Comment lutter contre le vieillissement musculaire ?

Fighting muscle aging

Clément Lahaye ^{a b}, Martin Soubrier ^{b c}, AnneTournadre ^{b c}

^a Département de Gériatrie, Hopital Bichat APHP, 46 Rue Henri Huchard 75018 Paris,
Faculté de Médecine Denis Diderot, 16, rue Huchard 75018 Paris

^b UMR 1019 Unité de Nutrition Humaine INRA, Université Clermont Auvergne 63000
Clermont-Ferrand

^c Service de rhumatologie, Hôpital G Monpied, CHU de Clermont-Ferrand 58 rue
Montalembert 63000 Clermont-Ferrand

Correspondance :

Pr Anne Tournadre, service de rhumatologie, Hôpital G Monpied CHU 63000 Clermont-
Ferrand

04.73.751.488 ; atournadre@chu-clermontferrand.fr

Résumé

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des performances musculaires en rapport avec une diminution de la masse et de la qualité musculaire, et des altérations de la transmission neuro musculaire. Les mécanismes sont complexes et interdépendants associant baisse de l'activité physique, apports protéiques insuffisants, résistance anabolique post-prandiale, insulino-résistance, lipotoxicité, facteurs endocrines, dysfonction mitochondriale, dénervation musculaire, inflammation. Les comorbidités de plus en plus fréquentes avec l'âge potentialisent le déclin fonctionnel musculaire progressif qui est accéléré lors des épisodes aigus. La sarcopénie définie par une perte progressive de la force et de la masse musculaire s'accompagne d'une augmentation du risque de chute et d'entrée dans la dépendance, d'une altération de la qualité de vie et d'une surmortalité. Elle s'accompagne fréquemment d'une augmentation concomitante de la masse grasse définissant l'obésité sarcopénique qui potentialise la morbi-mortalité. Afin d'améliorer le dépistage et le diagnostic de la sarcopénie, les critères européens ont récemment été révisés incluant un dépistage par auto-questionnaire et une évaluation première par la mesure de la force. La prise en charge doit surtout être préventive et multimodale reposant sur l'optimisation des apports en protéines, en vitamines D et en acides gras omega-3 ainsi que sur le maintien d'une activité physique régulière. De nouveaux traitements spécifiques pourraient prochainement voir le jour pour enrichir les stratégies thérapeutiques.

Mots-clés : vieillissement, sarcopénie, muscle, diagnostic, prévention, activité physique, protéines

Abstract

Aging is associated with low physical performance in relation to low muscle quantity or quality as well neuromuscular transmission defect. There are several mechanisms that may be involved, included low physical activity, inadequate intake of protein, anabolic resistance, insulin resistance, lipotoxicity, endocrine factors, mitochondrial dysfunction, muscular denervation, inflammation. Increasing comorbidities with ageing potentiate the progressive muscular functional decline that is accelerated during acute episodes. Sarcopenia defined as a progressive loss of strength and muscle mass is associated with an increased risk of fall and disability, alteration of quality of life and an excess of mortality. It is frequently accompanied by a concomitant increase in fat mass defining sarcopenic obesity, which potentiates morbidity and mortality. To improve screening and diagnosis, European criteria have recently been revised, including self-questionnaire for case-finding and strength measurement as primary indicator. Interventions should be preventive and multimodal based on optimal protein, vitamin D and omega-3 fatty acids intakes, as well as maintaining regular physical activity. New specific treatments could soon enrich the therapeutic strategies.

Keywords: aging, sarcopenia, muscle, diagnosis, prevention, physical activity, proteins

Le vieillissement musculaire

Le vieillissement musculaire s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire de 30 à 50 % entre 30 et 80 ans, atteignant 1 à 2 % par an après 50 ans (1). Néanmoins, cette atteinte quantitative ne suffit pas d'expliquer à elle seule la perte de force (mesurable en kg) et de fonction (évaluable par la vitesse de marche, endurance, équilibre) observée. La perte de force (dynapénie) est 2 à 5 fois plus rapide que la perte de masse musculaire (2), suggérant que la capacité du muscle à générer de la force (qualité musculaire) est altérée précocement. La force décline en effet de 15 % tous les 10 ans entre 50 et 70 ans puis de 30 % par décade au-delà (3). Au-delà de 70 ans, la vitesse de marche est diminuée de 0,2 à 0,6 m/s par rapport à des sujets de 20-30 ans, avec un coût métabolique et une fatigabilité plus élevés (4).

La perte de masse musculaire au cours du vieillissement s'explique par une diminution progressive de la synthèse des protéines musculaires, y compris des protéines de l'appareil contractile et des mitochondries, mais aussi par un moindre contrôle de la protéolyse impliquant notamment le complexe ubiquitine-protéasome ATP-dépendant sous l'influence de nombreux facteurs (apports nutritionnels inadéquats, inactivité physique, insuffisances hormonales, cytokines pro inflammatoires). À l'échelle cellulaire, le muscle âgé est caractérisé par une résistance à l'anabolisme comparativement au muscle de sujets jeunes affectant notamment la voie mTOR, activable par les acides aminés ramifiés tels que la leucine, l'insuline et son récepteur IGF-1, l'exercice, la testostérone. *In vitro*, chez des animaux âgés il faut deux fois plus de leucine que chez des animaux jeunes pour obtenir le même effet stimulant sur la synthèse des protéines musculaires (5). Ainsi le vieillissement s'accompagne d'une moindre réponse anabolique à la prise alimentaire définissant la résistance anabolique postprandiale (6). Cela se traduit par un bilan protéique négatif et une perte quotidienne et régulière du capital protéique.

La perte de masse musculaire s'accompagne d'une réduction du métabolisme de repos et des capacités oxydatives lipidiques, favorisant une augmentation concomitante de la masse grasse. Cette augmentation de la masse grasse s'observe également chez des sujets âgés en bonne santé avec un bon niveau d'activité physique (1,7). Le vieillissement est associé à une réduction des capacités d'expansibilité et donc de stockage du tissu adipeux responsable d'une augmentation de l'adiposité viscérale et également intramusculaire (myostéatose), même en cas de perte de poids (8). L'accumulation ectopique de lipides toxiques (céramides et diglycérides) dans le muscle squelettique favorise l'insulinorésistance et la résistance anabolique musculaires, définissant la lipotoxicité musculaire (9,10). Cette lipotoxicité altère également la fonction musculaire et lors d'études longitudinales, l'accumulation de lipides intramusculaires est associée à une perte de force musculaire et de mobilité (8,11).

L'atteinte de l'unité neuromusculaire lors du vieillissement contribue à la perte musculaire du fait d'une dysfonction mitochondriale et synaptique, d'une diminution des facteurs neurotrophiques et d'une réduction du nombre et de la taille des fibres notamment de type II rapides et glycolytiques par apoptose (3,12). Ces éléments conduisent à un découplage excitation-contraction (13), au ralentissement de la vitesse de conduction (14) et de la contraction (4) et à la baisse de masse et de force musculaire (11).

La présence de comorbidités, de plus en plus fréquentes avec l'âge (insuffisances d'organes, cancers, pathologies inflammatoires chroniques, endocrinopathies) potentialise le déclin fonctionnel musculaire via notamment l'inflammation et l'insulinorésistance. Comme d'autres fonctions de l'organisme, ce déclin insidieux est accéléré lors des épisodes aigus (infections, fractures, épisodes iatrogènes) au point d'atteindre un seuil de défaillance. Dès lors, l'autonomie est compromise et des complications propres, telles les chutes, peuvent survenir amorçant un cercle vicieux, difficile à contrer. Cela souligne l'intérêt d'interventions

préventives multimodales avant la survenue de la dépendance. Le déséquilibre entre anabolisme et catabolisme peut être favorisé par l'élévation des cytokines pro inflammatoires telles l'IL-6 ou le TNF- α au cours des maladies chroniques ou des situations aiguës (15), par certains traitements (16) et par l'hospitalisation elle-même. Ainsi, un alitement de 10 jours chez des personnes âgées, en dehors de tout contexte pathologique, peut s'accompagner d'une perte de masse maigre totale de 3,2 %, atteignant 6,3 % aux membres inférieurs mais surtout d'une baisse de 15,6 % de la force musculaire (17).

La prise de conscience de ces modifications et surtout de leurs conséquences sur la morbi-mortalité (18) a donné naissance au concept de sarcopénie, syndrome multifactoriel dont les mécanismes complexes et interdépendants incluent âge, baisse de l'activité physique, apports protéiques insuffisants, résistance anabolique, lipotoxicité, inflammation, dysfonction mitochondriale, facteurs endocrines, dénervation musculaire, le tout modulé par des facteurs génétiques encore méconnus (Figure 1).

La sarcopénie

La sarcopénie est actuellement définie comme une perte progressive de masse et de force musculaire associée à des conséquences délétères sur la santé (20). Elle s'accompagne d'une insulino-résistance, d'ostéoporose, de chutes, d'une altération de la qualité de vie, d'un allongement des durées des séjours hospitaliers, d'une augmentation des réadmissions, d'une perte d'autonomie et d'une surmortalité (21).

Bien qu'elle soit reconnue depuis 2016 au sein de la classification internationale des maladies (CIM 10) comme une maladie musculaire à part entière, la sarcopénie reste méconnue du grand public et sous diagnostiquée par les professionnels. La prévalence varie selon les critères

diagnostiques utilisés et la population considérée, de 5 à 10 % dans la population de 60 à 70 ans à 11 à 50 % après 80 ans (15). La coexistence d'une augmentation pathologique de la masse grasse associée à une baisse de la masse musculaire constitue une situation de plus en plus fréquente notamment avec l'avancée en âge des populations touchées par l'épidémie d'obésité (22). Cette obésité sarcopénique met en échec bien des critères de sarcopénie classiques, et ne bénéficie pour le moment pas de définition consensuelle, expliquant un retard diagnostic. L'association de ces 2 conditions pathologiques vient cependant potentialiser la morbi-mortalité propre de chacune des pathologies.

Afin d'améliorer son dépistage le consensus européen de la sarcopénie du sujet âgé EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People) a récemment révisé les critères diagnostiques (20). La sarcopénie est maintenant considérée comme une maladie du muscle affectant d'abord la fonction et principalement la force, facilement accessible en pratique clinique qui est maintenant le critère d'entrée vers le diagnostic de sarcopénie considérée alors comme probable. Le diagnostic est confirmé lorsqu'il s'y associe une diminution de la masse ou une altération de la qualité musculaire. La sarcopénie est sévère si une altération des performances physiques est associée (Figure 2).

L'EWGSOP 2 a également proposé un algorithme diagnostique (figure 3) (20). Le questionnaire SARC-F est proposé en première intention pour dépister la sarcopénie. Ce questionnaire dont la traduction française n'est pas validée, comprend 5 questions évaluant les difficultés à soulever une charge, à traverser une pièce, à se lever d'un lit ou d'une chaise, à monter dix marches et le nombre de chutes durant l'année passée. Si celui-ci est normal (score < 4), le diagnostic de sarcopénie est exclu et il n'est pas utile de poursuivre les explorations de force ou de masse musculaire. Si le SARC-F est positif (score ≥ 4), il faut effectuer une mesure de la force soit par dynamomètre (handgrip) à la main dominante (seuil < 27 kg Hommes, < 16 kg

Femmes) soit au test du tabouret (seuil > 15 sec pour 5 levers) et si possible confirmer le diagnostic par une mesure de la masse musculaire appendiculaire au mieux par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) (seuil SMI (skeletal muscle index) < 7 Kg/m² Hommes, < 6 Kg/m² Femmes). La sévérité de la sarcopénie peut ensuite être évaluée avec les tests de performances physiques qui intègrent une évaluation musculaire mais également neurologique et de l'équilibre (vitesse de marche, test de marche sur 400 m, le Timed Up and Go test au tabouret ou batterie de tests physiques Short Physical Performance Battery) (20). La vitesse de marche sur 4 m avec le seuil de 0.8 m/sec est proposée comme une mesure de performance physique tout comme le test de marche 400 m qui permet non seulement d'évaluer les capacités de marche et d'endurance, le Timed Up and Go et le SPPB (figure 2). Ces tests de performance permettent d'évaluer la sévérité de la sarcopénie selon les récentes recommandations européennes sur la sarcopénie du sujet âgé. Le choix du test est fonction du patient et des possibilités de mise en œuvre. La vitesse de marche sur 4 m est la plus simple, corrélée au handicap, au risque de chute, aux troubles des fonctions supérieures et à la mortalité. Le SPPB (Short Physical Performance Battery) qui combine l'équilibre, la vitesse de marche, et le test de lever de chaise est également un bon prédicteur de la mortalité mais sa mise en œuvre est plus longue, et peut être plus compliquée chez des patients avec des troubles des fonctions supérieures ou de l'équilibre. Le test de marche sur 400 m nécessite un corridor d'au moins 20 m.

Prise en charge

La prise en charge doit surtout être préventive et multimodale s'appuyant sur des leviers nutritionnels combinés à l'exercice physique.

Les règles alimentaires doivent inclure suffisamment de protéines (23). Au-delà de 65 ans, les apports protéiques recommandés journaliers doivent être augmentés de 0.8 g/kg/j à 1-1.2 g/kg/j. L'efficacité de l'apport protéique est augmentée par un enrichissement en leucine, contenue dans les protéines animales, qui rapidement digérée et absorbée permet de lever la résistance anabolique favorisée par le vieillissement ou l'inflammation et stimule la synthèse protéique musculaire post-prandiale. Des essais sont en cours avec la citrulline, un acide aminé qui ne rentre pas dans la composition des protéines mais échappe à la séquestration splanchnique et stimule directement la voie mTOR de la synthèse protéique (24). De plus, la répartition des apports au cours de la journée impacte l'anabolisme musculaire. Ainsi, un apport plus régulier toutes les 3-4 h et des repas fractionnés améliorent la synthèse protéique musculaire post-prandiale, la masse musculaire, la force et les performances. Dans le cadre de l'obésité sarcopénique, les régimes hypocaloriques doivent être associés à une augmentation des apports en protéiques et en micronutriments ainsi qu'à de l'activité physique adaptée afin de limiter la fonte musculaire qui atteint près de 25 % de la perte de poids totale. La coexistence fréquente de comorbidités et de dénutrition dans cette population lors de l'avancée en âge rend même souvent délétère le régime hypocalorique et l'objectif même de perte de poids.

La vitamine D diminue la lipotoxicité et améliore la synthèse protéique musculaire chez le rat déficient (25). Combinée avec des protéines rapides riches en leucine issues du lactosérum elle augmente la synthèse protéique postprandiale et la masse musculaire (26).

Les acides gras polyinsaturés « anti-inflammatoires » doivent être privilégiés en diminuant les graisses saturées ce qui permet de réduire l'insulinorésistance et la lipotoxicité musculaire qui sont des déterminants majeurs de la qualité musculaire et de la sarcopénie. Deux essais randomisés chez le sujet âgé ont montré qu'un apport en omega-3 était associé à une augmentation de la synthèse protéique ainsi que de la masse et fonction musculaire (27,28).

Les effets d'une supplémentation en créatine sont controversés. Combinée à l'exercice physique, elle pourrait avoir un effet bénéfique sur la masse musculaire et la force (29).

Il faut systématiquement associer activité physique même légère en luttant contre la sédentarité, facteur de morbi-mortalité indépendant, dans les comportements de la vie quotidienne (temps passé assis au travail, trajets, loisirs). L'exercice améliore la balance énergétique et augmente la synthèse protéique musculaire (23). L'exercice contre résistance est le plus efficace pour lutter contre la perte musculaire du sujet âgé (30). Il doit être pratiqué au moins 2 jours par semaine non consécutifs avec un jour de repos entre chaque séance, en utilisant 8 à 10 exercices faisant travailler les différents groupes musculaires pour l'ensemble du corps (leviers de chaise, squat, extension de la hanche en décubitus, flexion de la jambe droite en décubitus dorsal, exercices de planches, élévation latérale de jambe, redressements du tronc, musculation avec résistance sur appareils ou à l'aide de bandes élastiques...) avec une charge progressivement croissante (60 à 80 % de la force max) qui permet 1 à 3 séries de 10 à 15 répétitions. L'exercice excentrique qui correspond à une contraction musculaire par allongement des fibres musculaires et non par raccourcissement comme dans l'exercice concentrique, privilégie le freinage et le contrôle du mouvement. Il permet un gain élevé de force musculaire à faible coût énergétique avec un bénéfice sur la masse grasse et pourrait ainsi être bien adapté à une population ayant des capacités physiques limitées. L'exercice aérobique doit aussi être associé avec un effet synergique permettant d'améliorer la fonction mitochondriale et les fonctions oxydatives, la densité capillaire du muscle, les fonctions cardiorespiratoires et la composition corporelle. Trente minutes d'exercice d'intensité modérée, c'est-à-dire avec accélération sensible de la fréquence cardiaque (marcher d'un pas vif, danser, jardiner, travaux ménagers et domestiques, chasse et à la cueillette, bricolage ...), 5 fois par semaine, sont recommandés et il est indispensable pour tout exercice aérobique d'endurance de maintenir une durée minimale de dix minutes.

Des études pilotes montrent une amélioration des paramètres cardio-métaboliques (tour de taille et tension artérielle), de la masse grasse et de la force musculaire à la main avec l'électrostimulation qui permet de stimuler la contraction musculaire (23).

Les effets des anti-inflammatoires et anti-cytokaniques sur la masse musculaire et la masse grasse sont controversés et restent à préciser en intégrant des données sur la force et la fonction musculaires, la dépense énergétique, l'activité physique et les apports alimentaires. Deux études ont rapporté l'intérêt des AINS (piroxicam et célécoxib) en gériatrie pour limiter la perte de masse et de fonction musculaires en situation d'hospitalisation et d'infection aiguë contrôlée (31). Néanmoins les effets secondaires potentiels sur le tube digestif et le risque infectieux sous-jacent empêchent leur utilisation en pratique clinique. Les effets métaboliques et sur l'anabolisme musculaire des anti-cytokaniques sont controversés et restent à préciser par des études contrôlées et randomisées. L'inhibition spécifique de l'IL6 pourrait être une voie intéressante dans la cachexie du cancer ou de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (32). Dans la PR, un traitement pendant 1 an par tocilizumab est associé à une prise de poids en lien avec une augmentation de la masse maigre, sans augmentation de la masse grasse et avec une redistribution de cette dernière vers le compartiment sous-cutané (33). Sous anti-TNF α , il ne semble pas exister de variation de la composition corporelle ne semble pas montrer de à court terme mais une augmentation de masse grasse a été constatée après 2 ans de traitement (34–36).

Une supplémentation en testostérone n'a qu'une faible efficacité sur la masse musculaire sans effet sur la fonction au prix d'effets secondaires cardiovasculaires, urologiques (cancer de prostate), virilisation (37). Les œstrogènes sont peu efficaces et n'ont aucun effet musculaire chez la femme de plus de 60 ans. L'hormone de croissance (GH) est décevante chez le sujet âgé, elle augmente la masse musculaire mais aussi la rétention hydro sodée sans augmentation de la force (38).

Les modulateurs sélectifs des androgènes (SARM) semblent bien plus intéressants car ils ont un effet anabolique sur l'os et le muscle mais pas sur les autres tissus. Dans des études de phase II, chez le sujet âgé et dans la cachexie du cancer (39,40), ils améliorent la masse et la fonction musculaires et sont en cours d'étude en phase III (NCT01355484).

L'inhibition de la myostatine, qui régule la croissance musculaire, par un anticorps monoclonal pourrait être une thérapeutique ciblée de la sarcopénie (41). Une injection sous-cutanée mensuelle améliore la masse musculaire, la vitesse de marche et diminue la masse grasse. Néanmoins, les résultats sur la fonction sont dissociés et il n'y a pas d'amélioration du test de marche de 6 minutes, de la force ni du risque de chutes. Dans la cachexie du cancer du pancréas, il ne semble pas exister de bénéfice sur la survie. Des effets secondaires (télangiectasie et épistaxis) et une faible efficacité ont été rapportés avec certains anticorps anti-myostatine dans la myopathie de Duchenne. Dans la cachexie du cancer du pancréas, il ne semble pas exister de bénéfice sur la survie.

D'autres essais cliniques sont en cours, notamment avec la metformine (NCT02308228) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ISRCTN90094835), en association soit avec l'activité physique soit la leucine.

Conclusion

Le vieillissement rapide de la population s'accompagne d'une augmentation des maladies chroniques et des incapacités. La lutte contre la sarcopénie et la préservation de l'équilibre masse maigre/masse grasse est un enjeu majeur, mais encore trop méconnu, du maintien de la qualité de vie et de l'autonomie lors du vieillissement. Les mécanismes multifactoriels justifient d'une approche multimodale basée sur la nutrition et l'exercice physique. Bien qu'ils bénéficient d'une balance bénéfice risque très favorable même aux âges avancés, les moyens

classiques de prévention tels que les apports protidiques optimisés et le maintien d'une activité physique adaptée, restent sous utilisés. Des traitements spécifiques et ciblés pourraient bientôt enrichir l'arsenal thérapeutique et faciliter la prise de conscience médicale et sociétale.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MAF. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2002;76:473-81.
2. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol* 2012;3:260.
3. Marzetti E, Leeuwenburgh C. Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. *Exp Gerontol* 2006;41:1234-8.
4. Song S, Geyer H. Predictive neuromechanical simulations indicate why walking performance declines with ageing. *The Journal of Physiology* 2018;596:1199-210.
5. Dardevet D, Sornet C, Balage M, Grizard J. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr* 2000;130:2630-5.
6. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* [Internet] 2004 [cited 2016 Feb 6]; Available from: <http://www.fasebj.org/content/early/2004/10/02/fj.03-1341fje>
7. Raguso CA, Kyle U, Kossovsky MP, Roynette C, Paoloni-Giacobino A, Hans D, et al. A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: role of physical exercise. *Clin Nutr* 2006;25:573-80.
8. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1579-85.
9. Tardif N, Salles J, Guillet C, Tordjman J, Reggio S, Landrier J-F, et al. Muscle ectopic fat deposition contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2 α activation. *Aging Cell* 2014;13:1001-11.
10. Smeuninx B, Mckendry J, Wilson D, Martin U, Breen L. Age-Related Anabolic Resistance of Myofibrillar Protein Synthesis Is Exacerbated in Obese Inactive Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3535-45.
11. Reid KF, Doros G, Clark DJ, Patten C, Carabello RJ, Cloutier GJ, et al. Muscle power failure in mobility-limited older adults: preserved single fiber function despite lower whole muscle size, quality and rate of neuromuscular activation. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:2289-301.
12. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BBL, van Kranenburg J, Verdijk LB, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol* 2013;48:492-8.
13. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Front Aging Neurosci* 2014;6:208.

14. Rivner MH, Swift TR, Malik K. Influence of age and height on nerve conduction. *Muscle Nerve* 2001;24:1134-41.
15. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43:748-59.
16. Campins L, Camps M, Riera A, Pleguezuelos E, Yebenes JC, Serra-Prat M. Oral Drugs Related with Muscle Wasting and Sarcopenia. A Review. *Pharmacology* 2017;99:1-8.
17. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 2007;297:1772-4.
18. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011;305:50-8.
19. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine* 2018. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.08.001.
20. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31
21. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2017;12:e0169548.
22. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nature Reviews Endocrinology* 2018;14:513.
23. Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijs P, et al. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients* 2018;10.
24. Bouillanne O, Melchior J-C, Faure C, Paul M, Canouï-Poitaine F, Boirie Y, et al. Impact of 3-week citrulline supplementation on postprandial protein metabolism in malnourished older patients: The Ciproage randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2018;
25. Chanet A, Salles J, Guillet C, Giraudet C, Berry A, Patrac V, et al. Vitamin D supplementation restores the blunted muscle protein synthesis response in deficient old rats through an impact on ectopic fat deposition. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2017;46:30-8.
26. Chanet A, Verlaan S, Salles J, Giraudet C, Patrac V, Pidou V, et al. Supplementing Breakfast with a Vitamin D and Leucine–Enriched Whey Protein Medical Nutrition Drink Enhances Postprandial Muscle Protein Synthesis and Muscle Mass in Healthy Older Men. *The Journal of Nutrition* 2017;jn252510.
27. Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:402-12.
28. Smith GI, Julliard S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 2015;102:115-22.

29. Chilibeck P, Kaviani M, Candow D, Zello GA. Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Open Access Journal of Sports Medicine* 2017;Volume 8:213-26.
30. Peterson MD, Gordon PM. Resistance exercise for the aging adult: clinical implications and prescription guidelines. *Am J Med* 2011;124:194-8.
31. Alturki M, Beyer I, Mets T, Bautmans I. Impact of drugs with anti-inflammatory effects on skeletal muscle and inflammation: A systematic literature review. *Exp Gerontol* 2018;114:33-49.
32. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:639-46.
33. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during IL6 inhibition in rheumatoid arthritis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2017;
34. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1463-72.
35. Engvall I-L, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Research and Therapy* 2010;12:R197.
36. Marouen S, Barnetche T, Combe B, Morel J, Daïen CI. TNF inhibitors increase fat mass in inflammatory rheumatic disease: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:337-43.
37. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109-22.
38. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;146:104-15.
38. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:153-61.
39. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, Gabrail NY, Dalton JT, Hancock ML, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:335-45.
40. Becker C, Lord SR, Studenski SA, Warden SJ, Fielding RA, Recknor CP, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;3:948-57.

Figure 1. Mécanismes de la sarcopénie [19].

Figure 2. Critères révisés 2018 de la sarcopénie par l'EWGSOP 2

	FORCE <i>Handgrip < 27 Kg (H), <16 Kg (F)</i> <i>Tabouret > 15 sec pour 5 levers</i>	MASSE <i>SMI < 7 kg/m² (H), < 6 Kg/m² (F)</i> <i>MM app < 20 Kg (H), < 15 kg (F)</i>	PERFORMANCES <i>Vitesse de marche ≤ 0.8 m/s</i> <i>Test de marche 400 m ≥ 6 min</i> <i>Timed Up and Go ≥ 20 s</i> <i>SPPB ≤ 8 points</i>
PROBABLE	↓		
CERTAINE	↓	↓	
SÉVÈRE	↓	↓	↓

H: homme; F: femmes; SMI (Skeletal Muscle Index): masse musculaire appendiculaire/taille² mesurée en DXA ; MM app : masse musculaire appendiculaire ; SPPB : Short Physical Performance Battery

Figure 3. Algorithme diagnostique de la sarcopénie proposé par l'EWGSOP 2.