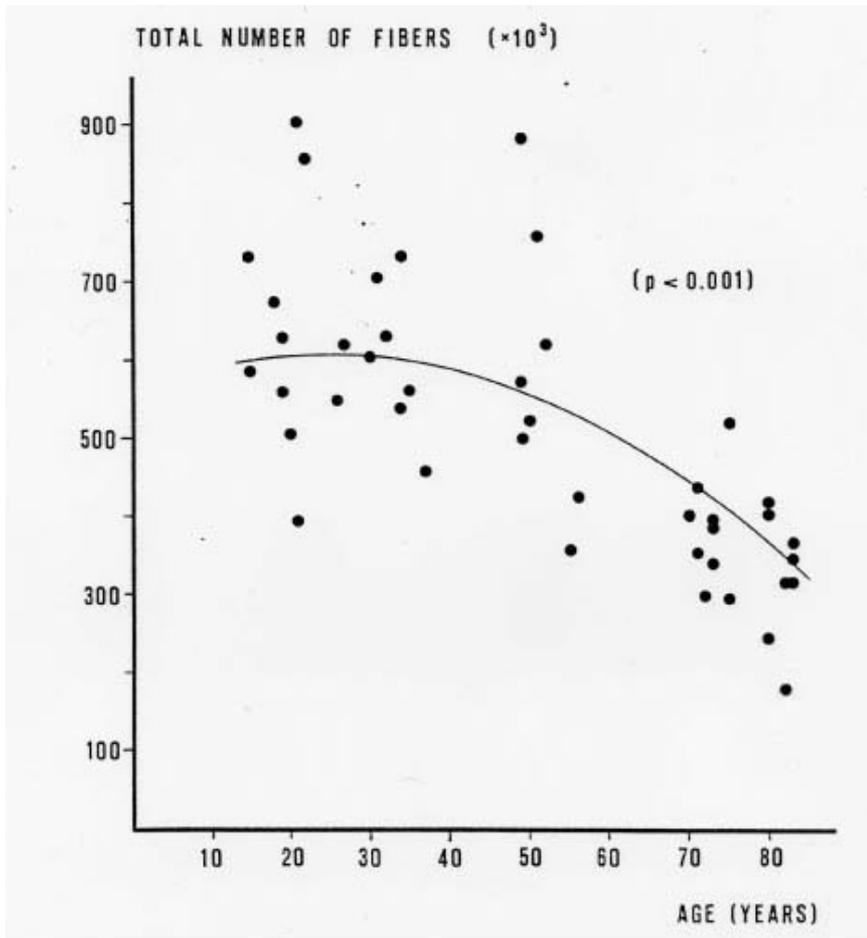
Young EDL



Old EDL

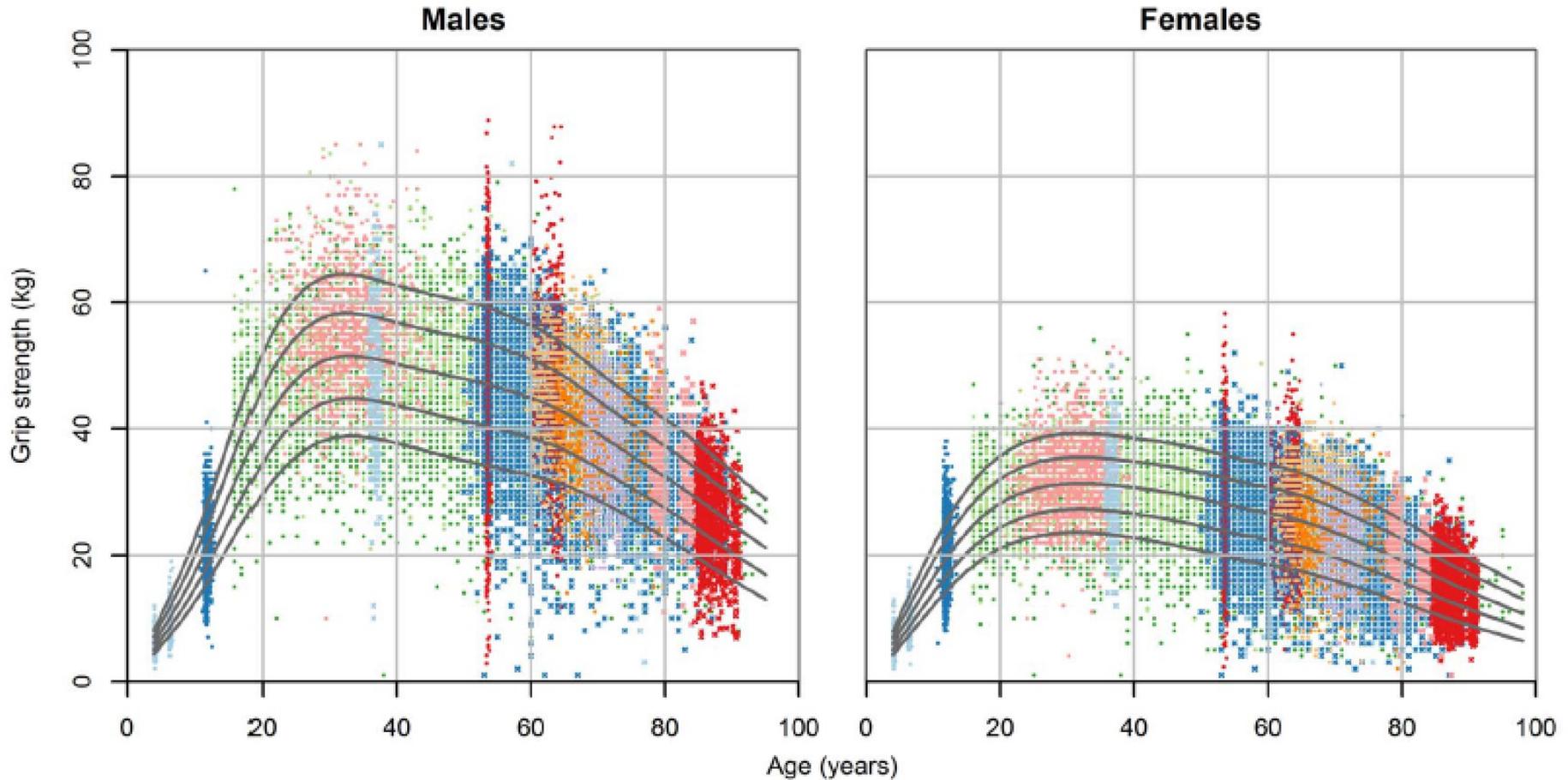
Vieillesse musculaire: Réduction du nombre et de la taille des fibres

Chez l'homme:

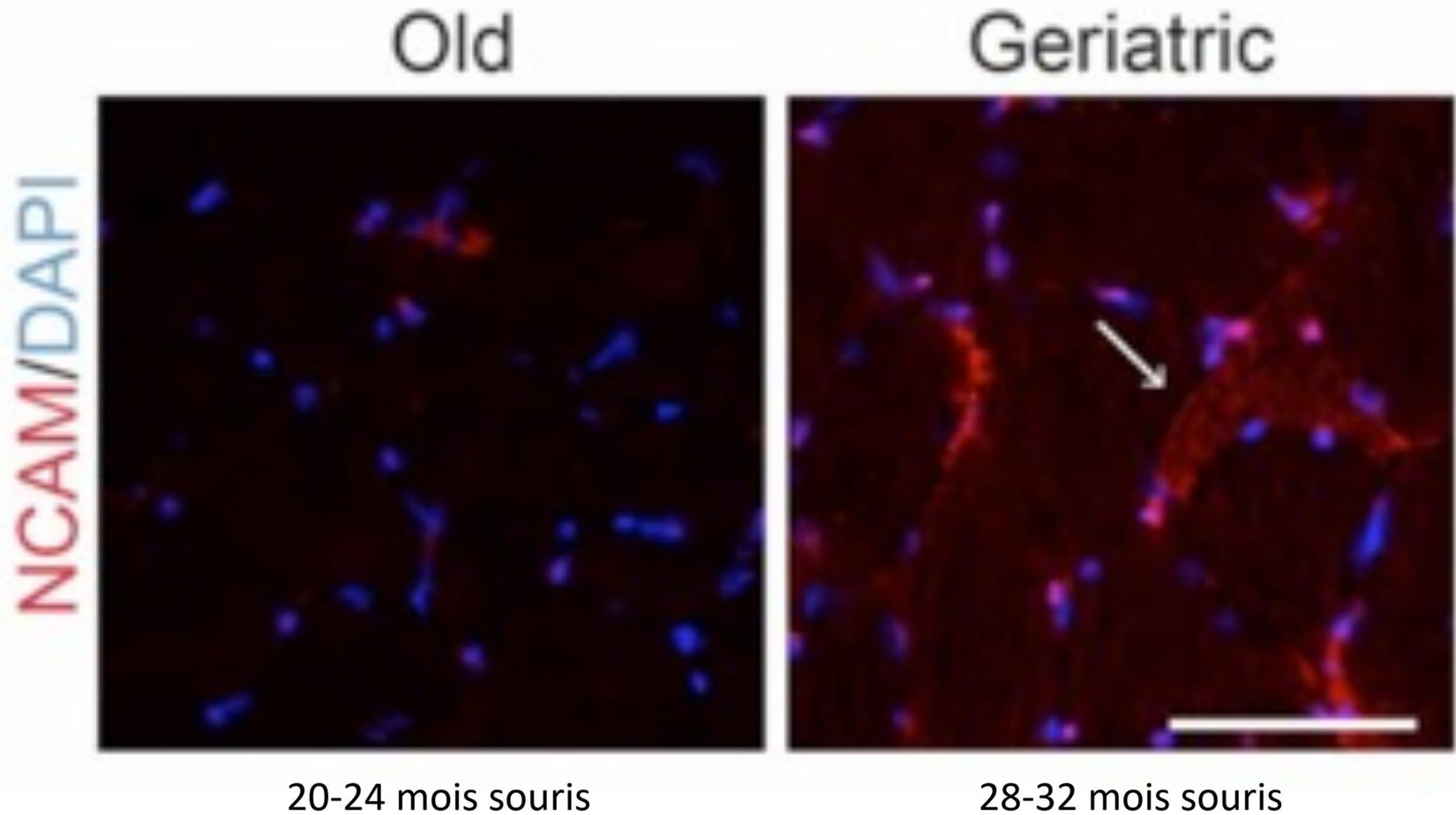


Vieillesse musculaire: Diminution de la force musculaire

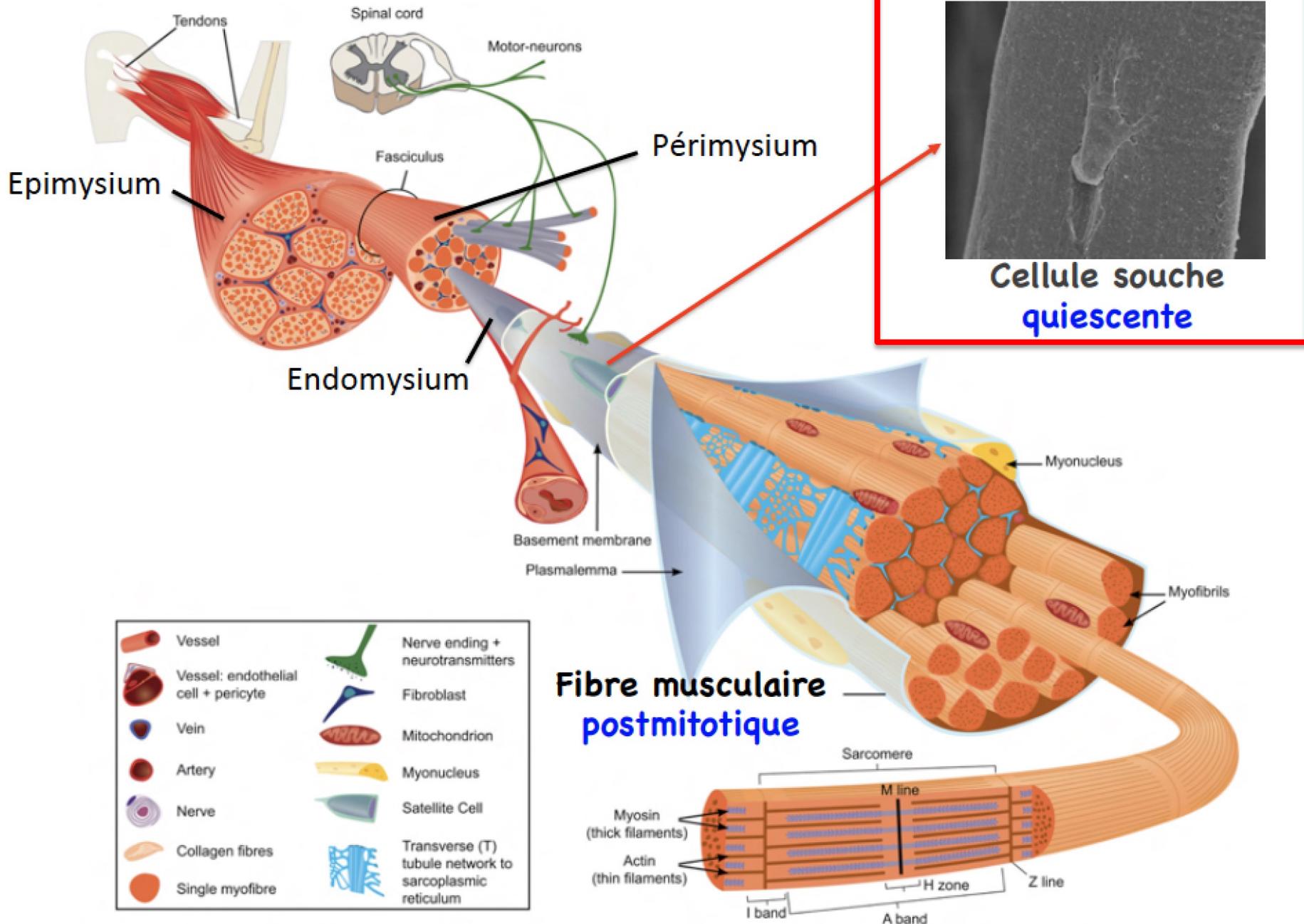
Réduction de la force musculaire (10 à 15% par an)



Vieillesse musculaire: Accumulation de la fibrose



Organisation du tissu musculaire squelettique:



Cellules souches: Différents phénotypes et différentes fonctions pour différents besoins tissulaires

Fort Renouvellement
Forte capacité régénérative

Faible Renouvellement
Forte capacité régénérative

Faible Renouvellement
Faible capacité régénérative

Contribution des cellules souches

Cellules sanguines
Epithélium intestinal
Epiderme

Foie
Muscle squelettique

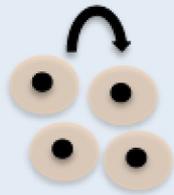
Cerveau
Rein
Coeur

Le modèle de la différenciation musculaire

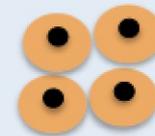
SPÉCIFICATION

DÉTERMINATION

DIFFÉRENCIATION



précoce



tardive



Cellule Souche
Musculaire
squelettique

Myoblaste
prolifératif

Myocyte

Myotube

DIFFÉRENCIATION

24hr

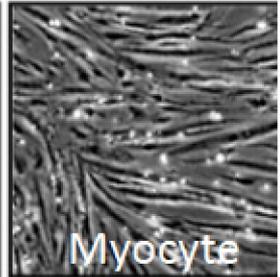
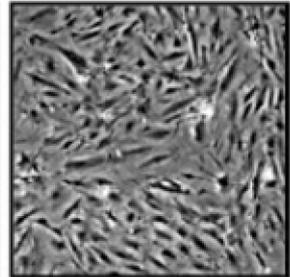
48hr

72hr

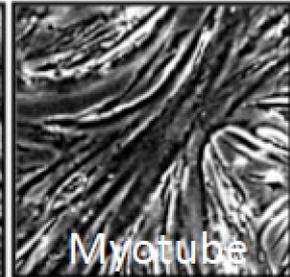
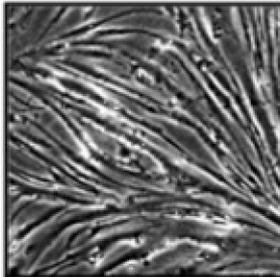
96hr



Myoblaste

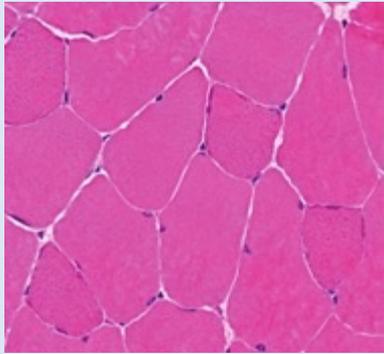


Myocyte

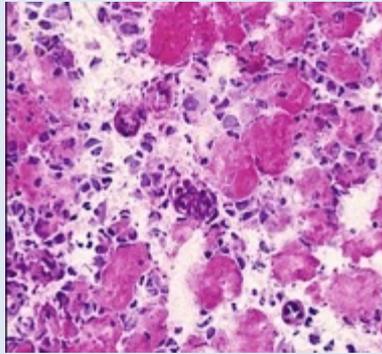


Myotube

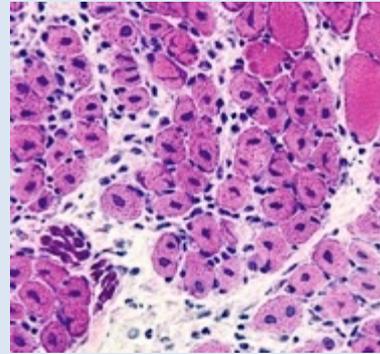
Le Processus de Régénération musculaire



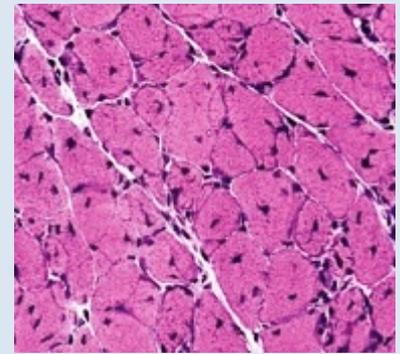
Jour 0



Jour 2



Jour 4



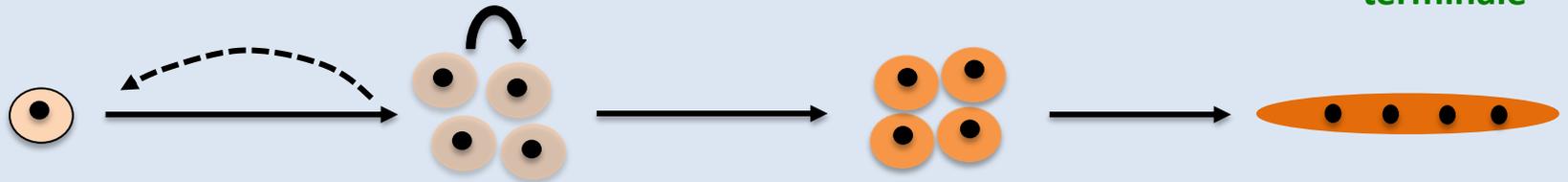
Jour 10

Quiescence

Activation

Differentiation précoce

Différenciation terminale



Cellule souche
quiescente

Myoblaste
Prolifératif

Myocyte

Myotube

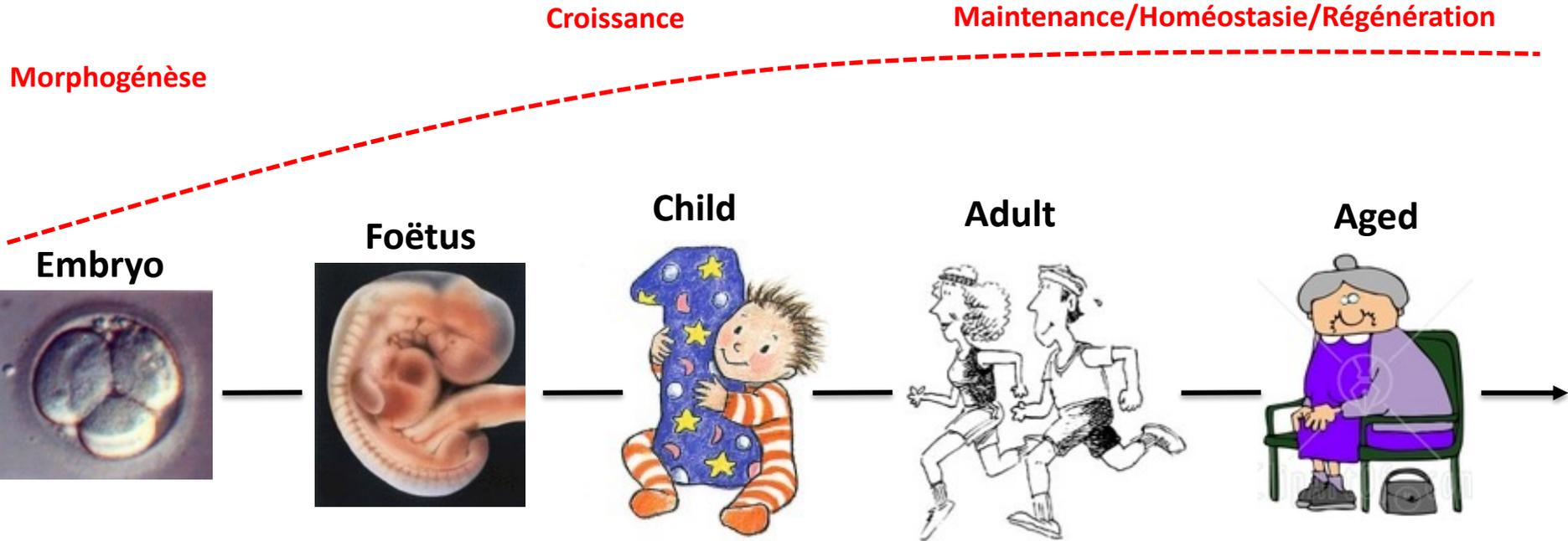
Pax3
Pax7

MyoD
Myf5
(*Mrf4*)

Myogenin

Myogenin
Mrf4

Vieillesse des cellules souches

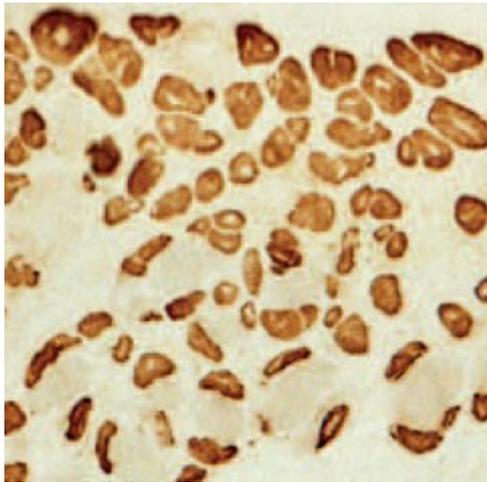


Réduction du nombre de cellules souches et
perte de leur potentiel

Vieillesse musculaire: Perte de la capacité régénérative du muscle « très âgé »

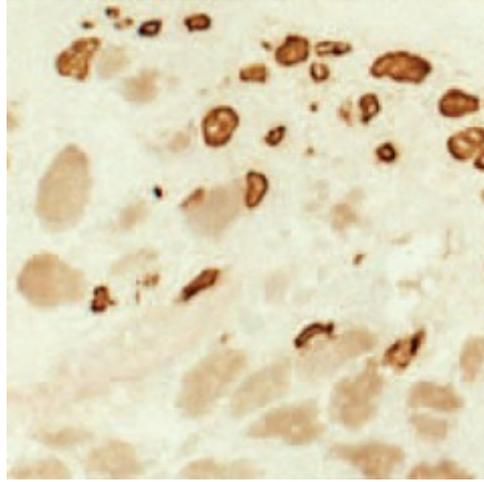
5-6 mois souris

Adulte

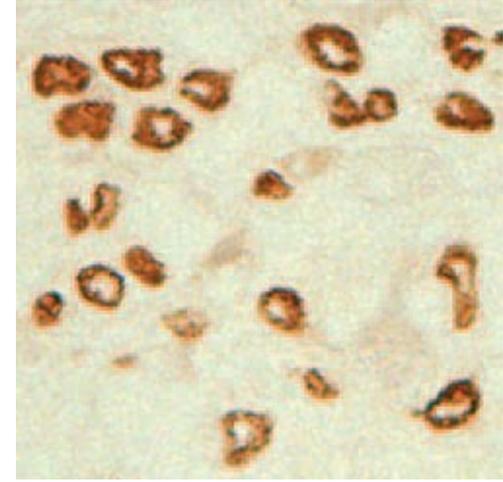


28-32 mois souris

« Gériatrique »



SAMP8



Embryonic Myosin Heavy Chain: marqueur tardif de la différenciation

Vieillesse musculaire: Cellules souches=satellites: perte en quantité & qualité

Réduction du nombre de cellules souches

Défaut(s) de la niche: altérations des signaux fournis aux cellules souches

Perte de fonction des cellules souches

Défaut(s) de la niche: altérations des signaux fournis aux cellules souches

Défaut(s) intrinsèques des cellules souches musculaires

Altérations métaboliques

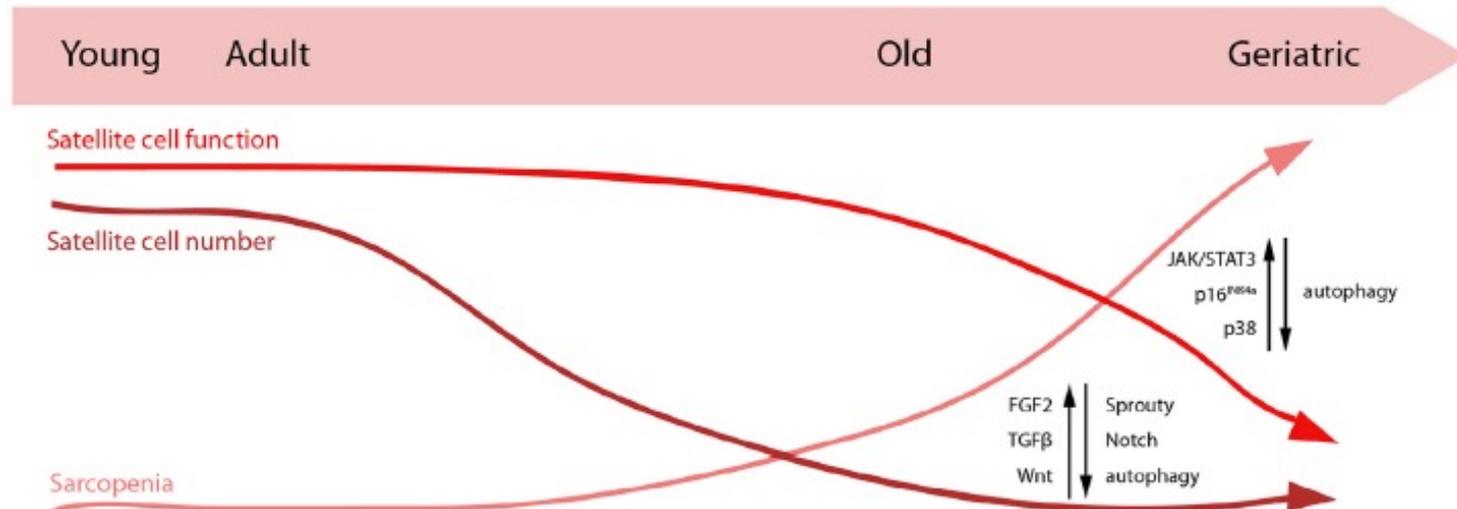
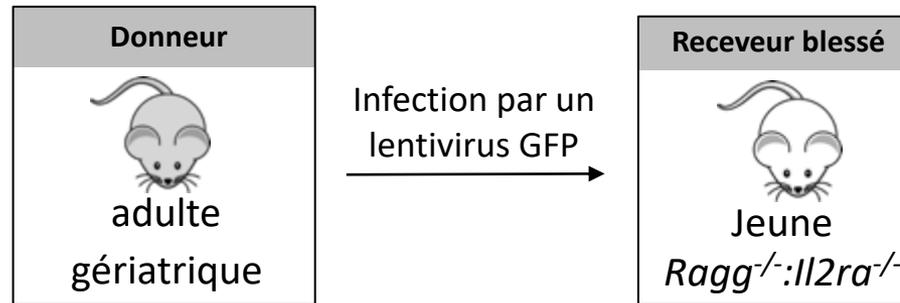
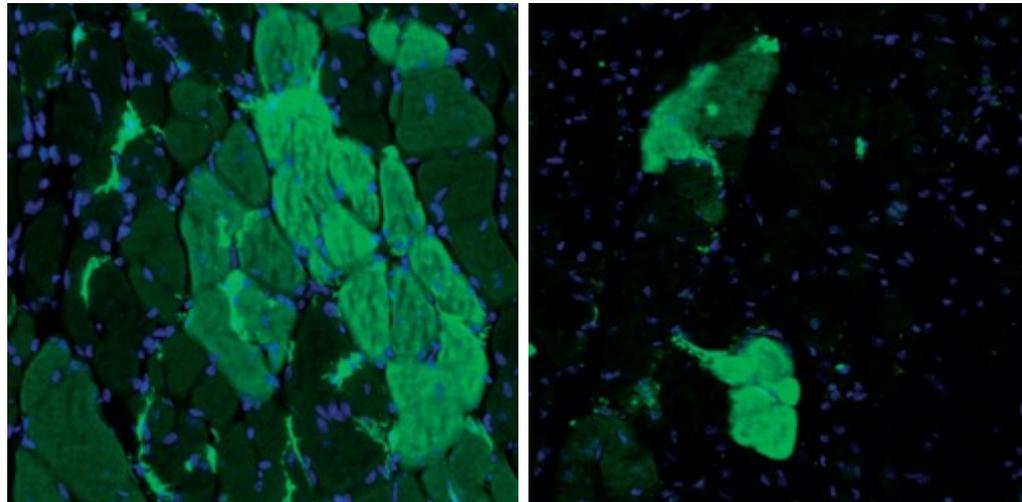


Fig. 1. Determinants of muscle stem cells decline with aging.

Les cellules satellites issues d'animaux très âgés possèdent un potentiel de greffe réduit

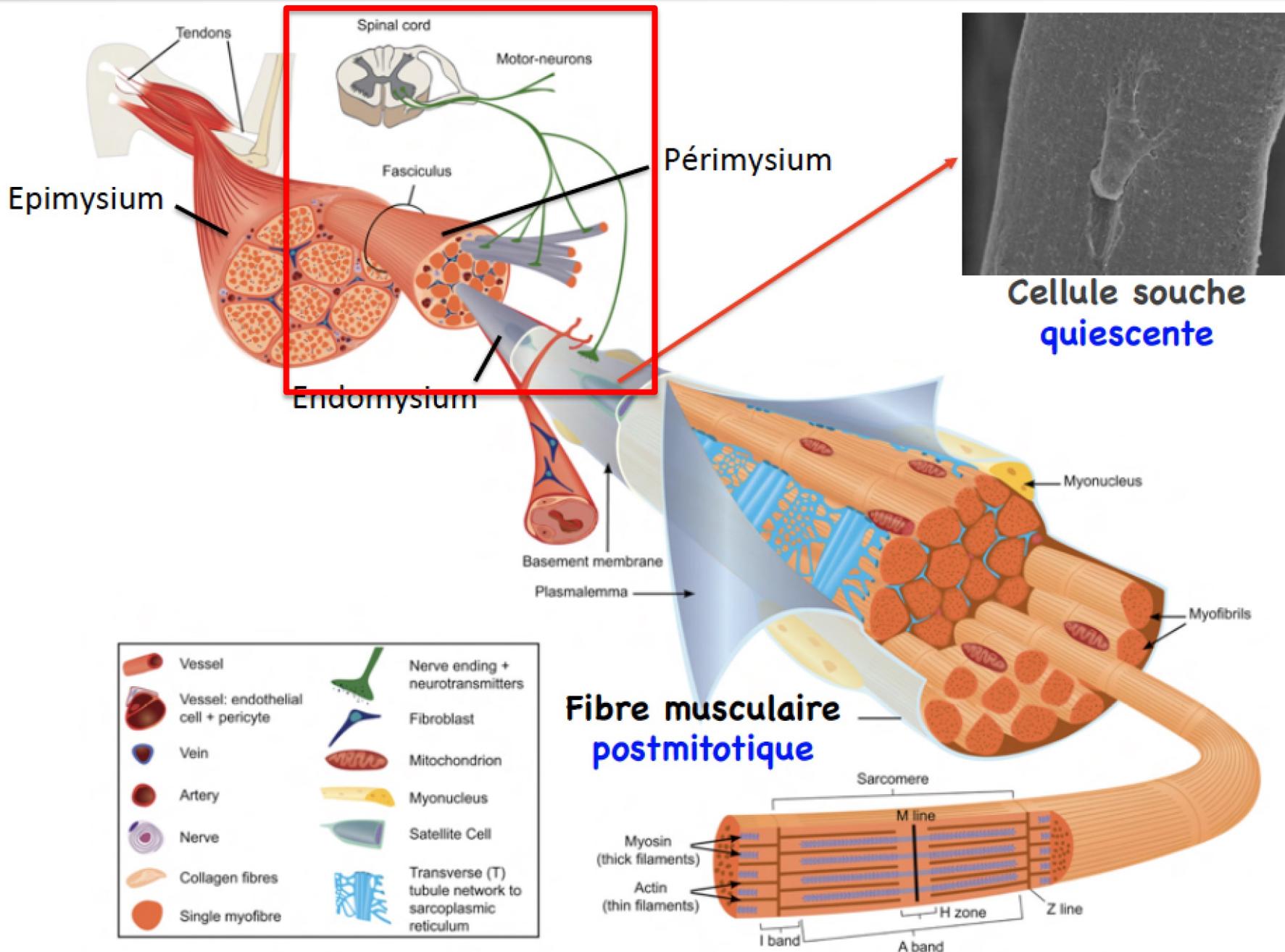


Cellule Satellite Adulte Cellule Satellite « Gériatrique »

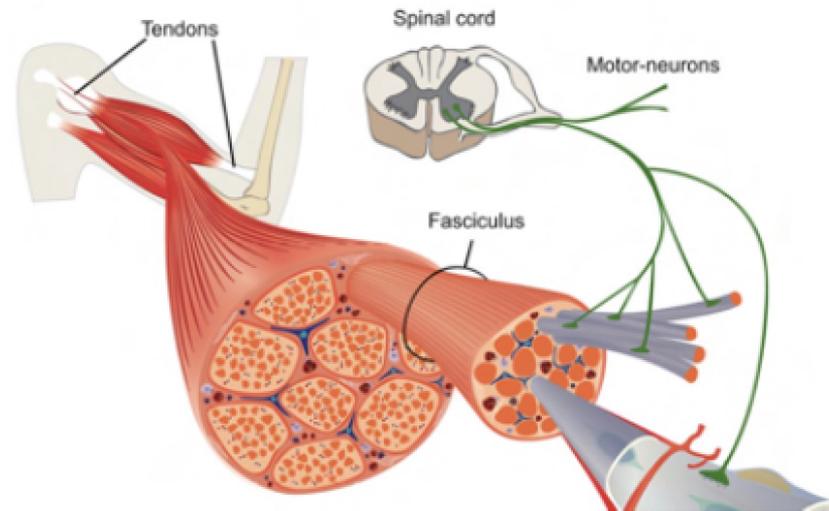


→ Perte de la capacité régénérative des cellules satellites « gériatriques »

Organisation du tissu musculaire squelettique:



Innervation de la fibre musculaire par un motoneurone : l'unité motrice



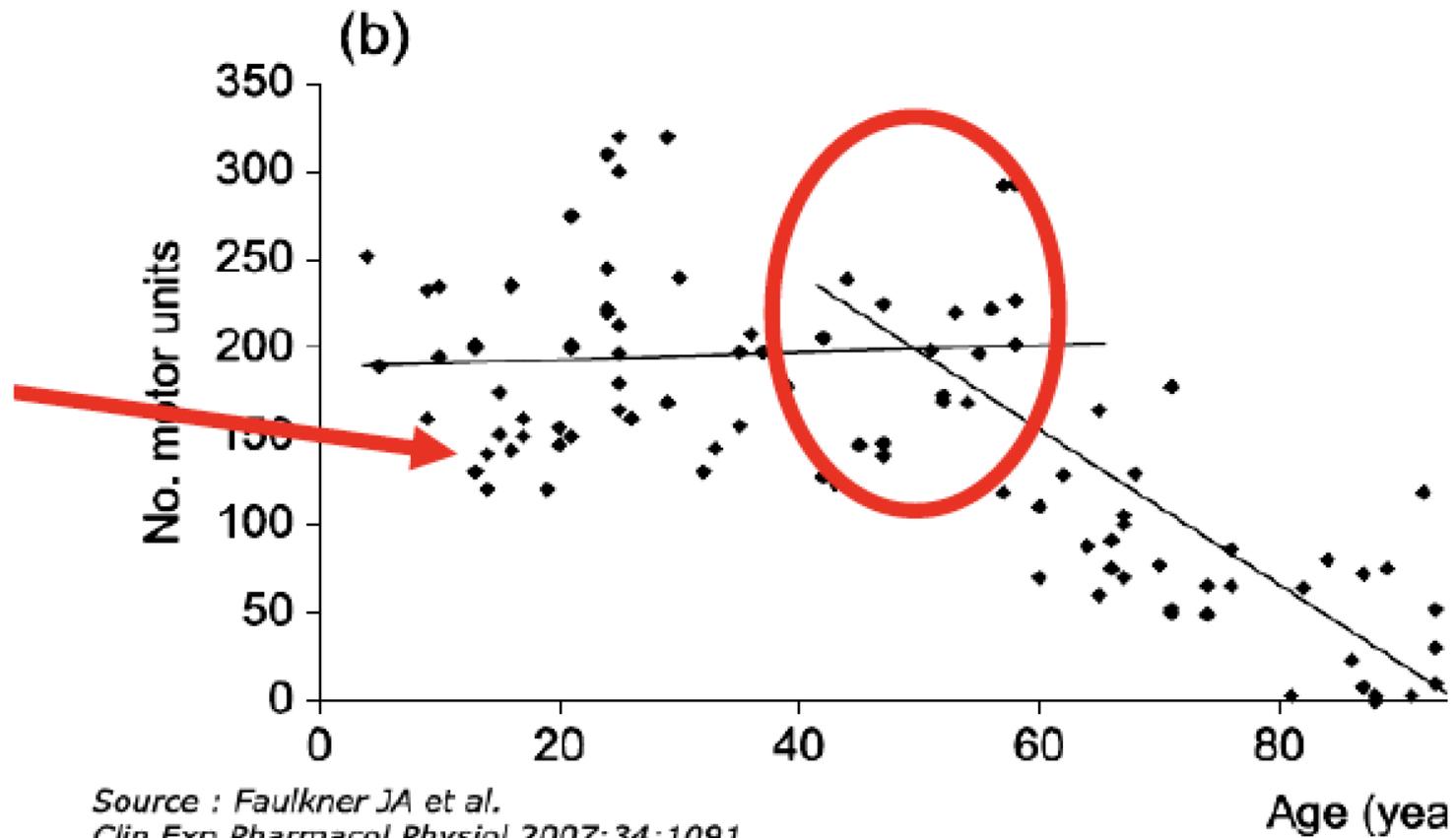
Un ordre moteur prend naissance au niveau du SNC et chemine jusqu'au muscle par le motoneurone.

- Si l'ordre part du cerveau = contraction volontaire
- Si l'ordre part de la moëlle épinière = réflexe

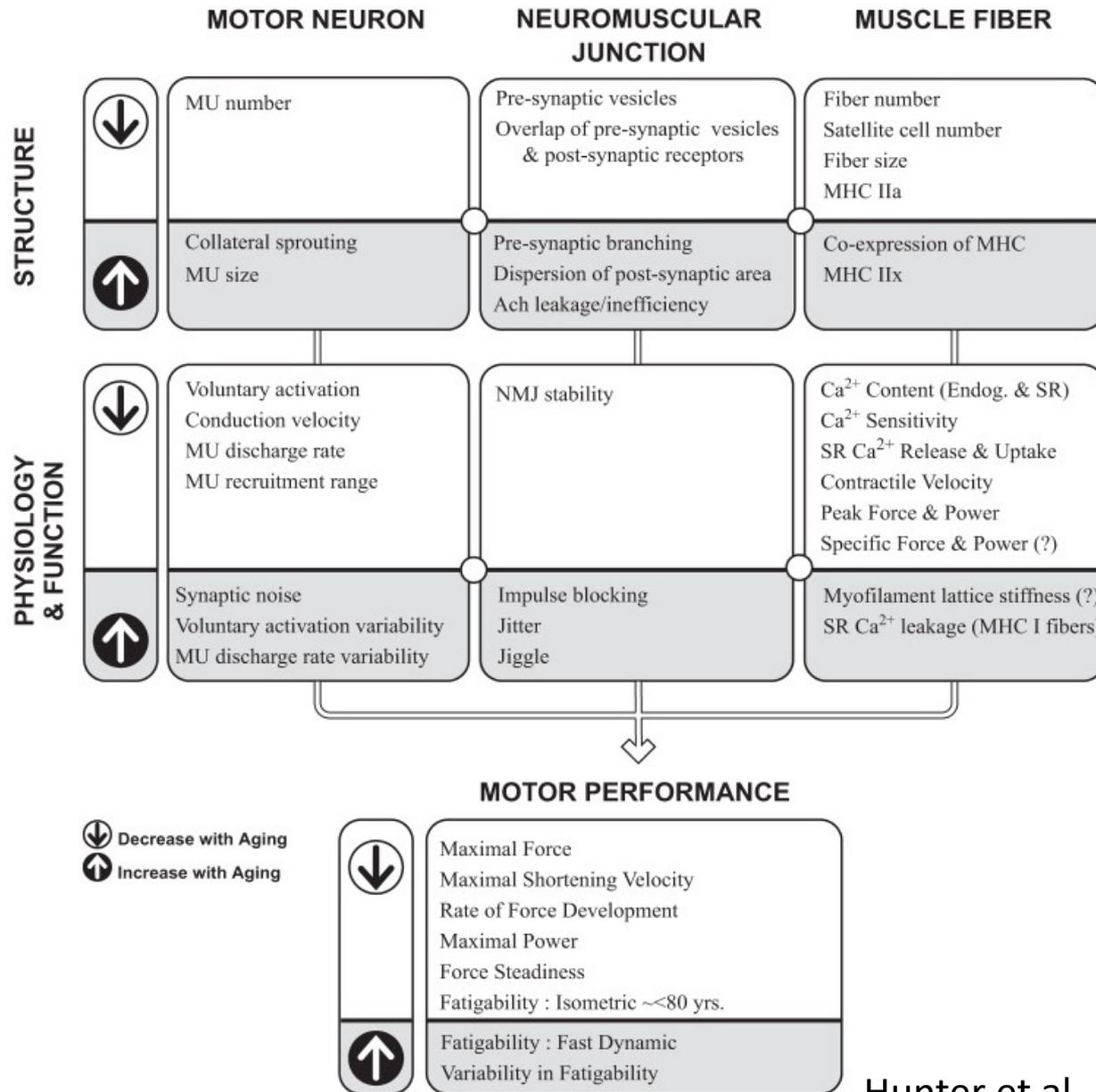
Unité motrice = 1 motoneurone α qui innerve un certain nombre de fibres musculaires

- 10 à 20 fibres pour des muscles très rapides et précis (muscle oculomoteur)
- 2000 fibres pour des muscles grossiers (quadriceps)

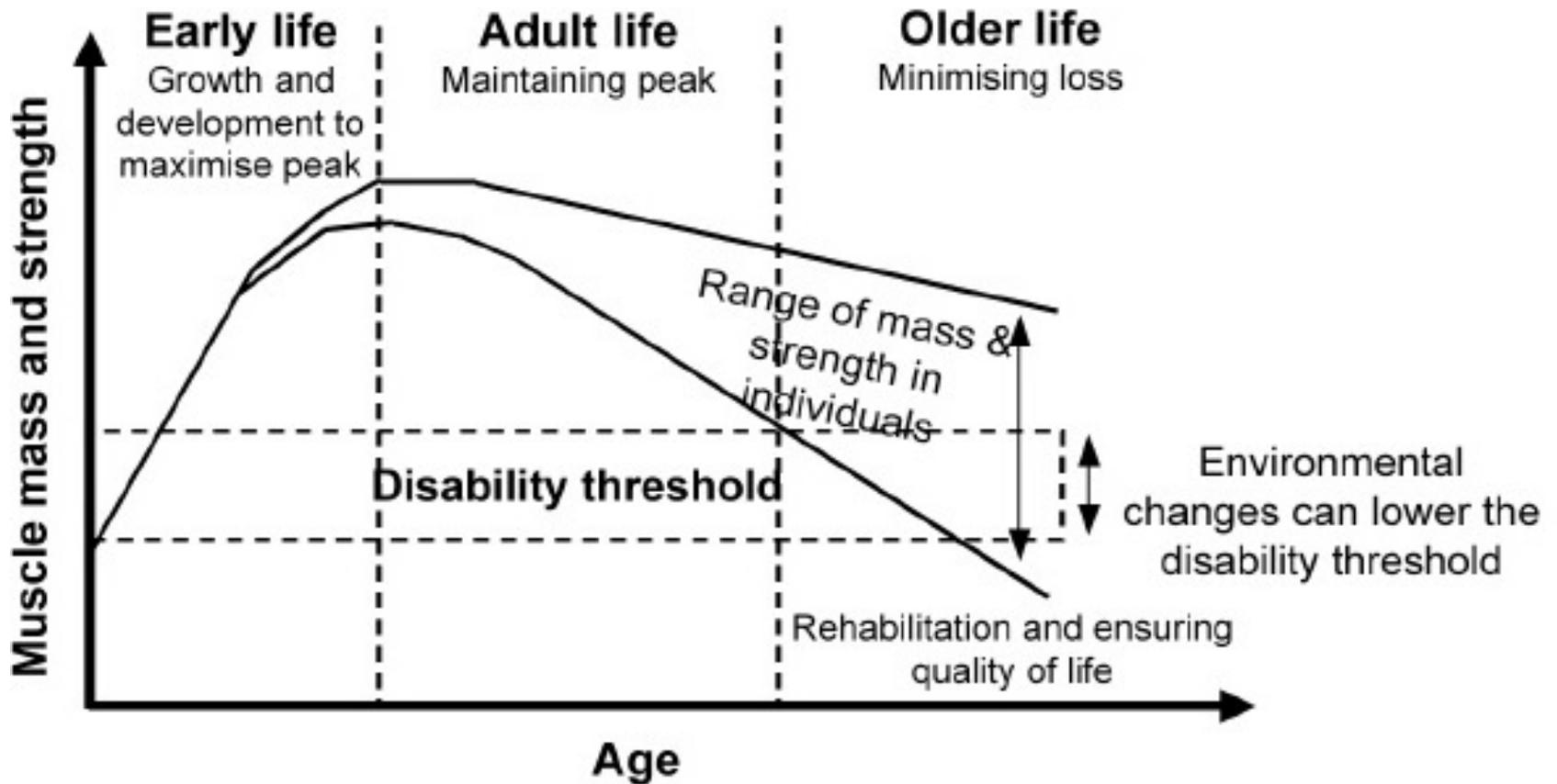
Vieillesse musculaire: réduction du nombre d'unités motrices



Vieillessement neuro-musculaire



Histoire naturelle du vieillissement musculaire





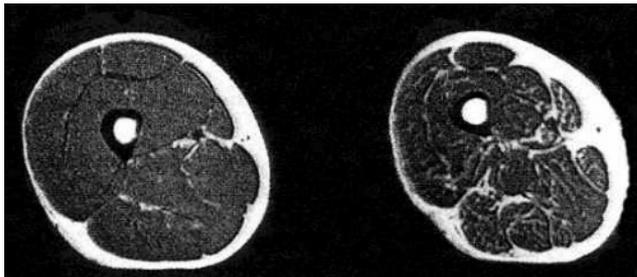
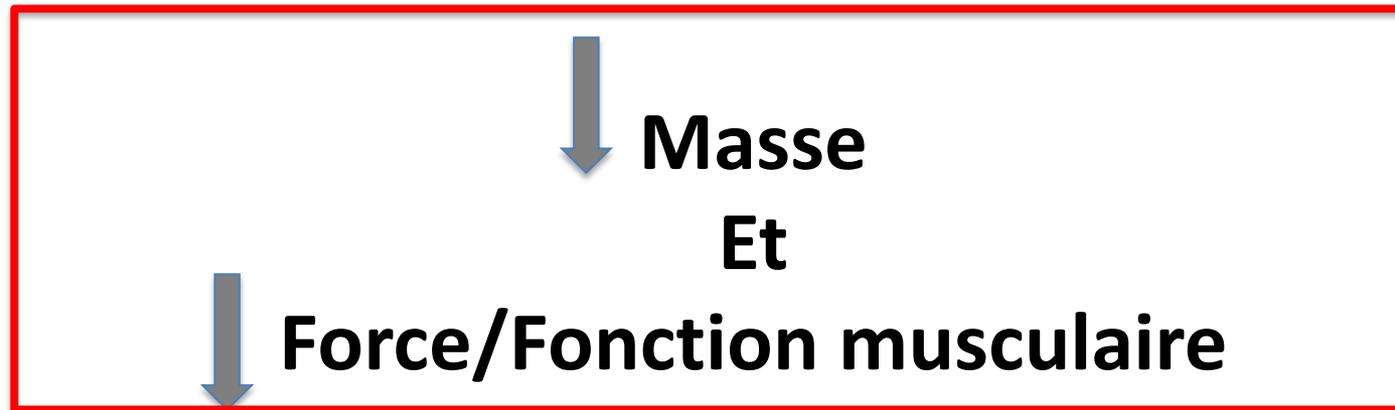
SARCOPENIE

Sarcopénie

« Pathologie » musculaire

-résultant d'une Perte **quantitative** & **qualitative**

- Favorisée par le vieillissement musculaire



Sarcopénie ≠ cachexie

- Cachexie= Perte de poids + masse grasse + masse maigre
- Catabolisme protéique accru par pathologies sous jacentes
- Inflammation + Anorexie

Differences between sarcopenia and cachexia

	Sarcopenia	Cachexia
Definition	Muscle mass <2SD of young healthy population, decreased muscle function	Weight loss >5% in 6 months
Mechanism	Aging	Pathologic
Comorbid condition	+/-	+++
Functional limitation	++	+++
Inflammation	-	++
Fat mass	Increased	Decreased
Protein degradation	-/+	+++
Resting Energy Expenditure	Decreased	Increased
Anorexia	+	++

Prévalence

- 1–29% de la population vivant à domicile (community-dwelling)
- 14–33% de la population en soins longue durée
- 41% de la population institutionnalisée (définition EWGSOP)
- 10% de la population en gériatrie aiguë

- Europe/Projection 2045: estimée à 13% jusqu'à 22% en 2045 (définition EWGSOP)

Shen et al. JAMDA 2019, Metaanalysis

Ethgen, O., et al., *The future prevalence of sarcopenia in Europe: A claim for public health action*. *Calcified tissue international*, 2017.

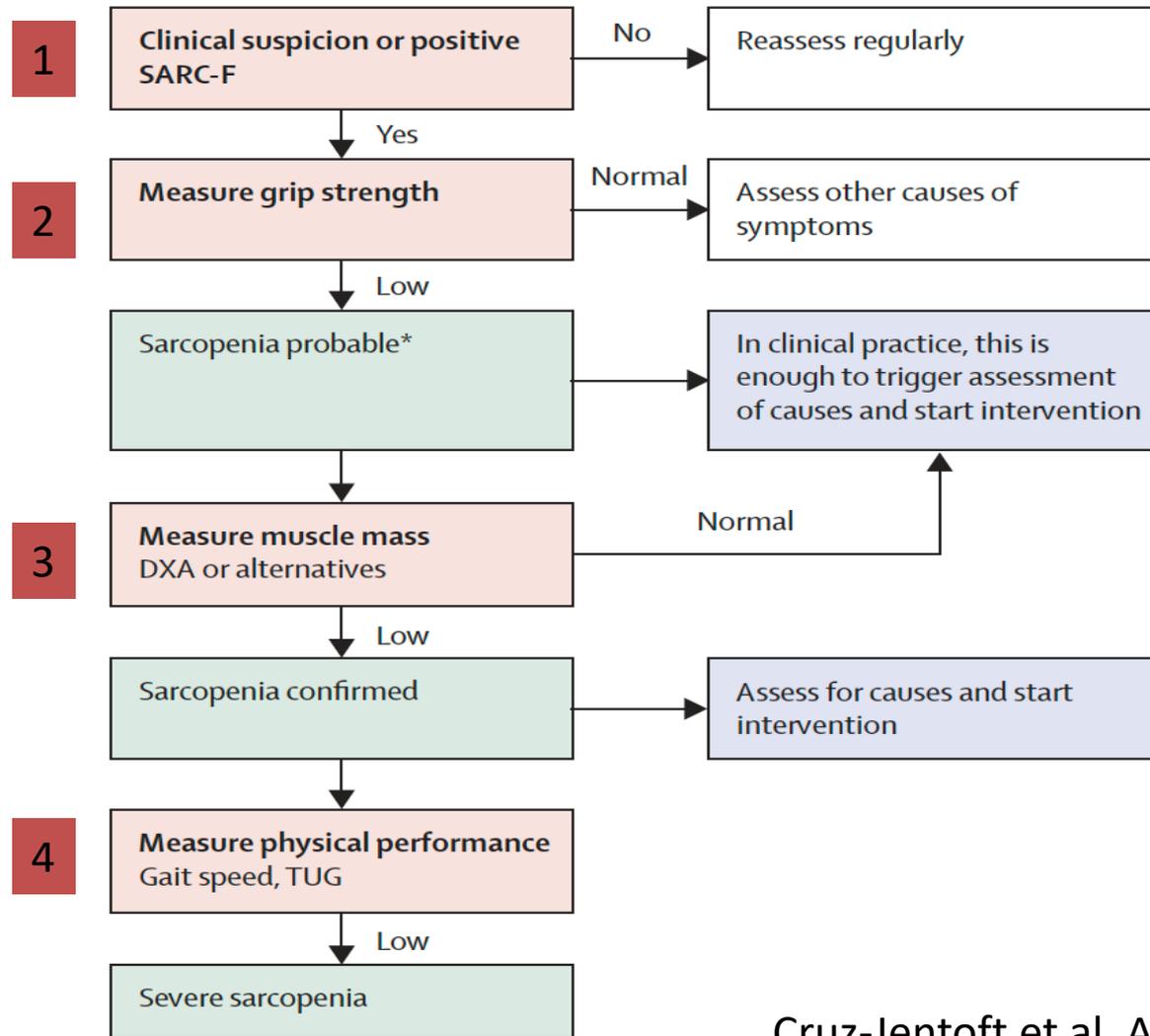
100(3): p. 229-234.

Diagnostic: Techniques

Variable	Research	Clinical Practice
Muscle mass	<ul style="list-style-type: none">• Computed Tomography (CT)• Magnetic Resonance Imaging (MRI)• Dual energy X-Ray Absorptiometry (DXA)• <u>Bioimpedance analysis (BIA)</u>• Total or partial body potassium per fat-free soft tissue (TBK)	<ul style="list-style-type: none">• BIA• DXA• Anthropometry
Muscle strength	<ul style="list-style-type: none">• Handgrip strength• Knee flexion/extension• Peak expiratory flow (PEF)	<ul style="list-style-type: none">• Handgrip strength
Physical performance	<ul style="list-style-type: none">• Short Physical Performance Battery (SPPB)• Usual gait speed• Timed get-up-and-go test• Stair climb power test	<ul style="list-style-type: none">• SPPB• Usual gait speed• Get-up-and-go test

EWGSOP-2

algorithme dg de sarcopénie



EWGSOP-2

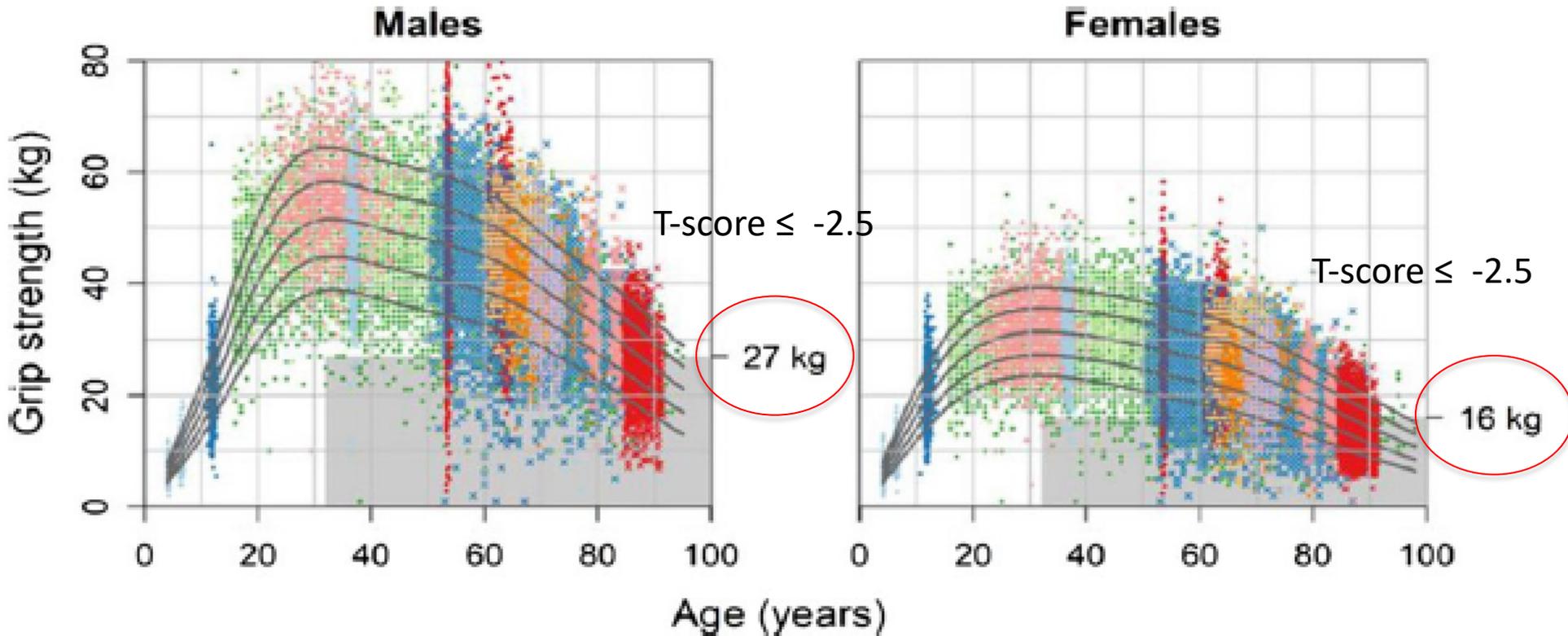
Etape 1: Questionnaire SARC-F

Composante	Question	Score
Force	Avez-vous des difficultés pour lever et transporter 4,5 kg ?	Aucune = 0 Un peu = 1 Beaucoup ou incapable = 2
Troubles de la marche	Avez-vous des difficultés pour traverser une pièce ?	Aucune = 0 Un peu = 1 Beaucoup ou incapable = 2
Lever d'une chaise	Avez-vous des difficultés pour vous lever d'une chaise?	Aucune = 0 Un peu = 1 Beaucoup, avec aide ou incapable = 2
Montée des escaliers	Avez-vous des difficultés pour monter 10 marches ?	Aucune = 0 Un peu = 1 Beaucoup, avec aide ou incapable = 2
Chutes	Combien de fois êtes-vous tombé dans les 12 derniers mois ?	Pas de chute = 0 1 à 3 chutes = 1 ≥ 4 chutes = 2

SARC-F \geq 4 : *sarcopénie « probable »*

EWGSOP-2

Etape 2: force de préhension



EWGSOP-2

Etape 2: force musculaire

Table 3. EWGSOP2 sarcopenia cut-off points

Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low strength by chair stand and grip strength		
Grip strength	<27 kg	<16 kg
Chair stand	>15 s for five rises	

EWGSOP-2

Etape 3: masse musculaire

Table 3. EWGSOP2 sarcopenia cut-off points

Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women
.....		
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low muscle quantity		
ASM	<20 kg	<15 kg
ASM/height ²	<7.0 kg/m ²	<6.0 kg/m ²

EWGSOP-2

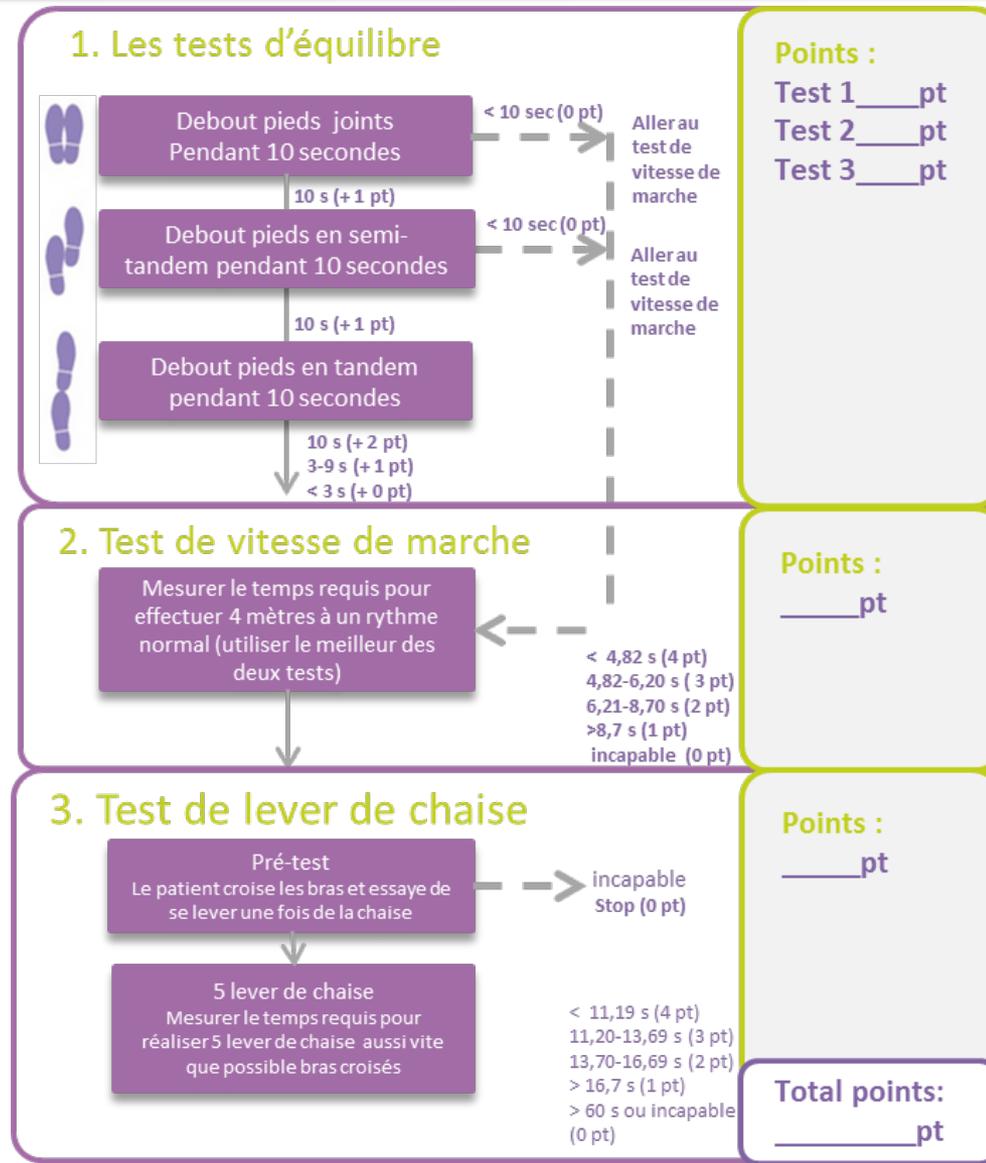
Etape 4: performance physique

Table 3. EWGSOP2 sarcopenia cut-off points

Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women
<hr/>		
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low performance		
Gait speed	≤ 0.8 m/s	
SPPB		≤ 8 point score
TUG		≥ 20 s
400 m walk test	Non-completion or ≥ 6 min for completion	

SPPB

Short Physical Performance Battery



Importance du diagnostic de la sarcopénie: Recommandations HAS et FFN nov 2021

Diagnostic de la dénutrition chez la personne ≥ 70 ans

≥ 1 critère phénotypique	+	≥ 1 critère étiologique	Sévérité
Perte de poids : <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 5\%$ en 1 mois - ou $\geq 10\%$ en 6 mois - ou $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie 		Réduction de la prise alimentaire $\geq 50\%$ pendant plus d'1 semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport : <ul style="list-style-type: none"> - à la consommation alimentaire habituelle - ou aux besoins protéino-énergétiques 	Perte de poids : <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 10\%$ en 1 mois - ou $\geq 15\%$ en 6 mois - ou $\geq 15\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie
IMC < 22 kg/m ²		Absorption réduite (malabsorption/maldigestion)	IMC < 20 kg/m ²
Sarcopénie confirmée		Situation d'agression (avec ou sans syndrome inflammatoire) : <ul style="list-style-type: none"> - pathologie aiguë - ou pathologie chronique - ou pathologie maligne évolutive 	Albuminémie ≤ 30 g/L

Importance du diagnostic de la sarcopénie: Recommandations HAS et FFN nov 2021

Diagnostic de la dénutrition chez la personne ≥ 70 ans

Consensus européen (EWGSOP 2019) définissant la sarcopénie confirmée comme l'association d'une réduction de la force et de la masse musculaire.

	Femme	Homme
Réduction de la force musculaire (au moins 1 critère)		
5 levers de chaise en secondes	> 15	
Force de préhension (dynamomètre) en kg	< 16	< 27
ET réduction de la masse musculaire (au moins 1 critère)*		
Masse musculaire appendiculaire en kg	< 15	< 20
Index de masse musculaire appendiculaire en kg/m ²	< 5,5	< 7

* Les outils les plus fréquemment utilisés dans la littérature pour estimer la réduction de la masse musculaire sont la DEXA et l'impédancemétrie. D'autres techniques sont validées pour mesurer la masse musculaire (tels le scanner, l'IRM ou l'échographie musculaire), mais les seuils restent à définir dans la population âgée. Concernant l'anthropométrie, un tour de mollet < 31 cm est proposé.

Processus to dependence...

Physiological
decline

Deficiency

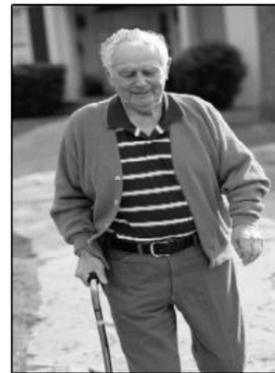
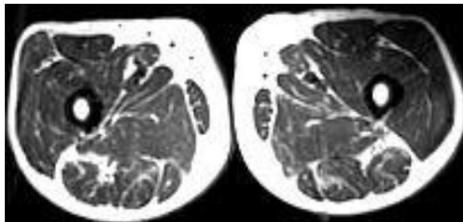
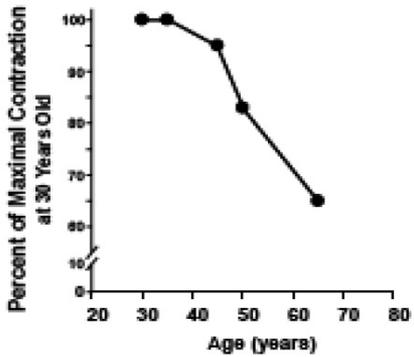
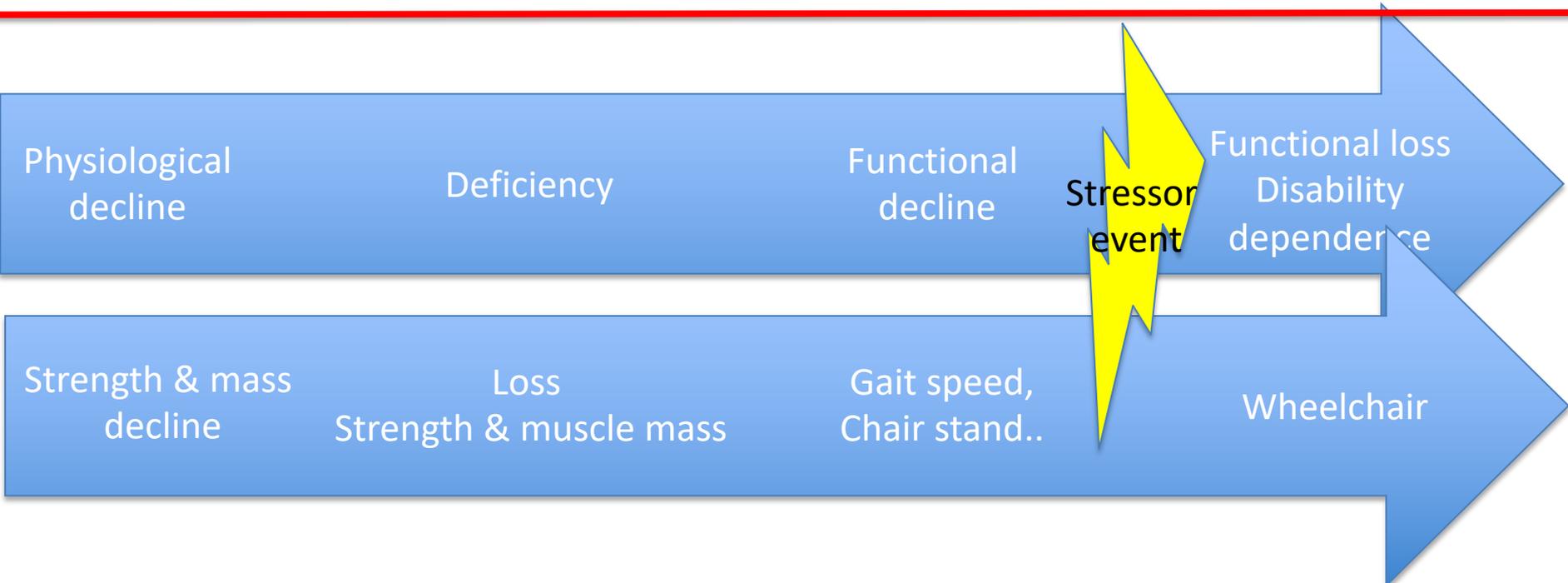
Functional
decline

Stressor
event

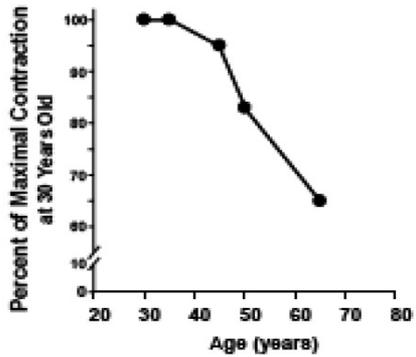
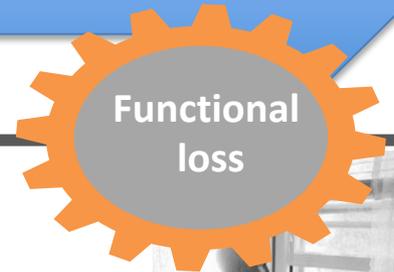
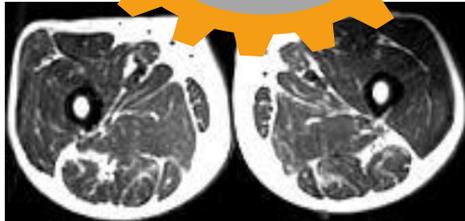
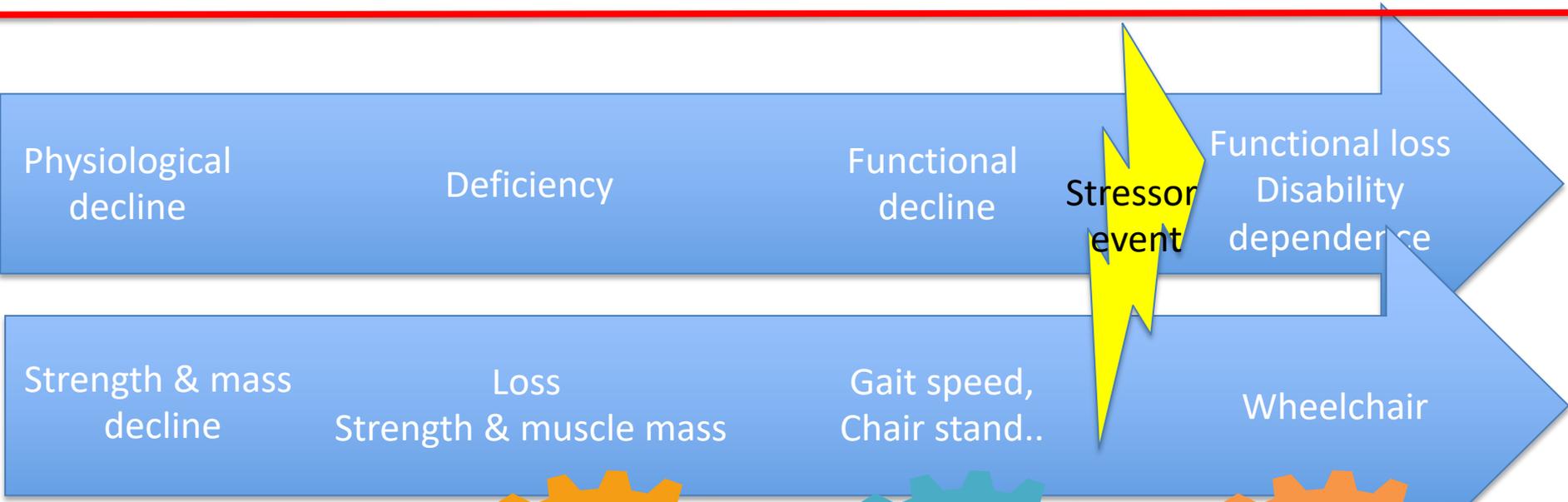
Functional loss
Disability
dependence



Processus to dependence...



Processus to dependence...



Sarcopénie: Conséquences cliniques

- x3.7 mortalité
- X2 risque chute
- Risque dépendance
- +50% risque admission H
- + 20j de DMS
- +34% à 58% coût soins H

- Plus importants chez patients avec obésité sarcopénique

Complications liées à la perte de masse maigre

Masse maigre =
eau + protéine
(muscle
squelettique)

Complications Associated with LBM Loss

-10%



- **Decreased Immunity**
- Increased risk of infection

-20%



- **Decreased wound healing**
- Increased muscle weakness
- Increased risk of infection

-30%



- Difficulty sitting
- **Pressure ulcers**
- Pneumonia
- Inability to heal

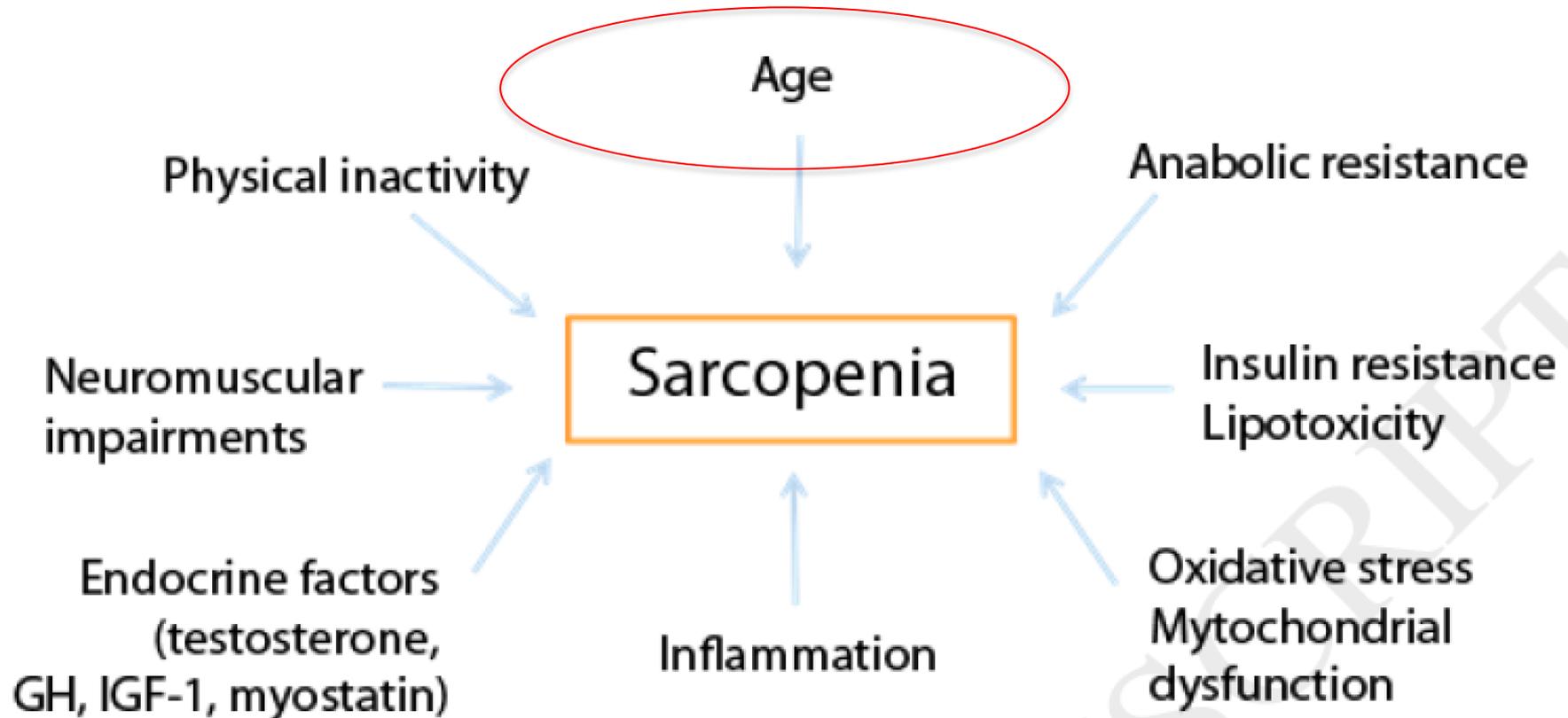
-40%



- Increased risk of **death**, usually from **pneumonia**

PHYSIOPATHOLOGIE SARCOPENIE

Physiopathologie de la sarcopénie



Vieillesse musculaire: processus multifactoriel

Perte de fonction musculaire:

Diminution de la force et de la masse musculaire

Augmentation de la fibrose:

Rigidité musculaire, fragilité musculaire

Perte de la capacité régénérative

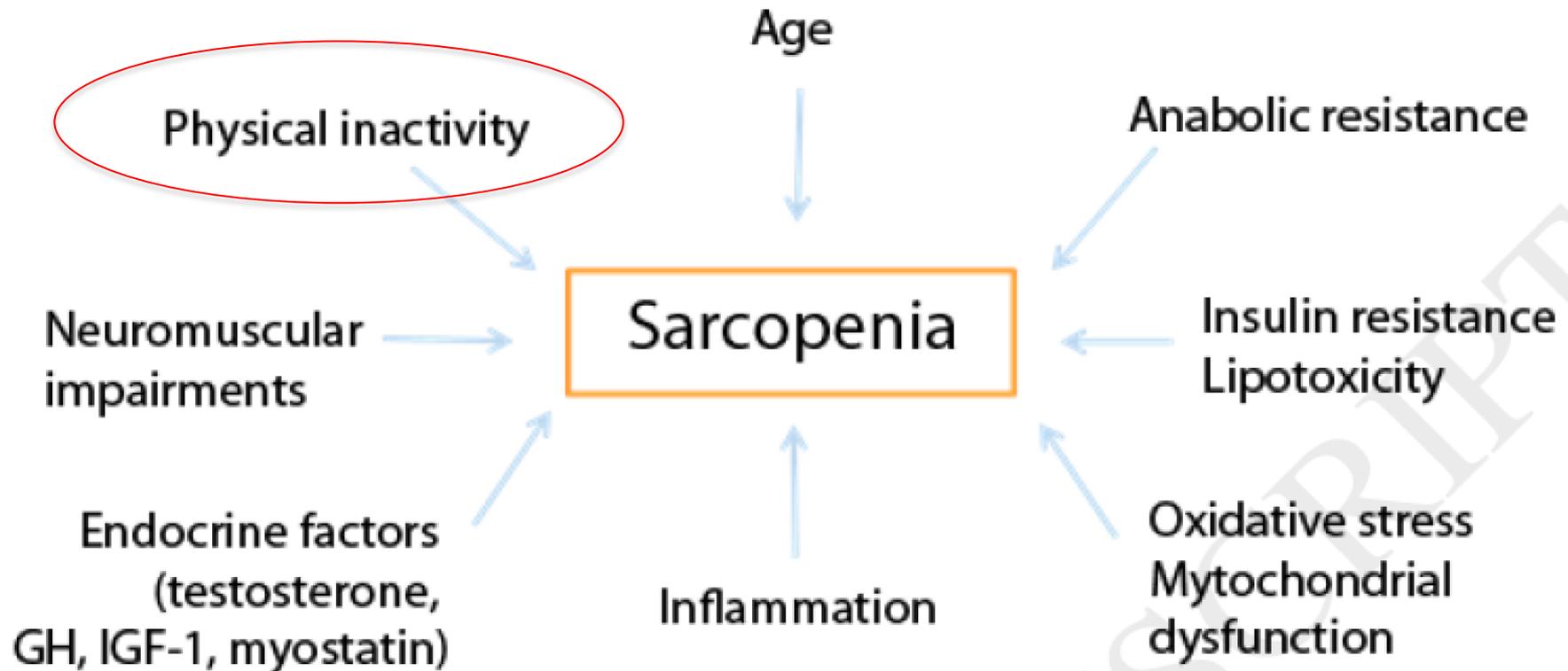
Réduction du nombre de cellules souches
Perte de fonction des cellules souches

Modification de l'innervation:

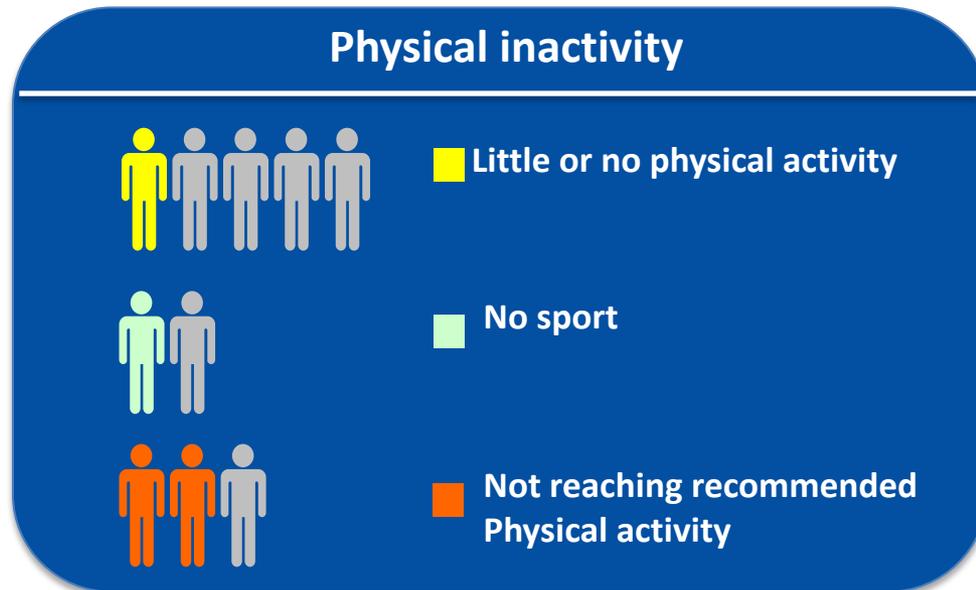
Réduction du nombre d'unités motrices par apoptose des motoneurones

Augmentation de la masse grasseuse

Physiopathologie de la sarcopénie



Inactivité physique



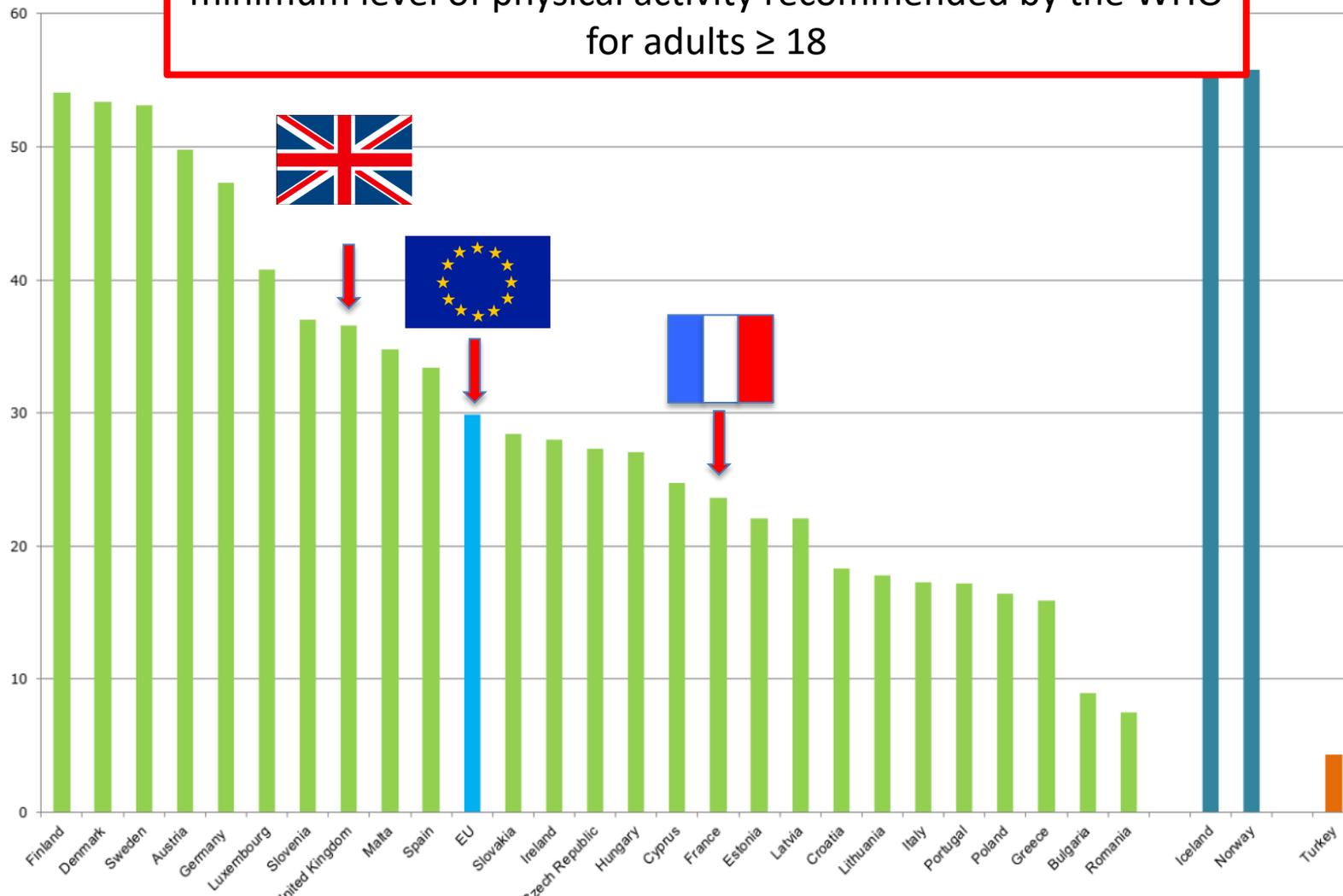
- 600 000 deaths/year
- 5-10% of total mortality
- Loss of 5,3 million years of healthy life



How much do we exercise?



2.5 hours of moderate-intensity physical activity/week:
minimum level of physical activity recommended by the WHO
for adults ≥ 18



2014

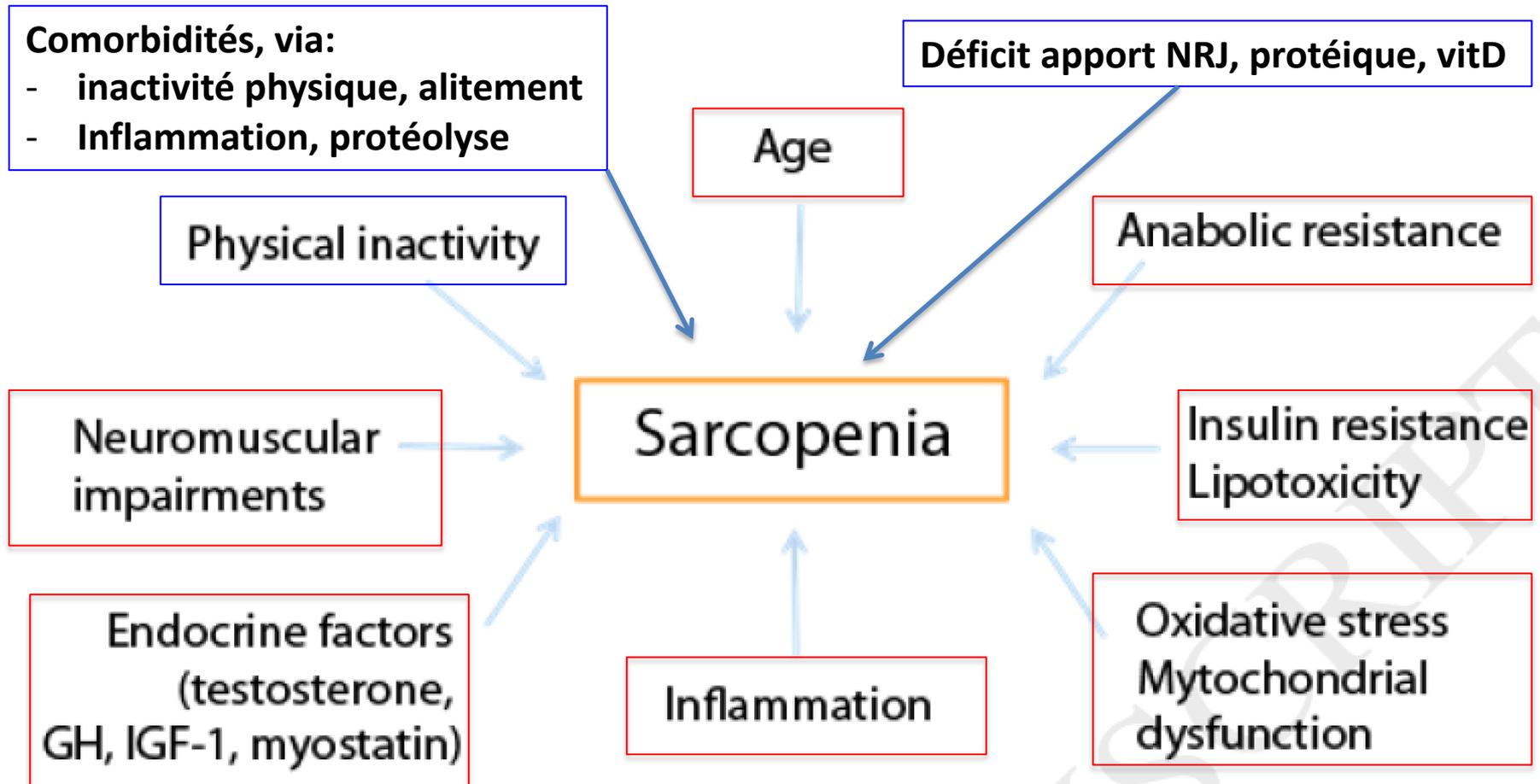
ANSES: données étude INCA3 entre février 2014 et septembre 2015 n=1305 français

- durée moyenne de sédentarité :7 h/j
- 38 % la part des adultes passant plus de 8 h/j sédentaire
- chez les adultes les plus jeunes (42 % des 18-44 ans) que chez les adultes plus âgés (31 % des 45-64 ans).

- Pour les 27 % de la population les moins actifs (activité <7 MET.h/sem), augmentation du risque de:
 - mortalité générale de 40 %,
 - décès d'origine CV de 28 %,
 - décès par cancer de 12-15 %,
 - développer un syndrome métabolique de 30 %,
 - d'apparition d'un DT2 de 25-30 %
 - d'apparition d'une maladie coronarienne de 25 %.

- Pour 36 % de la population très active (>30 MET.h/sem), un temps de sédentarité en position assise pouvant aller jusqu'à 8 h/j :pas d'effet sur le risque de mortalité générale, de mortalité d'origine cardiovasculaire, d'apparition de DT2, et d'insuffisance cardiaque et de maladies coronariennes

Physiopathologie de la sarcopénie



— Facteurs internes

— Facteurs externes

TAKE HOME MESSAGE

- Sarcopénie= pathologie reconnue récemment ICD-10 en 2016
- Sarcopénie= perte masse + force/performance physique
- définition EWGSOP2
- Sarcopénie=1 des critères dg de dénutrition chez ≥ 70 ans (HAS 2021/définition EWGSOP2)

Risk Factors

Inactivity / immobility
Nutrition: ↓ intake (calories, protein, minerals); malabsorption
Chronic disease: e.g., chronic heart failure, COPD, neurodegenerative disease, cancer
Other: smoking, low birth weight

Mechanisms

Endocrine dysfunction: corticosteroids, sex hormones, GH, IGF-1, thyroid, insulin resistance
Age-related: apoptosis, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammaging
Disease-related: anorexia, cachexia, chronic inflammation / cytokines

Definition, Measurement, and Diagnostic Criteria

- EWGSOP criteria
- IWGS criteria
- FNIH criteria
- AWGS recommendations

Decline in Muscle Strength, Mass, and Function (Sarcopenia)

Treatment

Effective:

- Exercise (resistance training)

Likely effective:

- Anabolic steroids (men)
- Diet (high protein); amino acids
- Vitamin D
- HMB

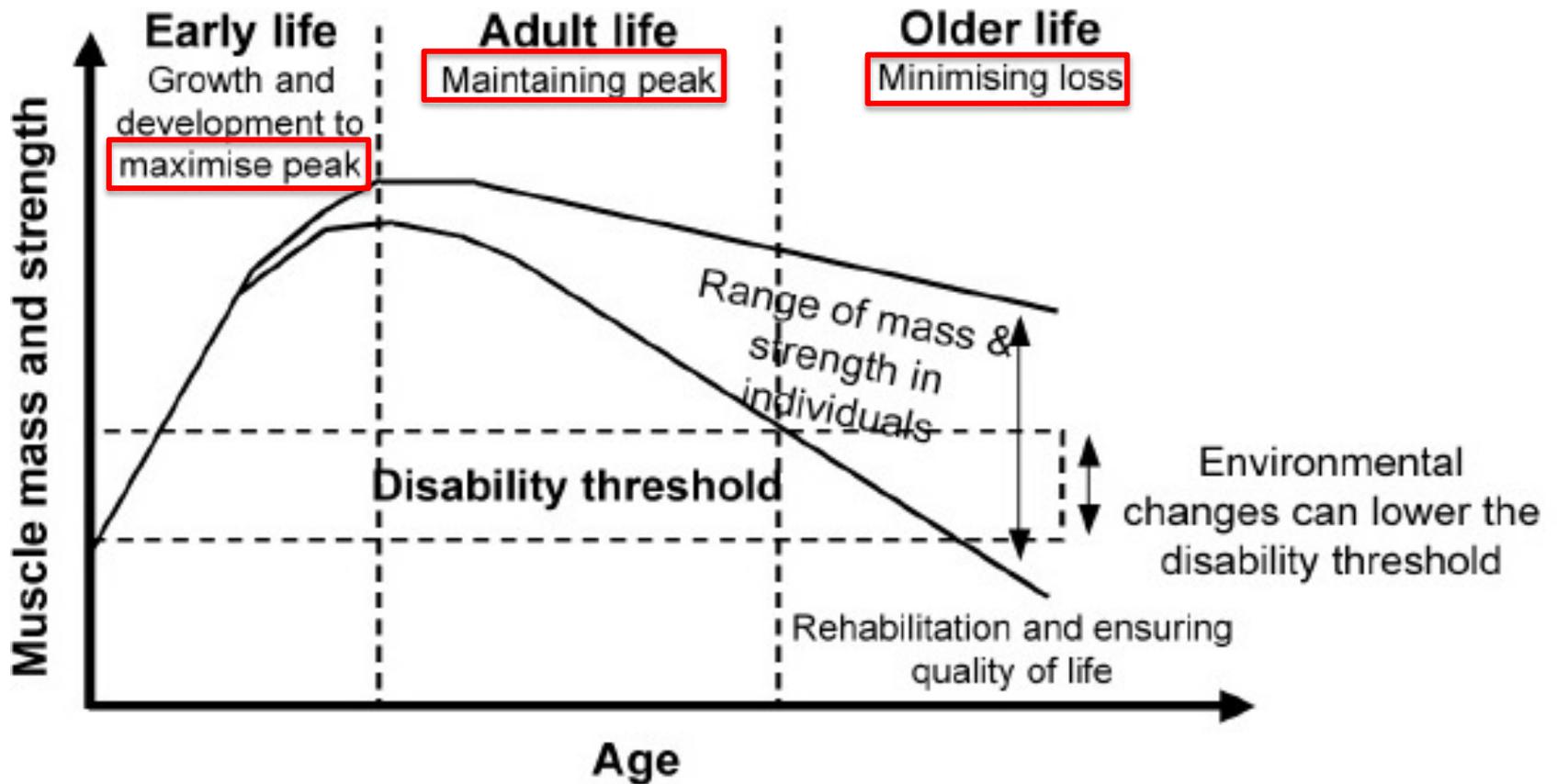
Ineffective:

- Human growth hormone
- Myostatin inhibitors

Outcomes

- Incident disability
- Falling and fracture
- Hospitalization
- Poor recovery from acute stress / adverse postoperative outcomes
- Risk of infection
- Reduced quality of life
- Increased drug toxicity (hydrophilic drugs → lower volume of distribution)
- Incident depression
- Mortality

Histoire naturelle du vieillissement musculaire

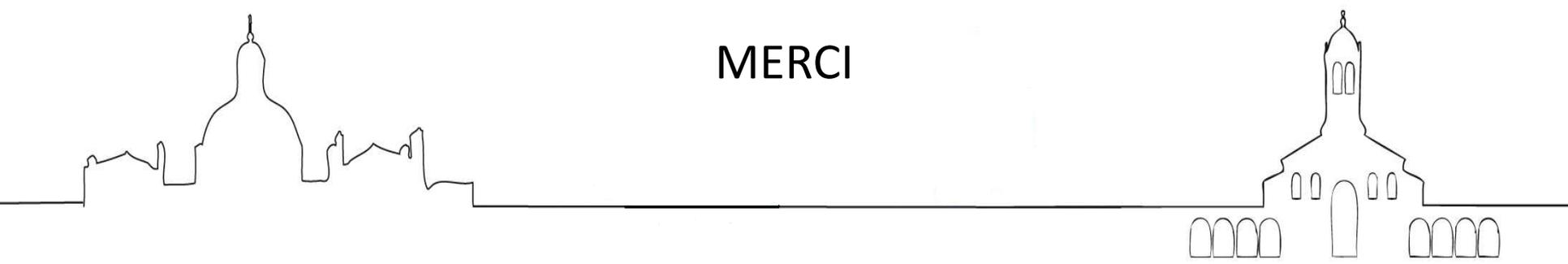


Préserver le capital musculaire

- Préserver le capital muscle
- Plus facile que reconstruire

- Personnes âgées: réduction marquée de la capacité à récupérer de la perte musculaire, suite à une période de non utilisation, même avec un entraînement physique intensif, supervisé, de type exercice contre résistance
- Maintien de la masse musculaire nécessite moins de synthèse protéique que reconstruction musculaire

MERCI



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**

CRÉATEURS DE FUTURS
DEPUIS 1257

Définition(s) de sarcopénie: plusieurs seuils dans la littérature

Table 1. Criteria and cutoffs used to diagnose sarcopenia

	EWGSOP	ESPEN SIG	IWGS	Sarcopenia with limited mobility	FNIH
MUSCLE MASS					
DXA	SMI kg/m² ≤7.26 (M) ≤5.54 (F)	LM_{total} Kg	SMI kg/m² ≤7.23 (M) ≤5.67 (F)	SMI kg/m² ≤6.81 (M) ≤5.18 (F)	LM_{App} kg <19.75 (M) <15.02 (F) LM_{App} /BMI <0.789 (M) <0.512 (F)
FONCTION MUSCULAIRE					
Handgrip	Kg_{BMI}				<26 kg (M) <16 kg (F) kg/BMI <1 (M) <0.56 (F)
Walking speed	< 0.8 m/s	< 0.8 m/s	< 1 m/s	< 1 m/s 6MWT < 400 m	
Timed get-up-and-go test	>10 s				