

Véronique COXAM

Unité de Nutrition Humaine (UNH, UMR1019)
(INRA/Université d'Auvergne) FRANCE

Phone : 33 473 62 46 32

Email : coxam@clermont.inra.fr



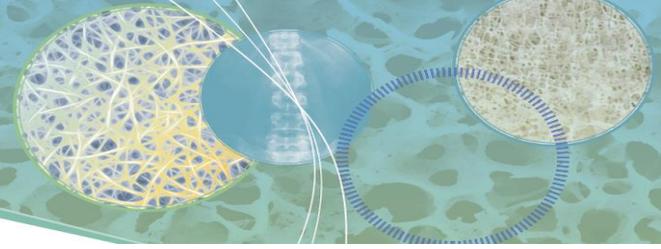
Session 1 : Muscle et os, quelles relations?

Relations existant entre le tissu osseux et le tissu musculaire

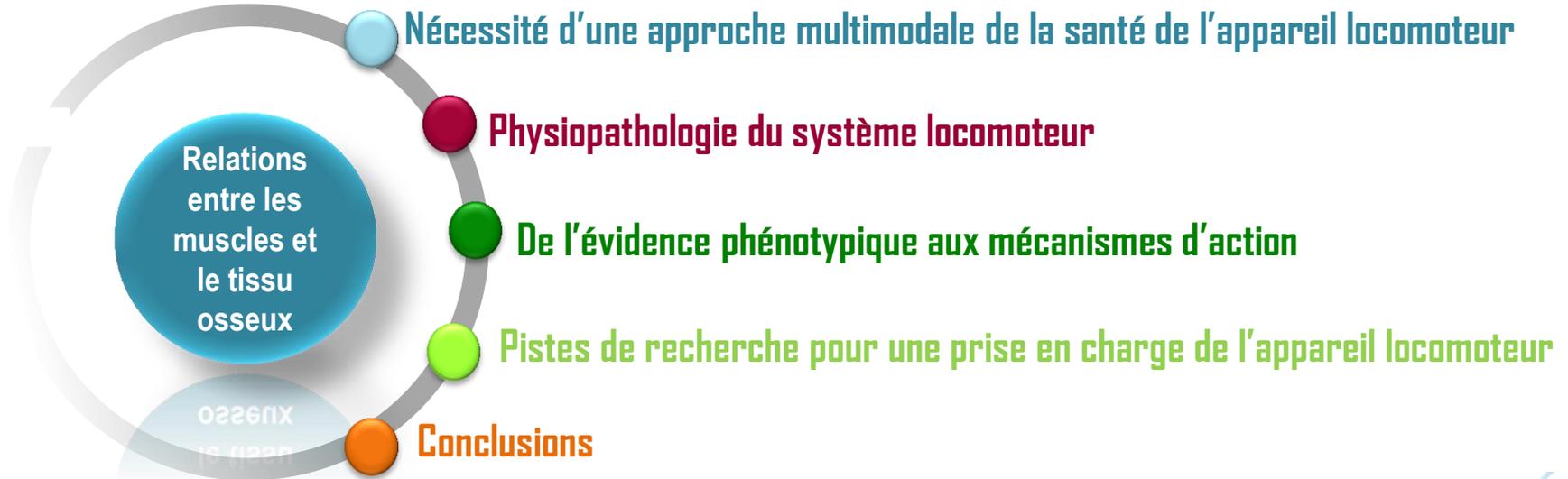
29^e JOURNÉE
SCIENTIFIQUE GRIO
VENDREDI 15 JANVIER 2016

Paris, 15 Janvier 2016

GRIO



Relations existant entre le tissu osseux et le tissu musculaire

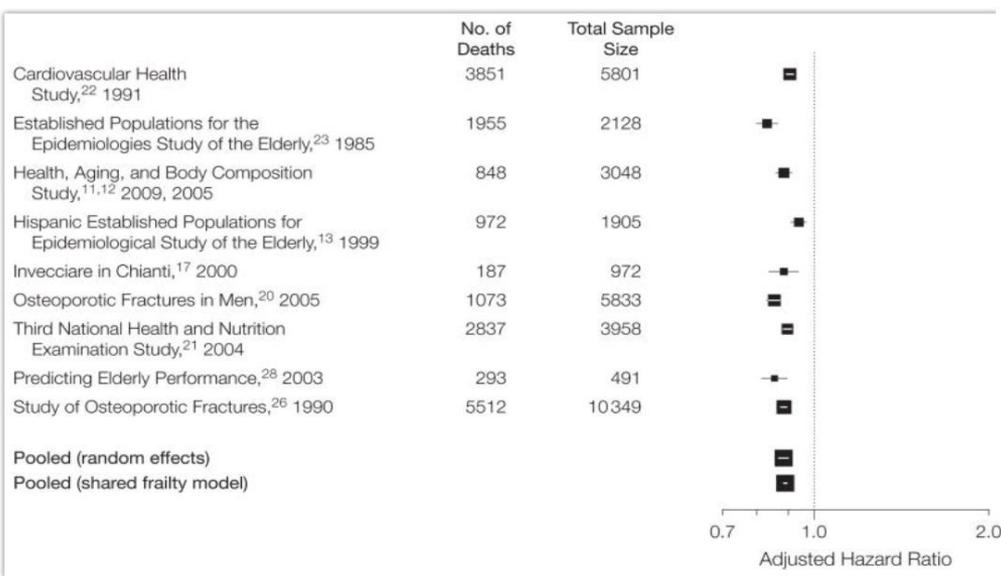


Une évolution vers l'holisme

Approche multimodale de la santé

- Changement d'échelle pour une prise en compte de la complexité
- Concept classique « maladie d'organe » → « pathologie de système »
- Rôle majeur du système locomoteur : chez les séniors, la vitesse de marche

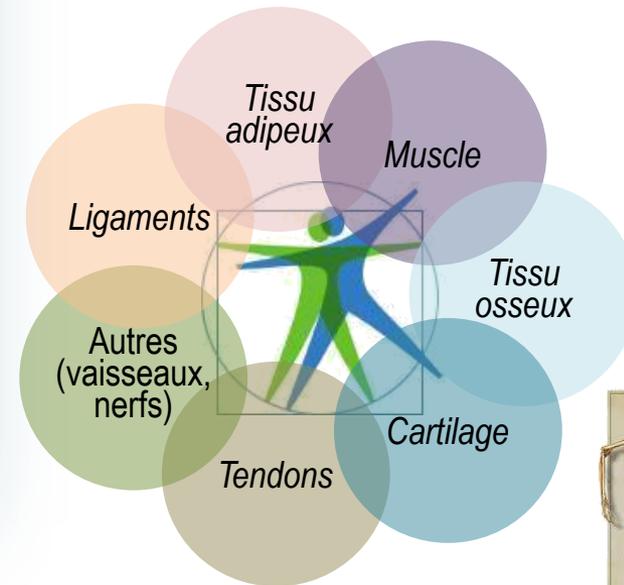
Une ↘ de la vitesse de marche (de 0,1 m/s) ou de 1 point du test SPPB sur 1 an ↘ significativement le taux de survie à 5 ans (Perera, *J Gerontol* 2005)



Age-Adjusted Hazard Ratio for Death per 0.1-m/s Higher Gait Speed

(Studenski et al., *Jama* 2011)

Approche multimodale
Prise en compte de la complexité
Décloisonnement
• Système locomoteur



Une prise de conscience récente de la problématique

Approche multimodale de la santé

• Santé de l'appareil locomoteur

Tissu osseux

Ostéoporose

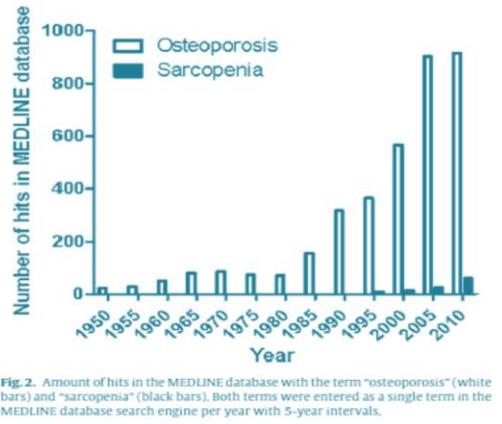
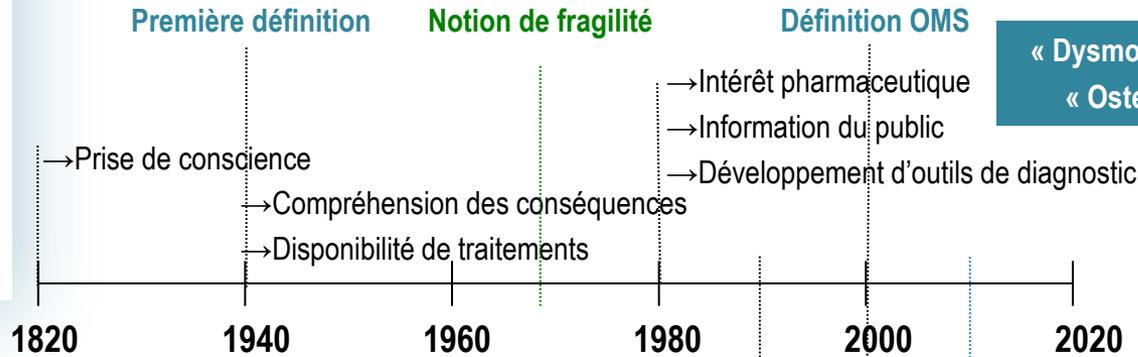
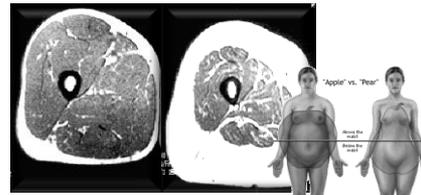


Fig. 2. Amount of hits in the MEDLINE database with the term "osteoporosis" (white bars) and "sarcopenia" (black bars). Both terms were entered as a single term in the MEDLINE database search engine per year with 5-year intervals.



Muscle

Sarcopénie



- Prise de conscience
- Critères de quantification
- Compréhension des conséquences
- Première définition

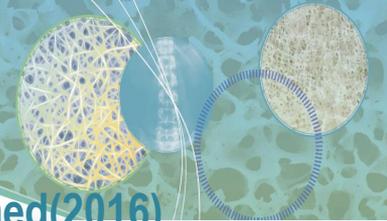
Définition European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)

(Bijlsma et al., Ageing Res Rev 2012)

Des publications à l'appui

Approche multimodale de la santé

• Aperçu de la littérature
« Osteoporosis and sarcopenia » : 298 résultats dans Pubmed(2016)



Osteoporos Int (2013) 24:87-96
DOI 10.1007/s00198-013-2467-4
ORIGINAL ARTICLE

PERSPECTIVE

JBMR®

Bone and Skeletal Muscle: Neighbors With Close Ties

Douglas J DiGirolamo,¹ Douglas P Kiel,² and Karyn A Esser³

Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men

S. Verschuren · E. Giles · T. W. O'Neill · S. R. Pye · J. E. Adams · K. A. Ward · F. C. Wu · P. Szulc · M. Laurent · F. Claessens · D. Vanderschueren · S. Boonen

Clinical Interventions in Aging

Dovepress

Muscular strength measurements indicate bone mineral density loss in postmenopausal women

Zhiqiong Zhou^{1,2}
Lu Zheng¹
Dengyun Wei¹
Ming Ye¹
Xun Li¹

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Interventions in Aging
24 October 2013
Number of times this article has been viewed

Background: The literature is inconsistent and inconclusive on the relationship between bone mineral density (BMD) and muscular strength in postmenopausal women.
Objective: To evaluate the relationship between isokinetically and isometrically determined muscle strength and BMD in postmenopausal women of different age groups.
Methods: Healthy postmenopausal women (n = 293), mean age, 54.22 ± 3.85 years) were enrolled in this study. They were grouped by age according to World Health Organization life expectancy.

L'appareil musculaire régit le développement squelettique

Eckhard Schoenau

Osteoporos Int
DOI 10.1007/s00198-013-2427-1

OPINION PAPER

Maturitas. 2013 Jun;75(2):175-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.03.016. Epub 2013 Apr 28.

Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia.

Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J.

What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?"

N. Binkley · D. Krueger · B. Buehring

Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderly men and women¹⁻³

Richard N Baumgartner, Patricia M Stauber, Kathleen M Koehler, Linda Romero, and Philip J Garry

Citation: BoneKey Reports 1, Article number: 60 (2012) | doi:10.1038/bonekey.2012.60
© 2012 International Bone & Mineral Society All rights reserved 2047-6306/12
www.nature.com/bonekey

PERSPECTIVE

JBMR®

Forum on Bone and Skeletal Muscle Interactions: Summary of the Proceedings of an ASBMR Workshop

Bone 80 (2015) 109-114

Contents lists available at ScienceDirect

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone



Review
Bone and muscle: Interactions beyond mechanical
Marco Brotto^{Ab}, Lynda Bonewald^{C*}



REVIEW

The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk

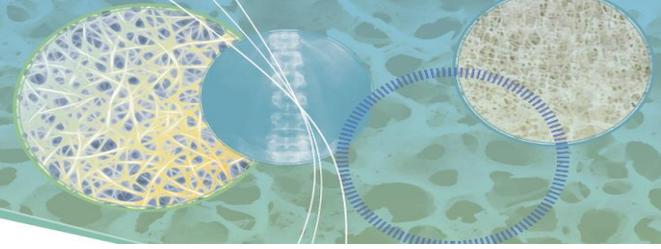
Mark W Hamrick

Department of Cellular Biology and Anatomy, Institute of Molecular Medicine and Genetics, Georgia Health Sciences University, Augusta, GA, USA.

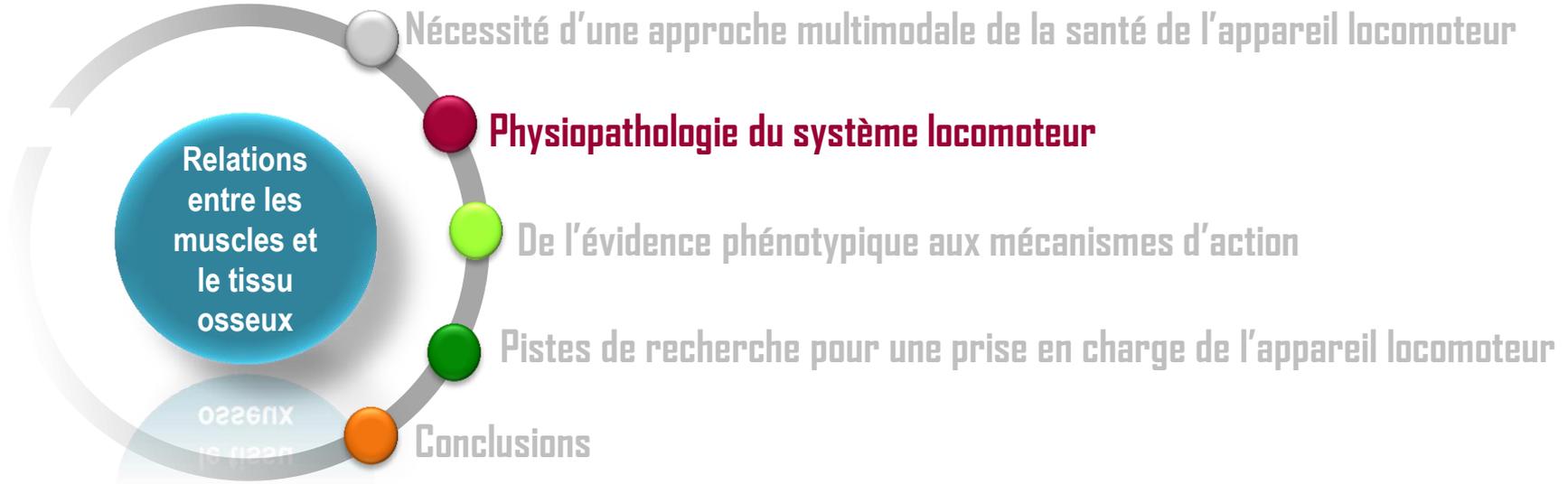
In vitro and *in vivo* studies provide evidence that a variety of growth factors and cytokines are actively secreted from muscle tissue. Muscle can therefore function as an endocrine and paracrine organ. These peptides characterize muscle secretome, and many muscle-derived factors such as insulin-like growth factor-1, basic fibroblast growth factor, interleukin-15, myostatin and secreted protein acidic and rich in cysteine (osteonectin) are also known to have significant effects on bone metabolism. The factors secreted by muscle may vary according to muscle activity, muscle contraction, muscle atrophy or traumatic muscle injury can alter the type and relative abundance of peptide factors released from muscle cells. The molecular and cellular pathways by which muscle-derived factors affect different types of bone cells (for example, osteoblasts, osteoclasts and osteocytes) are, however, poorly understood. Nevertheless, these findings further underscore the complex nature of muscle-bone interactions, and highlight the importance of integrating muscle biology and physiology into our understanding of bone growth, development and aging.

BoneKey Reports 1, Article number: 60 (2012) | doi:10.1038/bonekey.2012.60





Relations existant entre le tissu osseux et le tissu musculaire



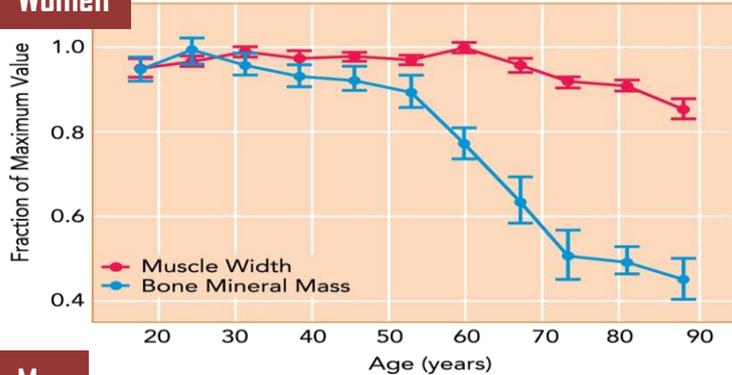
Os et muscles, des schémas temporels similaires

Système locomoteur
→ problèmes posés

- Une évolution chronologique parallèle du capital osseux et musculaire tout au long de la vie

Evolution de la DMO du radius et de la largeur de l'avant bras (muscles)

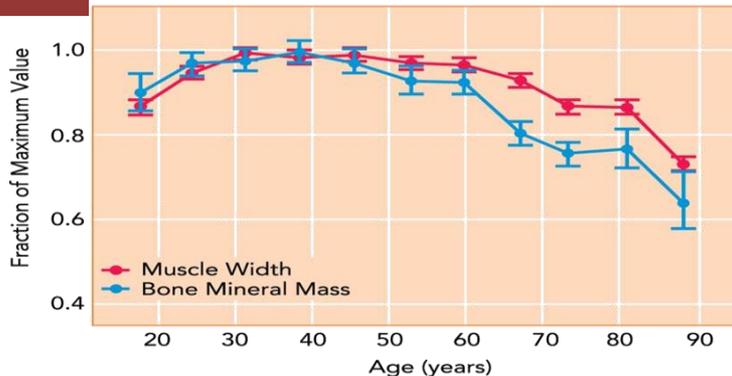
Women



Après 50 ans

- Muscle : perte masse 1-2% / an ; perte force 1,5-3% / an (Lang et al., Osteoporosis Int 2010)
- Os : perte masse 1-2% / an (Riggs et al., J Bone Miner Res 2008)

Men

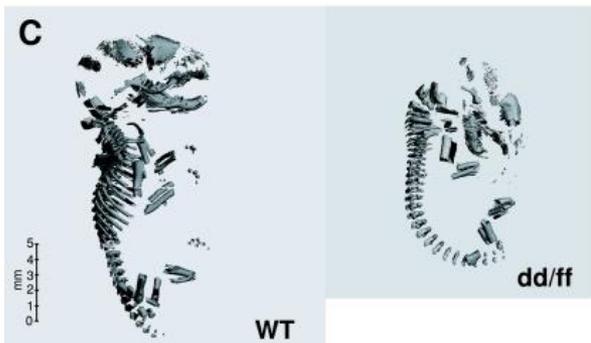
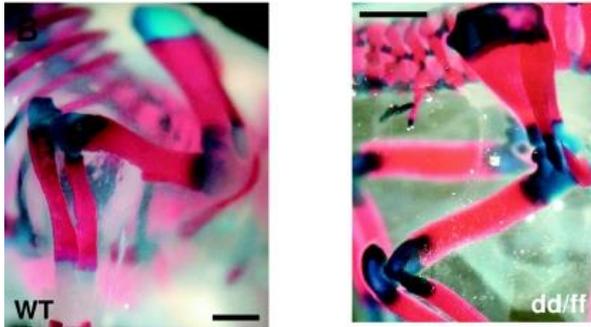
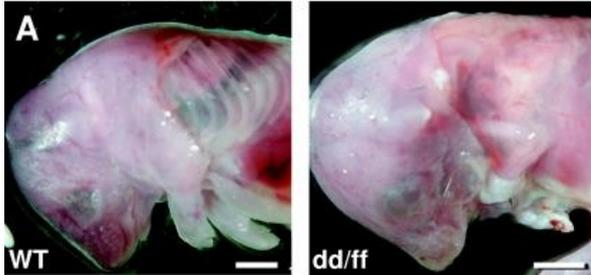


(Novotny et al., Physiology 2015 ; adapté de Meema et al., Calcif Tissue Res 1973)
(Data were normalized to the peak value for bone and muscle across the lifespan)

Os et muscles, des schémas temporels similaires

Système locomoteur
→ problèmes posés

- Corrélation entre muscle et squelette pendant la croissance
- Le muscle conditionne le développement osseux *in utero*



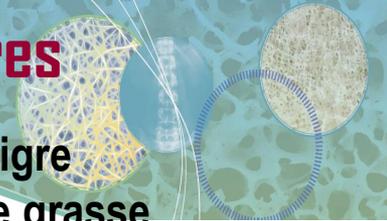
Les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ou de paralysie cérébrale ont des os anormaux (ostéopénie) et un risque fracturaire accru

(Larson & Henderson, *Pediatr Orthop* 2000)

(Shaw et al., *Arch Dis Child* 1994)



Os et muscles, des schémas temporels similaires



Système locomoteur
→
problèmes posés

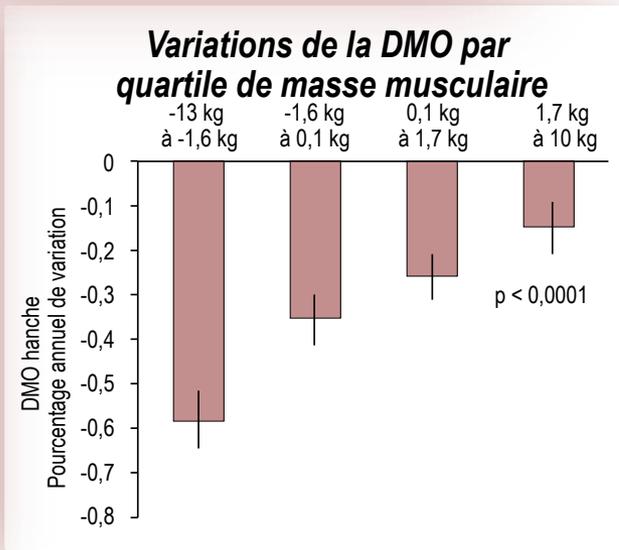
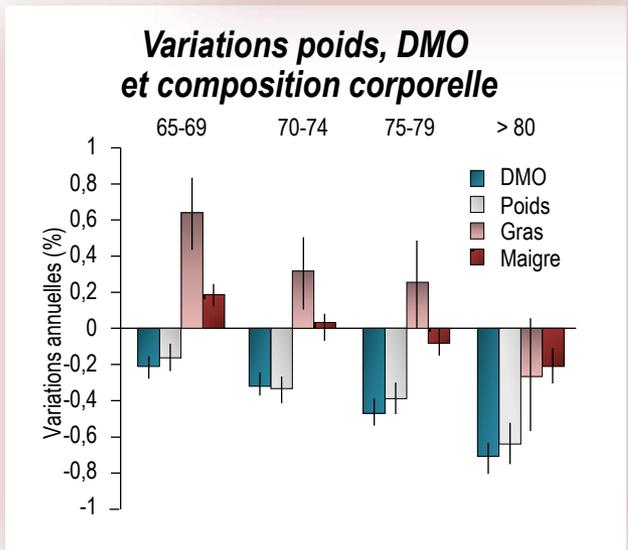
- Au cours du vieillissement, les changements de masse maigre impactent plus le capital osseux que l'évolution de la masse grasse

Etude MrOS : Corrélation avec les variations de DMO

	Coefficient corrélation
Age à l'inclusion	0.03
Variation de poids	0.07
Variation de masse maigre totale	0.09
Variation de masse grasse totale	0.04

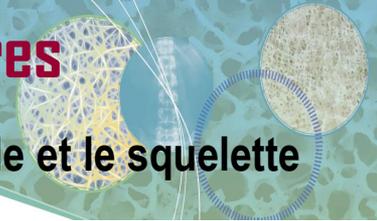
Ajustement avec l'âge, la race et le site

Mesures réalisées au début du suivi et répétées après 4,7 ans en moyenne, chez 2 487 hommes âgés de plus de 65 ans



(Nelson et al., ASBMR 2009)
(Ilich et al., Ageing Res Rev 2014)

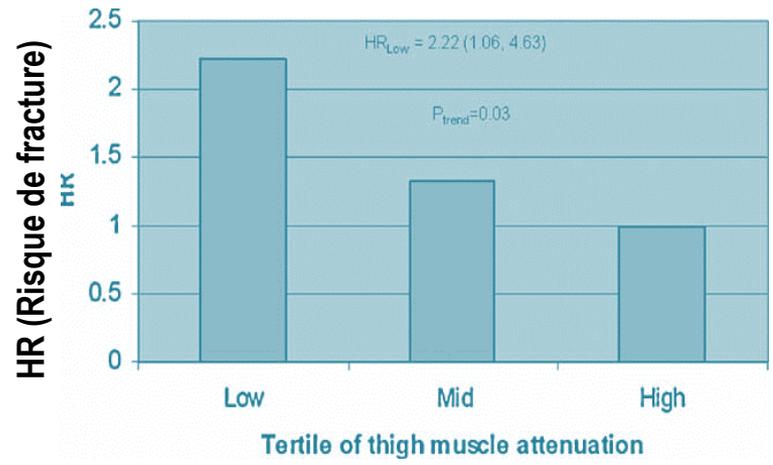
Os et muscles, des schémas temporels similaires



Système locomoteur
→ problèmes posés

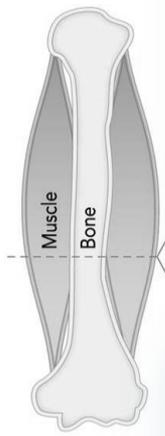
boşu
dönüşüm

•Corrélation entre la quantité mais aussi la qualité du muscle et le squelette



La qualité du muscle (de la cuisse) permet de prédire le risque de fracture, indépendamment de la DMO

(Lang et al., J Bone Miner Res 2010)



MUSCLE

- √ Taille des fibres
- Atrophie des fibres rapides
- Infiltration lipidique (myostéatose)
- Perte de motoneurones
- Dégradation de la jonction neuromusculaire



TISSU OSSEUX

- √ Cellularité du périoste
- √ Nombre d'ostéocytes
- Infiltration lipidique de la moelle
- √ Réponse aux facteurs de croissance



(Novotny et al., Physiology 2015)



•De la physiologie à la pathologie...

Os et muscles, des schémas temporels similaires

Système locomoteur
→
problèmes posés

- La sarcopénie est un facteur de risque de l'ostéoporose

“Sarcopenia is a condition characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength, with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death”

(Cruz-Jentoft et al., Ageing 2010 Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis)



Prévalence

- France : étude Epidos, 10% des femmes > 75 ans
- Nouveau Mexique : New Mexico Aging Study, 20% des hommes > 70-75 ans et 50% des hommes > 80ans
- USA : prévalence de 35% chez le sujet âgé (10% souffrent de sarcopénie sévère) (1,5% des coûts de santé)



Dépenses médicales directes aux USA (2000)

- Sarcopénie : 18,5 milliards \$ / an (Janssen et al., J Am Geriatr Soc 2004)
- Ostéoporose : 13,7-20,3 milliards \$ / an (Orsini et al., Osteoporos Int 2005)

Os et muscles, des schémas temporels similaires

Système locomoteur
→
problèmes posés

- La sarcopénie est un facteur de risque de l'ostéoporose



(Sjöblom et al., *Maturitas* 2013)

Étude finnoise OSTPR-FPS (590 femmes ménopausées d'âge moyen 67,9 ans)

- Le risque d'ostéoporose est X12,9 chez les sarcopéniques ($p \leq 0,01$, OR=12,9; 95% CI=3,1-53,5)
- Le risque de chute les 12 mois précédant l'étude est \nearrow de 2,1 ($p=0,021$, OR=2,1; 95% CI=1,1-3,9)
- Le risque de fracture est \nearrow de 2,7 ($p=0,05$, OR=2,732; 95% CI=1,4-5,5)

(Verschueren et al., *Osteoporos Int* 2013)

Cohorte European Male Ageing Study (689 sujets d'âge moyen : 40-79 ans)

- La sarcopénie (surface musculaire appendiculaire $< 7,26$ kg/m²) est associée à une DMO \searrow

(He et al., *Osteoporos Int* 2015)

Cohorte de 17 891 sujets de 3 ethnies (Afro-Américains, Caucasiens, Chinois)

- Le risque d'ostéopénie/ostéoporose est X2 chez les sujets sarcopéniques
- Chaque \nearrow SD du « score musculaire » \searrow 37% le risque d'ostéopénie/ostéoporose

(Pereira et al., *Arch Endocrinol Metab* 2015) Pré-sarcopénie et sarcopénie associées à une DMO anormale



Système locomoteur
→ problèmes posés

Os et muscles, des schémas temporels similaires

- La prévalence de la sarcopénie est > chez les patients ostéoporotiques



(Ho et al., Hong Kong Med J 2015)

	Hida et al, ³⁰ 2013	Di Monaco et al, ³² 2012	Present study, 2015
Prevalence of sarcopenia	44.7% (M), 81.1% (F)	95% (M), 64% (F)	73.6% (M), 67.7% (F)
Definition	Japanese criterion	New Mexico Elder Health Survey	AWGS definition
Mean interval between fracture and DXA assessment (days)	Immediately after fracture and before surgery	20.9	14.2
Mean age (years)	80.3 (M), 82.7 (F)	79.7	82

Abbreviations: AWGS = Asian Working Group for Sarcopenia; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; F = female; M = male

La prévalence de la présarcopénie (17%) et de la sarcopénie (58%) (définition European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)) **est forte chez les patients récemment hospitalisés pour une fracture du col fémoral (Italie)** (Di Monaco et al., Aging Clin Exp Res 2015)



Os et muscles, des schémas temporels similaires

Système locomoteur
→
problèmes posés

- Complications de la sarcopénie : une augmentation du risque fracturaire

Test of physical performance	Number of fractures	Age-adjusted rate per 1000 person-years (95% CI)
Repeat chair stands		
Unable (N = 135)	9	11.2 (2.1, 20.3) ←
Able (N = 5767)	68	2.3 (1.7, 2.8)
Narrow walk		
Unable (N = 471)	16	4.5 (1.2, 7.8) ←
Able (N = 5431)	61	2.3 (1.7, 2.9)
Grip strength		
Unable (N = 95)	5	12.0 (1.0, 23.0) ←
Able (N = 5807)	72	2.3 (1.8, 2.9)

(Cawthon et al., J Bone Min Res 2008)

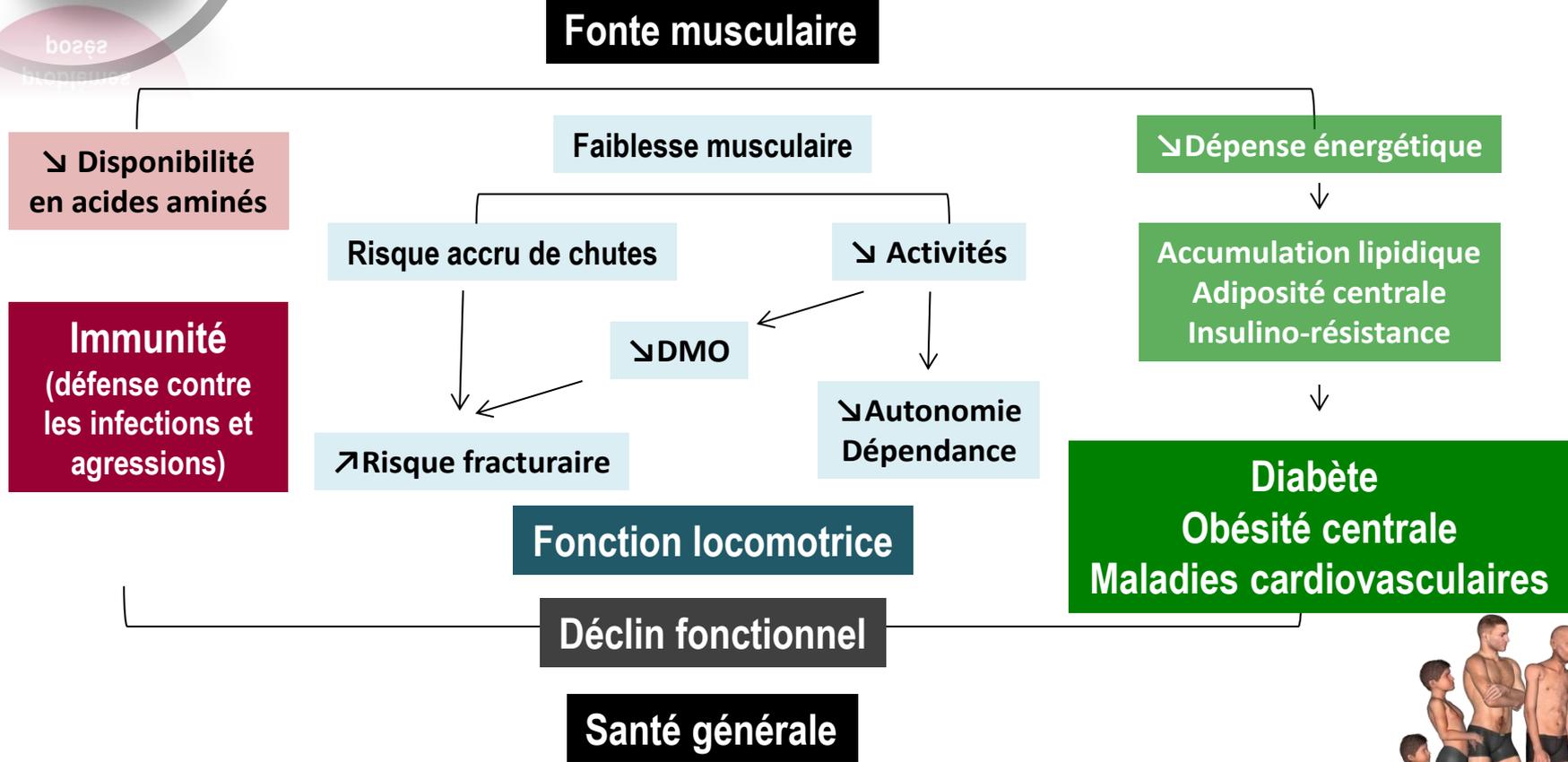
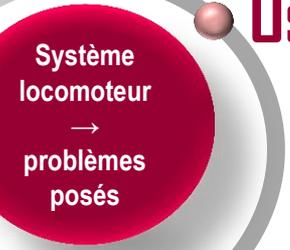
(Vellas et al., Rev Méd Interne 2000)

Chez les femmes sarcopéniques : 29 chutes / 1000 personnes vs 13 chutes /1000 chez les non sarcopéniques



Os et muscles, des schémas temporels similaires

- Complications de la sarcopénie : une augmentation du risque fracturaire



Os et muscles, des schémas temporels similaires

• Complications de la sarcopénie, un engrenage inéluctable

Système locomoteur
→ problèmes posés

bozzz
blon

Dénutrition

Anorexie
Asthénie

Fonte musculaire

Sarcopénie

Douleurs dorsales

Amaigrissement

Ostéopénie

Déficit immunitaire

Infections respiratoires

Arthrose

Infections urinaires

Troubles psychiques

Risques de chutes

Risques iatrogènes

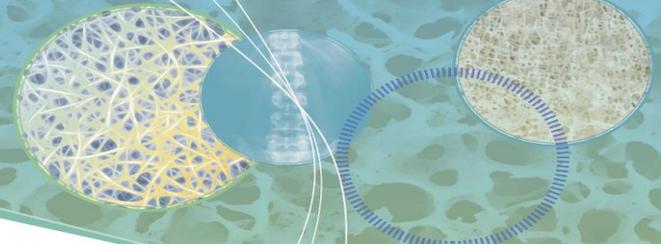
Risques de fractures

Etat grabataire

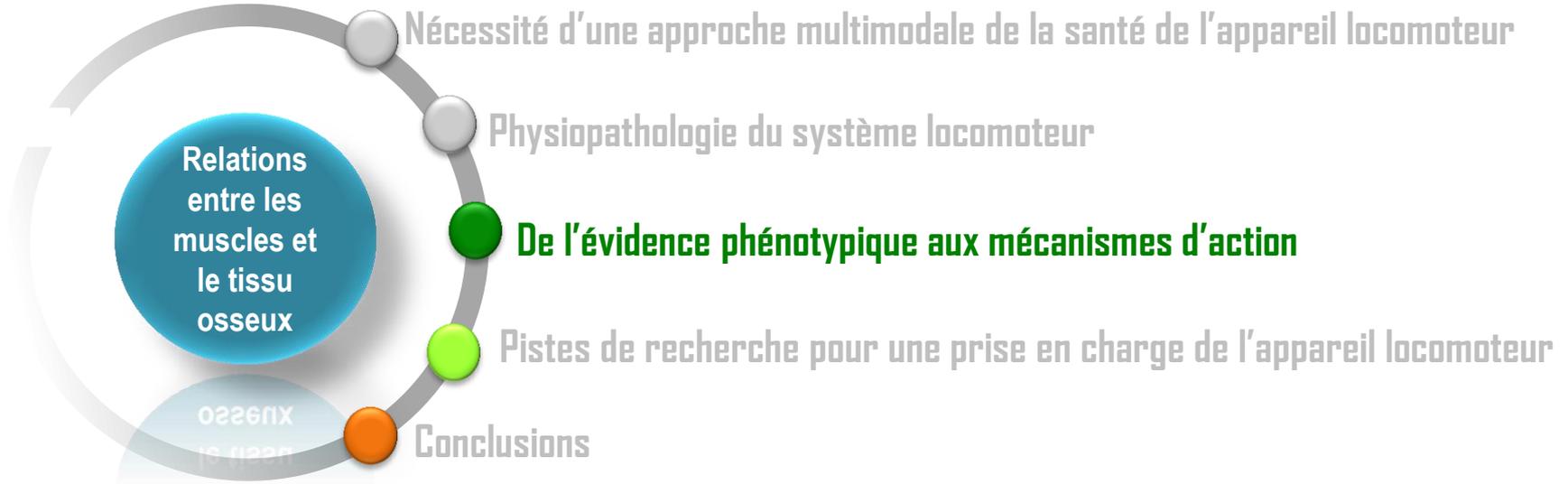
Dépendance

Escarres

Spirale de la fragilité Spirale de la dénutrition (M Ferry)



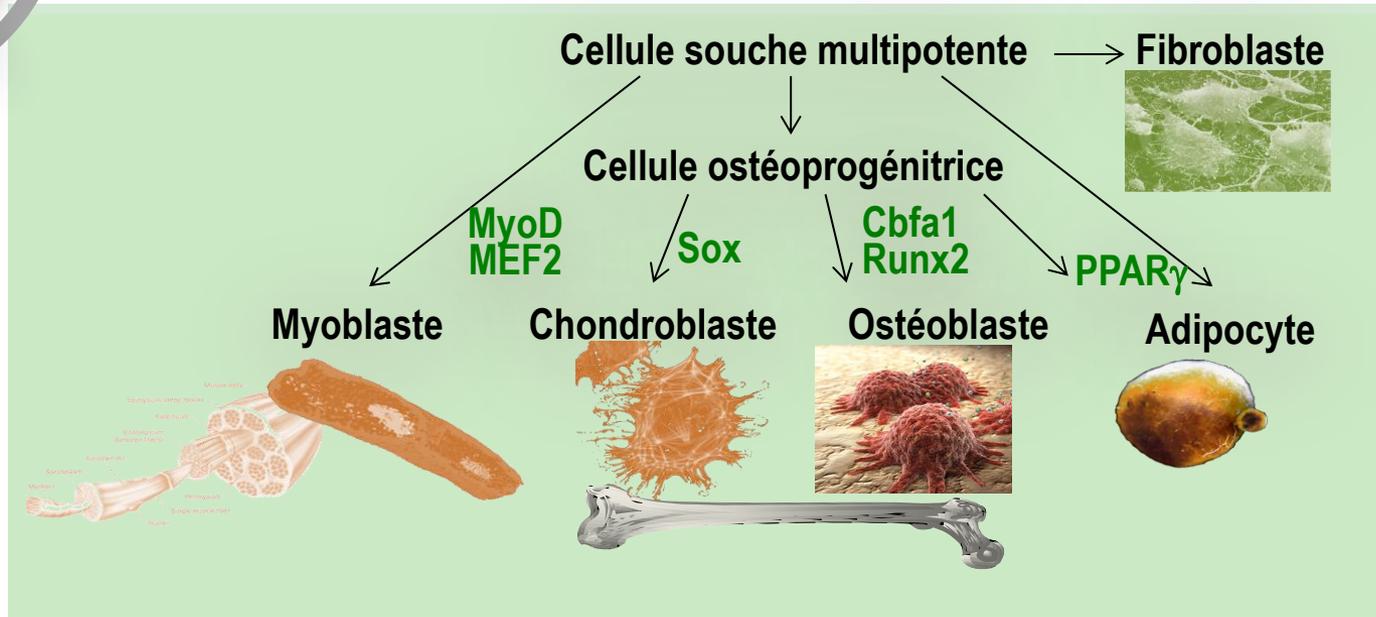
Relations existant entre le tissu osseux et le tissu musculaire



De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action

Interactions
muscle /
tissu
osseux

- De nombreuses similitudes entre les 2 tissus
→ Une origine mésodermique commune



→ Des tissus engagés dans des fonctions similaires

- Locomotion
- Rôle métabolique (muscle : aa, glucose – os : calcium, magnésium)
- Rôles autocrine, paracrine, endocrine (myokines, ostéokines, cytokines, facteurs de croissance)

→ Une régulation systémique et des facteurs de risque partagés

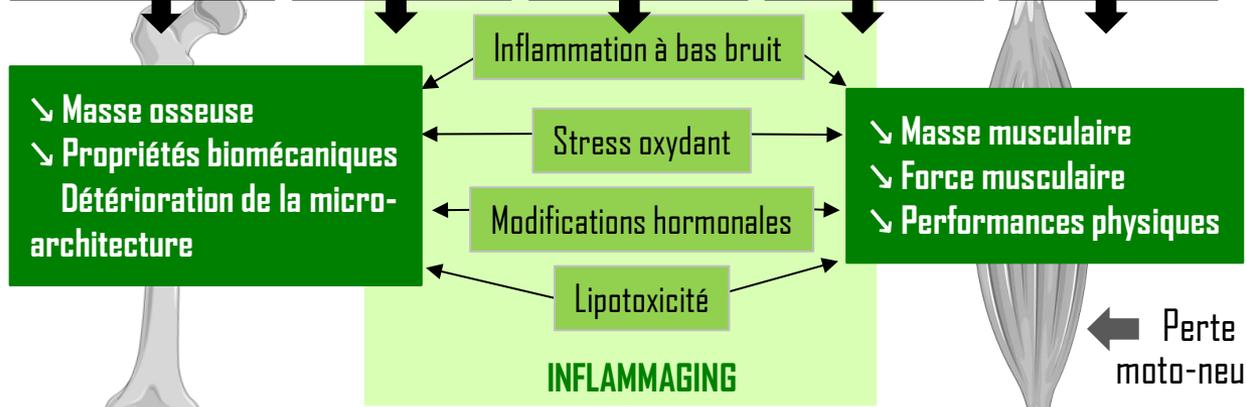


De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action

Interactions
muscle /
tissu
osseux

- De nombreuses similitudes entre les 2 tissus
→ Une régulation systémique et des facteurs de risque partagés

FACTEURS EXTRINSEQUES *Tabagisme Abus d'alcool*



OSTEOPOROSE

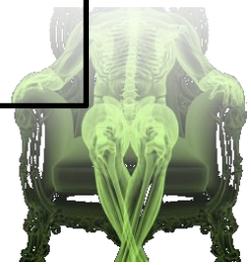
SARCOPENIE

Perte de moto-neurones

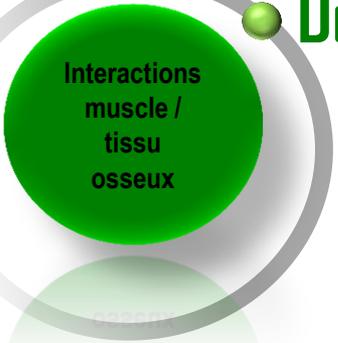
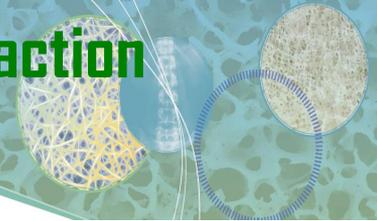
FACTEURS CONSTITUTIFS

- Facteurs génétiques (polymorphismes VDR, AR, ER, Col1A1), épigénétiques
- Déficiences hormonales (axe somatotrope, hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes, insuline)
- Insulino-résistance
- Co-morbidités (diabète, obésité, syndrome de cushing, paralysie, cachexie, BPCO...) ...

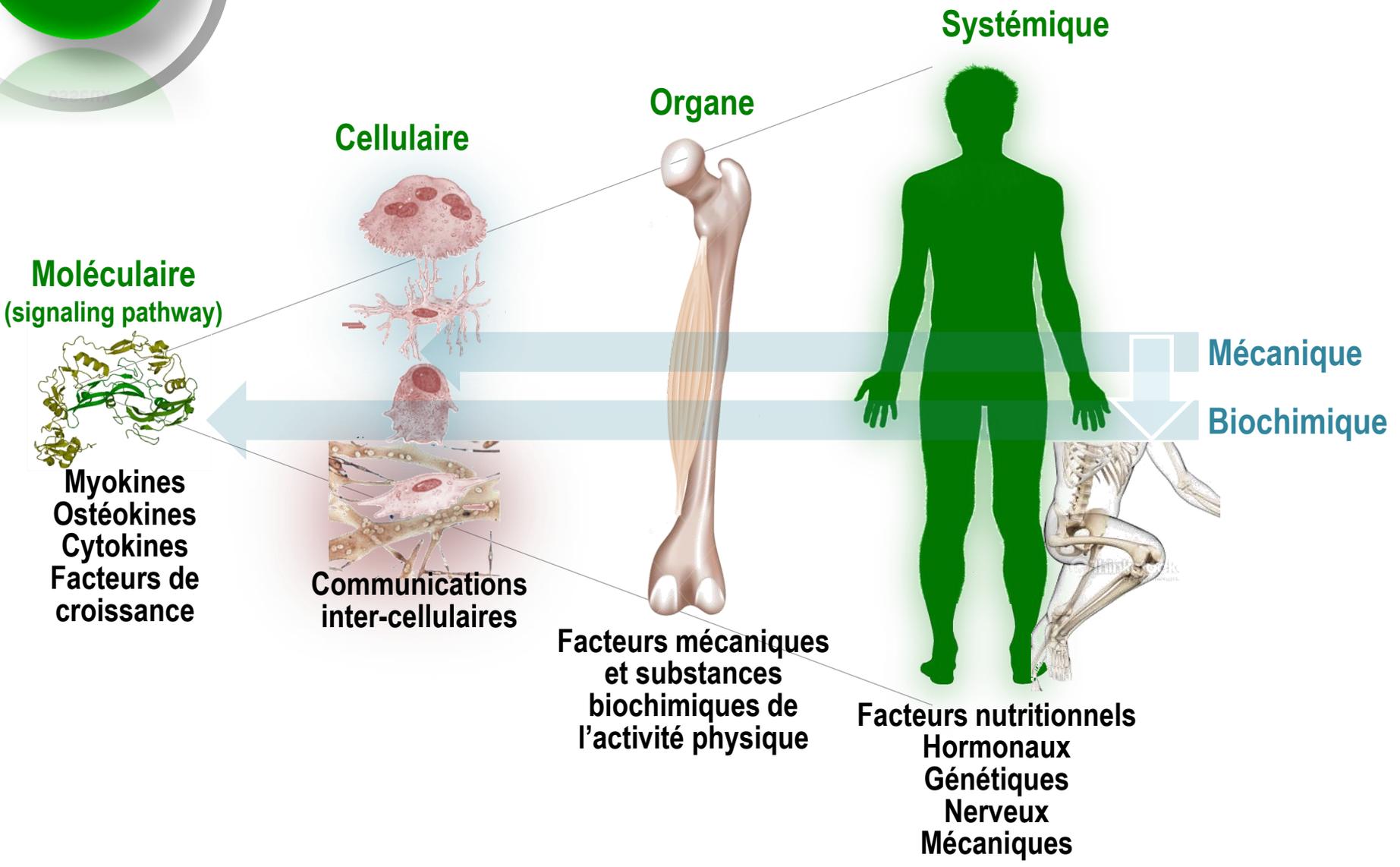
(Franchesci et al., Ann N Y Acad Sci 2000) (Inflammaging)
(Curtis et al., J Cell Physiol 2015) (Déterminants de la perte osseuse et musculaire)



De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action



• Un dialogue à plusieurs niveaux organisationnels



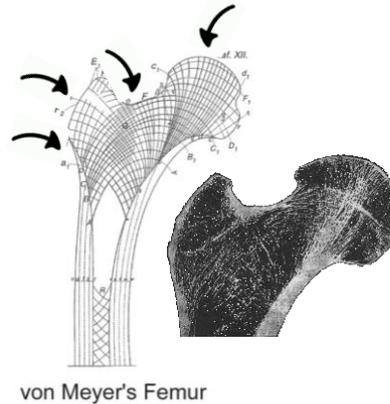
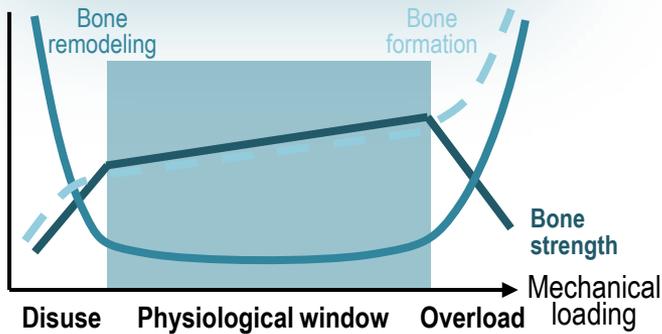
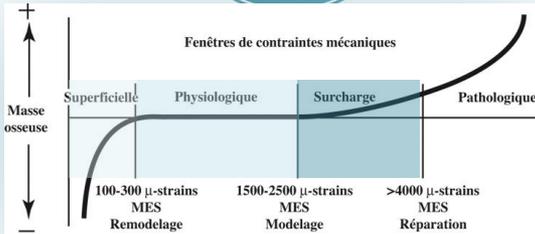
De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action

Interactions
muscle /
tissu
osseux



• Dialogue tissu musculaire / tissu osseux

→ Contraintes mécaniques $\text{person walking} > \text{person standing} > \text{person on bicycle} > \text{person swimming}$



- L'os ajuste sa forme et sa masse aux contraintes qu'il subit (*Loi de Wolff, 1892*)
- Les réponses du squelette diffèrent sélectivement en fonction de l'amplitude de la déformation engendrée (*Mécanostat de Frost*)

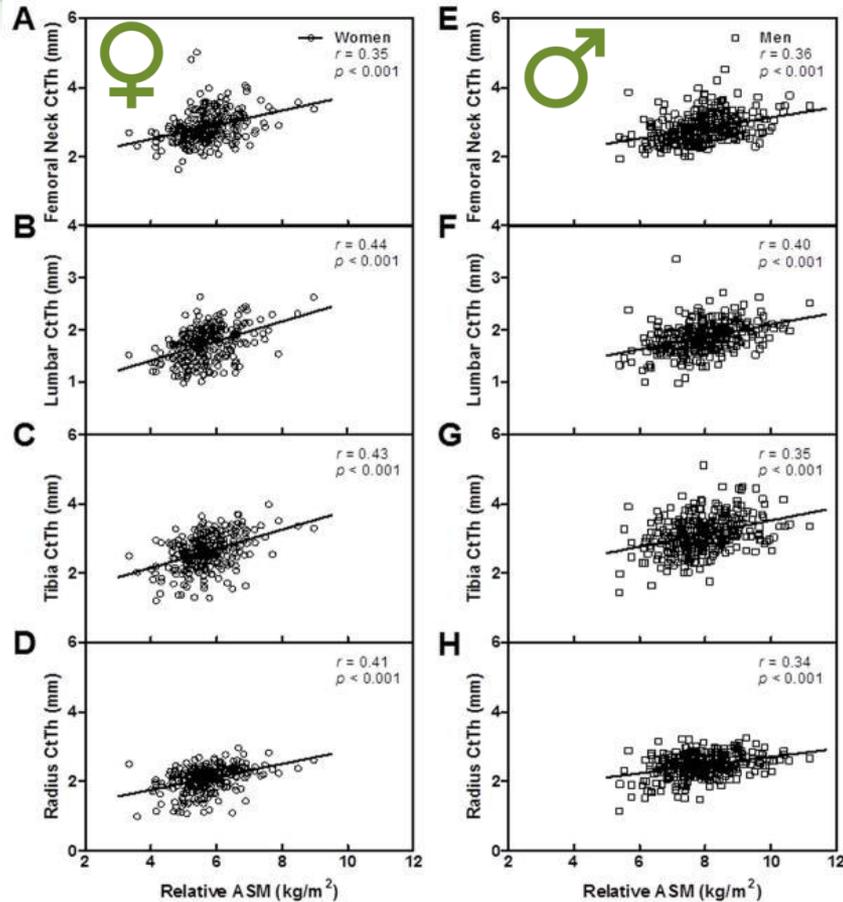


De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action

Interactions
muscle /
tissu
osseux

• Dialogue tissu musculaire / tissu osseux

→ Théorie du mécanostat de Frost insuffisante pour expliquer les relations muscle / os



“Importantly, appendicular muscle mass correlates with bone cortical thickness *even at remote sites* and not just adjacent, mechanically loaded bone, suggesting additional paracrine or endocrine cross talk, by which bone and muscle coordinate their mass”



Systemes complexes
Mécanotransduction
Régulations paracrines et endocrines

Relation of relative appendicular skeletal muscle mass (ASM) to CtTh at the femoral neck, lumbar spine vertebrae, tibia and radius



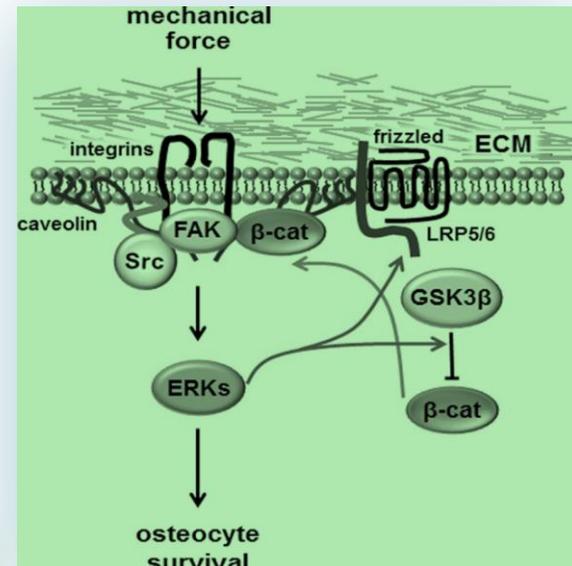
(Lebrasseur et al., J Bone Miner res 2012)

De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action

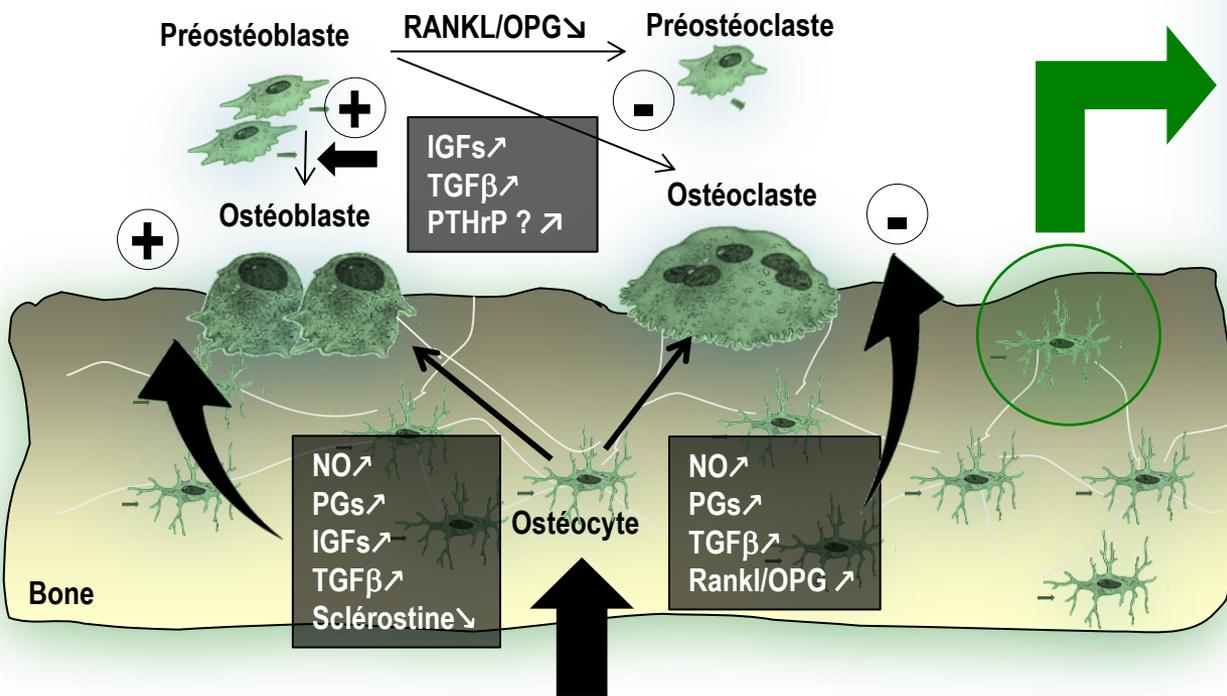
Interactions
muscle /
tissu
osseux

• Dialogue tissu musculaire / tissu osseux

→ La méchanotransduction implique l'ostéocyte (et son dialogue avec les autres cellules)



Cavéoline-1/ERK et Wnt/β-caténine



(Adapté de Gortazar et al., J Biol Chem 2013)

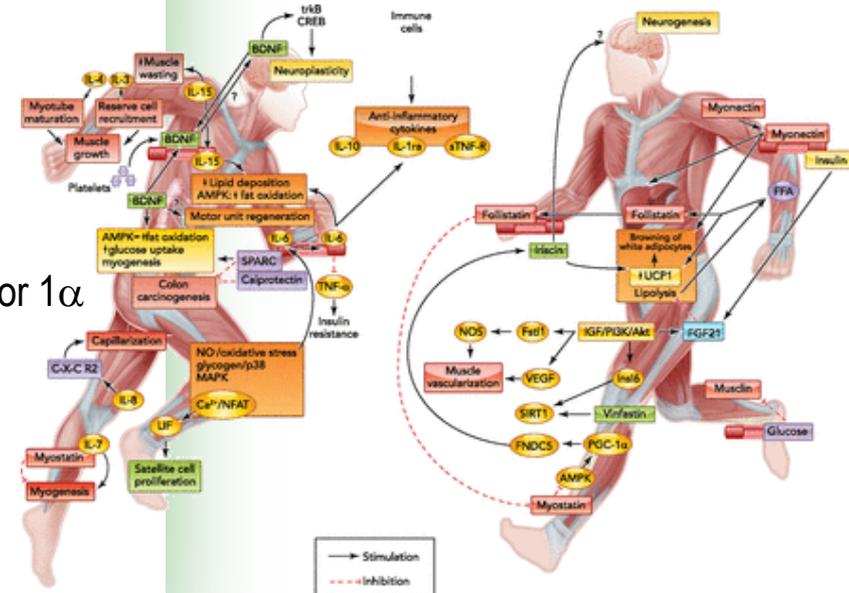
De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action

Interactions
muscle /
tissu
osseux

- Dialogue tissu musculaire / tissu osseux
- Exercice physique et secrétome musculaire

Summary of the main myokines, their putative effects, and the molecular signals/pathways involved

- AMPK, AMP-activated protein kinase
- BDNF, brain-derived neurotrophic factor
- CREB, cAMP response-element-binding protein
- C-X-C R2, C-X-C receptor 2
- FFA, free-fatty acid
- FGF21, fibroblast growth factor 21
- Fndc5, fibronectin type III domain-containing 5 protein; Fstl1, follistatin-like 1
- IGF, insulin-like growth factor
- IL-1ra, IL-1 receptor antagonist
- InsI6, insulin-like 6
- LIF, leukemia inhibitory factor
- NO⁻, nitric oxide; NOS, nitric oxide synthase
- PGC-1 α , peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α
- PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase
- SIRT1, sirtuin 1
- SPARC, secreted protein acidic and rich in cysteine
- sTNF-R, soluble TNF receptors
- trkB, tropomyosin receptor kinase
- UCP1, uncoupling protein 1



(Fiuza-Luces et al., *Physiol* 2013)

De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action

Interactions
muscle /
tissu
osseux

- Dialogue tissu musculaire / tissu osseux
- Dialogue biochimique

Myokines

- Myostatine (GDF8) (-)
- Irisine (+ diff OB)
- TGF β
- PGE2
- IL6 (+/-), IL7 (-) , IL8 (+/-)
- IL15 (+/-)
- IL11
- Tm119 (-)
- LIF (+)
- CNTF (ciliary neurotrophic factor) (-)
- Ostéocrine (muscline)
- Ostéoglycine (+)
- MEF2C (follistatine like 1)
- MMP2 (+)
- OPG/Rankl (+)

Chemokines

- IL8
- CXC ligand 1
- CCL7

Facteurs de croissance

- IGF1, IGF2 (+)
- FGF2, 21 (+)
- CTGF (connective tissue GF)



Protéines matricielles

- Ostéonectine
- Décorine
- Cadhérines
- Cathepsines
- Collagène

(Warning & Guise, Clin Cancer Res 2014)
(Kaji J Bone Metab 2014)
(Tagliaferri et al., Ageing Res Rev 2015)
(Schnyder & Handschin, Bone 2015)

Ostéokines

- Ostéocalcine (+)
- Sclérostine (-)
- OPG/RankL (+)
- IHH (+)
- Connexine 43 (+)
- BMP2, 4 (+)
- PGE (+ ; PGE2-)
- Activine A (-)
- Follistatine (+)
- Wnt3 (+)

Facteurs de croissance

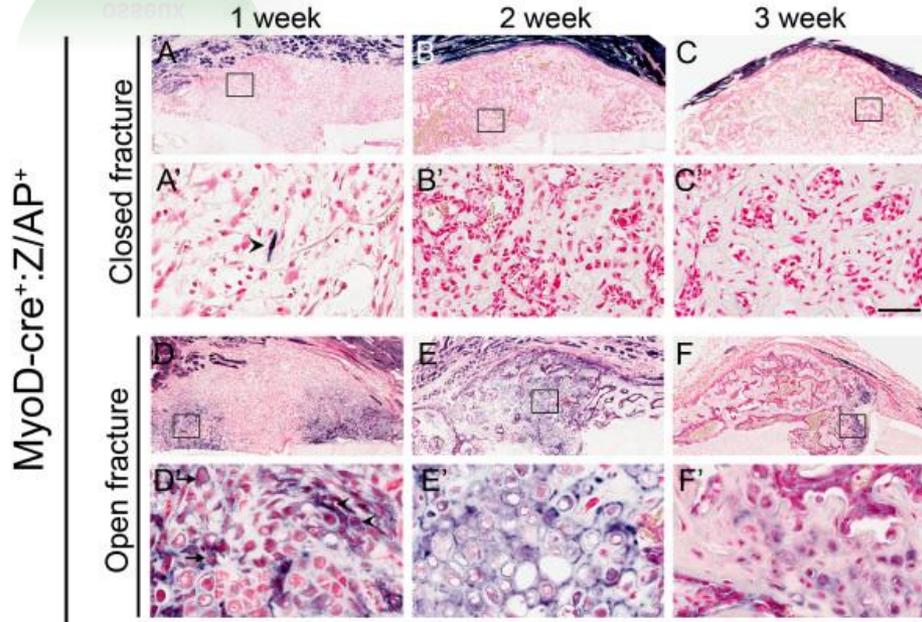
- IGF1, IGF2 (+)
- TGF β (+/-)
- VEGF (+)
- FGF23 (?)
- MGF (mechano growth factor)

De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action

Interactions
muscle /
tissu
osseux

• Démonstration du dialogue muscle / os dans le cadre du processus de réparation osseuse

Le muscle (« périoste alternatif ») favorise la réparation osseuse



MyoD-lineage cells contribute to open but not closed fracture repair. Histologically, only the occasional hAP⁺ labeled cell was detected in the early repair matrix in the closed fracture model (arrowhead in A'). No contribution from *MyoD* cells were seen in the latter stages of closed fracture repair (B-C). In the open fracture model, hAP⁺ cells resembling mesenchymal cells (arrowheads) and chondroblasts (arrows) were observed in the 1 week fracture template (D, enlarged in D'). Numerous hAP⁺ cells were visible in the fracture callus at 2 weeks (E) and although reporter expression decreased by 3 weeks, hAP⁺ labeled cells were still observed (F).

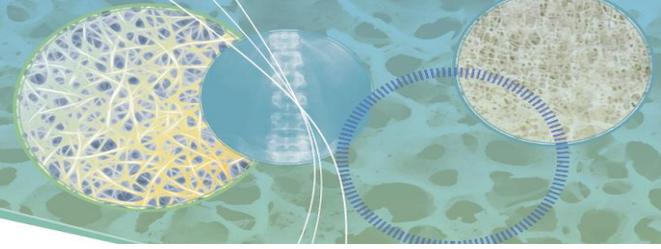
(Iniquez-Ariza & Clarke, *Maturitas* 2005 ; Lemos et al., *Bone* 2015)

Différenciation des cellules souches musculaires en cellules ostéogéniques via la voie wnt/ β -caténine (ossification endochondrale)

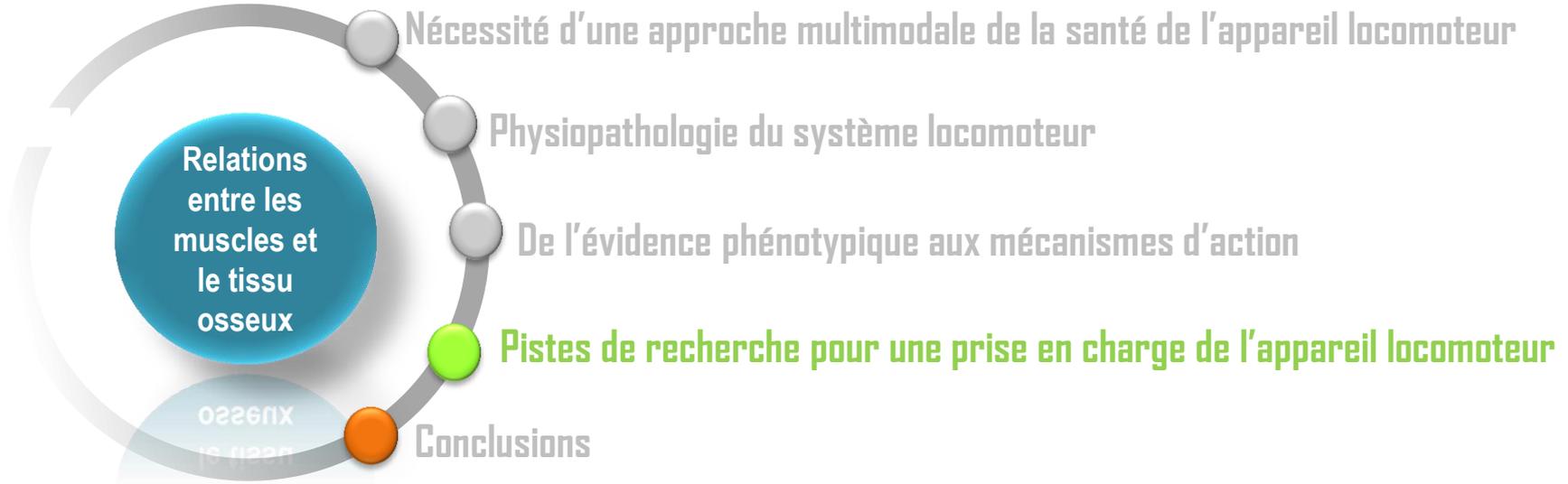
Ex: FOP (fibrodysplasie ossifiante progressive)

(Liu et al., *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010)



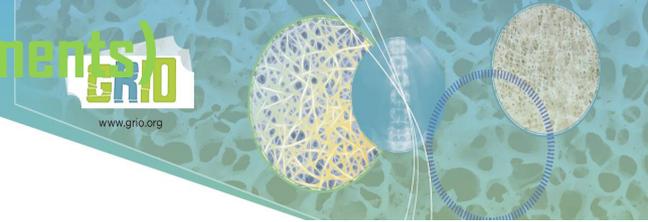


Relations existant entre le tissu osseux et le tissu musculaire



Système locomoteur
→
problèmes posés

Prise en charge (prévention et traitements)



- Muscle et os, 2 tissus interconnectés

(Gielsen et al., *Calcif Tissue Int* 2012)
(Huo et al., *J Am Med Dir Assoc* 2015)
(Laurent et al., *Mol Cell Endocrinol* 2015)

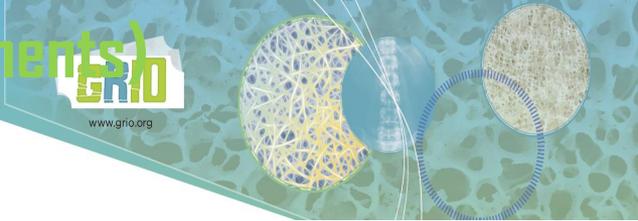
- Osteosarcopenia
- Sarco-osteoporosis
- Musculoskeletal frailty
- Dysmobility syndrome

Muscles et os : des frères siamois connectés pas les tendons et le périoste
(Laurent et al., *Mol Cell Endocrinol* 2015)

➡ **Unité muscle-os : cible thérapeutique unique**
Nécessité d'une approche commune ciblant les 2 tissus



Prise en charge (prévention et traitements)



• Les pistes de recherche

Nutrition (vitamine D, protéines, minéraux, polyphénols/vitamines anti-oxydantes, acides gras...)

Activité physique

Plateformes vibrantes (*Lai et al., Clin Interv Aging 2013 ; Edwards & Reilly, World J Stem Cells 2015*)

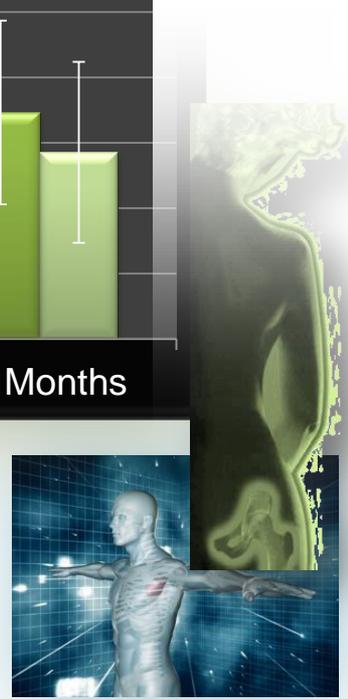
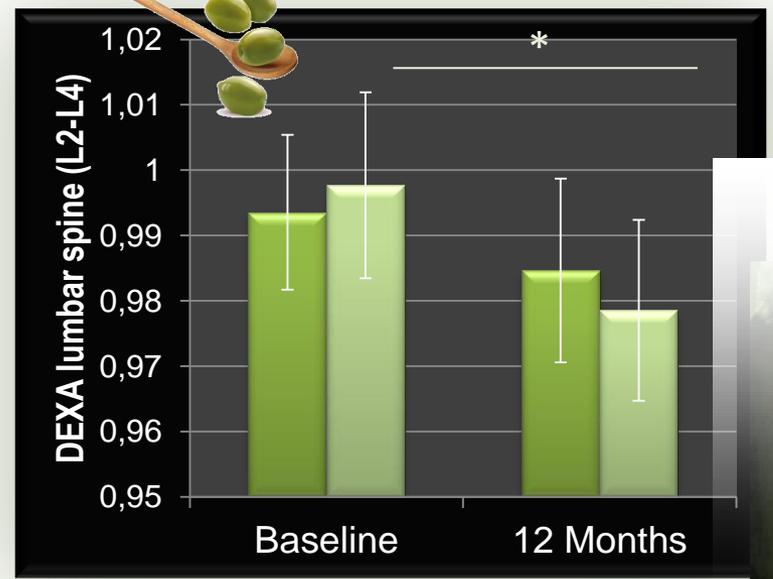
Electrostimulation

Prévention

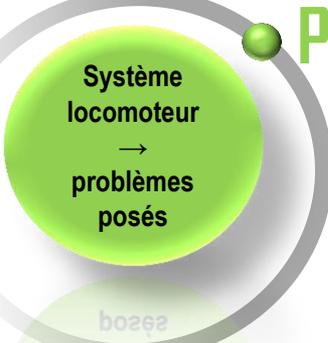
- (Cirgis et al., *Curr Osteoporos Rep* 2014)
- (Reginster et al., *Walkers Kluwer Health, Inc* 2015)
- (Bonewald et al., *J Bone Min Res* 2013)

OS

Possemier et al., *J Nutr Health Ageing* 2015



Prise en charge (prévention et traitements)



• Les pistes de recherche

Nutrition (vitamine D, protéines, minéraux, polyphénols/vitamines anti-oxydantes, acides gras...)

Activité physique

Plateformes vibrantes (*Lai et al., Clin Interv Aging 2013 ; Edwards & Reilly, World J Stem Cells 2015*)

Electrostimulation

Prévention

(*Cirgis et al., Curr Osteoporos Rep 2014*)
 (*Reginster et al., Walkers Kluwer Health, Inc 2015*)
 (*Bonewald et al., J Bone Min Res 2013*)

Muscle

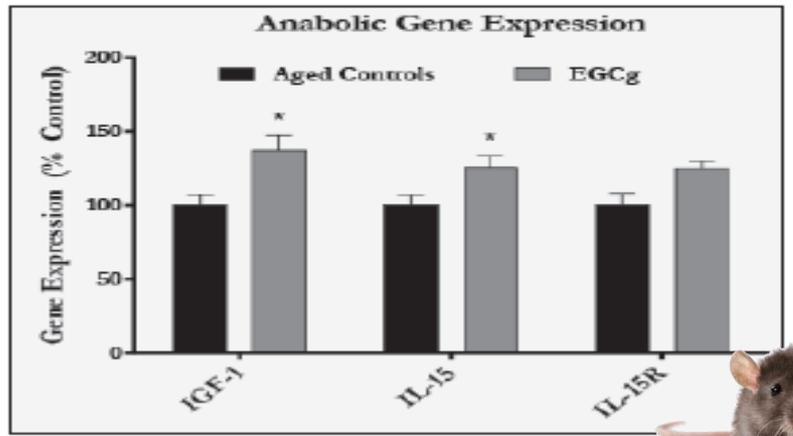
Meador et al., J Frailty Ageing 2015

Table 2
 Protein levels of UPP components and myostatin

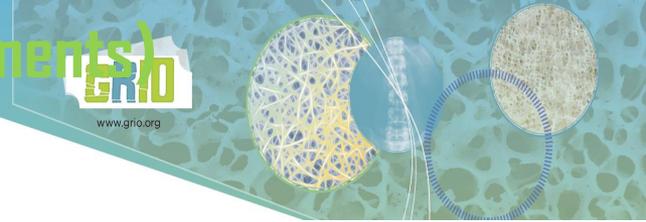
	Young (n=3)	Aged (n=3)	Aged + EGCG (n=3)
20S	100 ± 33	443 ± 6*	213 ± 78†
19S	100 ± 19	1201 ± 67*	230 ± 38*†
MuRF1	100 ± 11	967 ± 32*	207 ± 17*†
MAFbx	100 ± 8	1084 ± 8*	219 ± 51†
Myostatin	100 ± 14	663 ± 30*	102 ± 22†

All data is relative optical density x area in arbitrary units, and presented as mean ± SEM; * p<0.05 vs. corresponding young group; † p<0.05 vs. Aged group.

Figure 3
 Anabolic gene expression as measured in muscle lysates by qPCR and (n=11 for aged controls, n=8 for EGCG)



Prise en charge (prévention et traitements)



Système locomoteur
→
problèmes posés

• Les pistes de recherche

Nutrition (vitamine D, protéines, minéraux, polyphénols/vitamines anti-oxydantes, acides gras...)

Activité physique

Plateformes vibrantes (*Lai et al., Clin Interv Aging 2013 ; Edwards & Reilly, World J Stem Cells 2015*)

Electrostimulation

Prévention

(*Cirgis et al., Curr Osteoporos Rep 2014*)

(*Reginster et al., Walkers Kluwer Health, Inc 2015*)

(*Bonewald et al., J Bone Min Res 2013*)

• **Ciblage des voies de régulation**

Axe GH/IGF1

Stéroïdes sexuels (androgènes)

SARM (Enobosarm, LGD-4033 phase III)

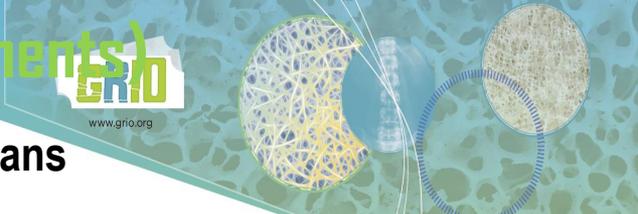
• **Vitamine D**

• **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

• **NOUVELLES THERAPIES : Ciblage des voies de signalisation impliquées dans le cross-talk entre les cellules**

Traitements





Prise en charge (prévention et traitements)

Système locomoteur
→ problèmes posés

• Ciblage des voies de signalisation impliquées dans le cross-talk entre les cellules

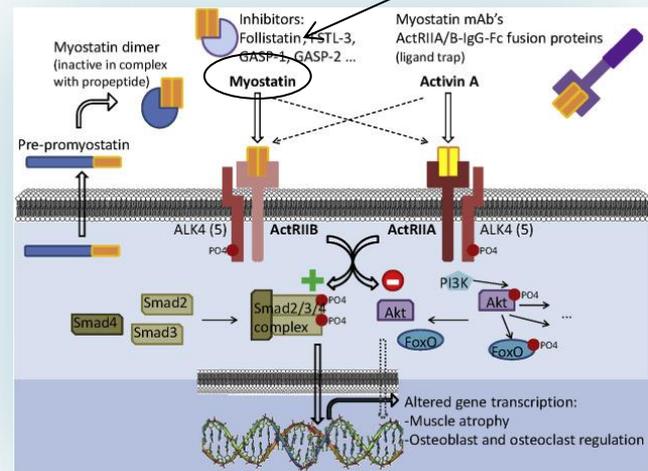
• Muscle → Os

Anticorps anti-myostatine

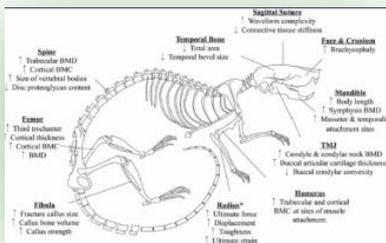
- LY2495655
- PF06252616
- Myo-029

• Efficacité sur la masse musculaire mais pas sur la force
• Effet sur l'os?

• Myostatine n'est pas un ligand unique : activine, BMP3



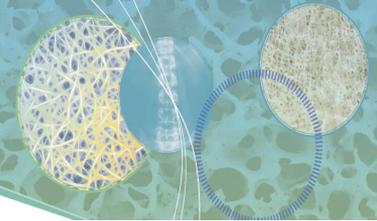
- Ratio myostatine / follistatine ↗ avec âge, chez le sarcopénique, en situation de cachexie ou de bed rest
- Exercice ↘ myostatine
- KO myostatine (souris) → Hypertrophie musculaire, ↘ adiposité, ↗ sensibilité à l'insuline, ↗ masse osseuse



(Elkasrawy et al., J Musculoskelet Neuronal Interact 2010)

(Laurent et al., Mol Cell Endocrinol 2015)

Prise en charge (prévention et traitements)



Système locomoteur
→ problèmes posés

• Ciblage des voies de signalisation impliquées dans le cross-talk entre les cellules

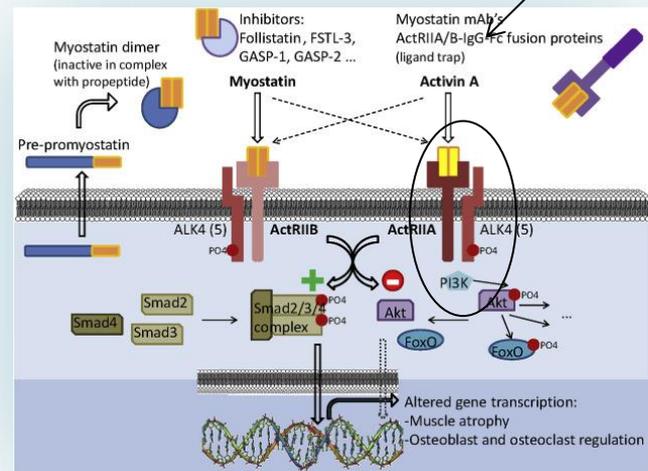
• Muscle → Os

Traitements

Inhibition du récepteur IIA de l'activine (ligand strap stratégie)

ACE-011 (Sotatercept)

Protéine de fusion recombinante du domaine extra-cellulaire du récepteur IIA de l'activine



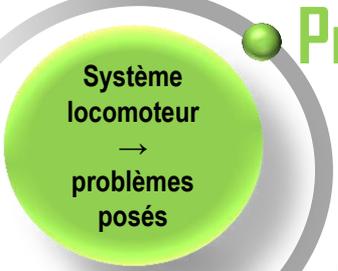
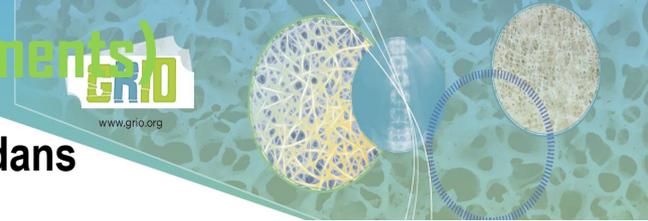
• Effet anabolique et anti-résorptif (souris, singe)

• Phase clinique I (↗érythropièse)

• Anémie et thalassémie

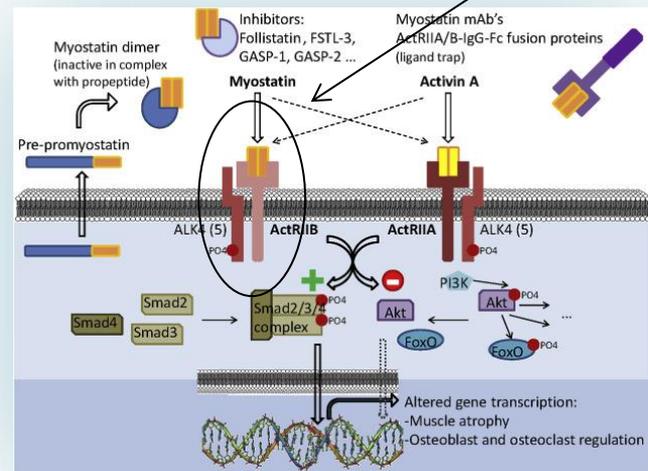
• Personnes âgées fragiles?

Prise en charge (prévention et traitements)



•Ciblage des voies de signalisation impliquées dans le cross-talk entre les cellules

•Muscle → Os



Inhibition du récepteur IIB de l'activine (ligand strap stratégie)

BYM 338 (Bimagrumab)

Protéine de fusion du récepteur IIB de l'activine

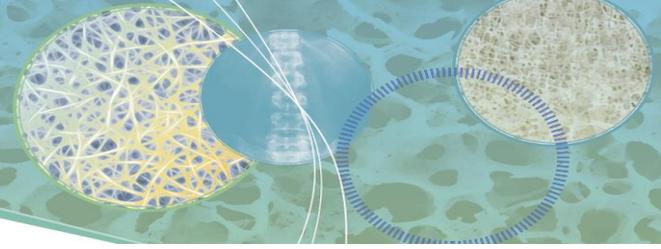
- Efficacité supérieure sur hypertrophie musculaire que AC anti-myostatine (↗ fibres rapides)
- ↘ Adiposité
- ↗ DMO et marqueurs osseux de formation
- Essai clinique (Amato et al., Neurology 2014)
- FDA « First approved drug for muscle wasting disorder »

•Fatigabilité musculaire

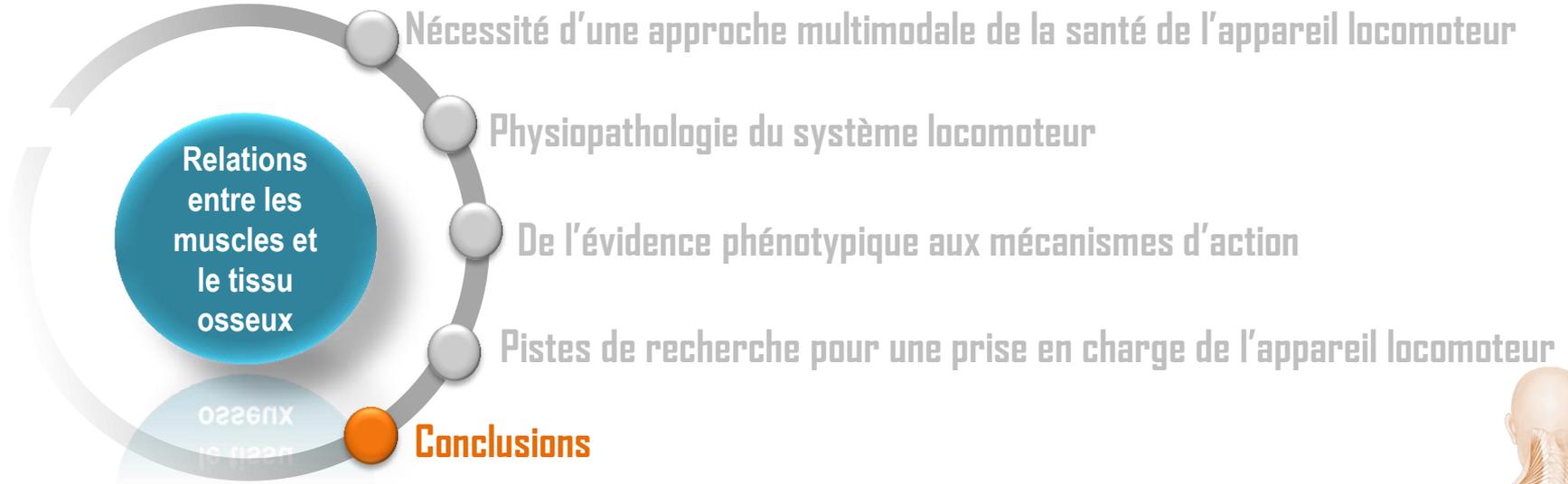
•Os → Muscle

- Anticorps anti-Rankl (Denosumab) → Impact sur la fonction musculaire ? (douleurs musculaires)
- Anticorps anti-sclérostine (Romosozumab, blosozumab) → Impact sur la fonction musculaire ?
- Biphosphonates (Etude pilote : Pamidronate atténue la perte musculaire chez des enfants brûlés (>40%) (Borsheim et al., J Bone Miner Res 2014)

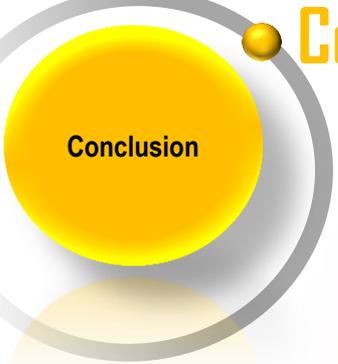
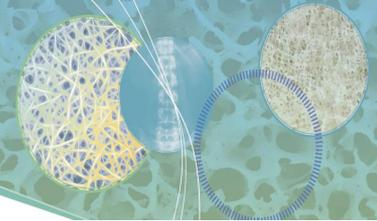
(Laurent et al., Mol Cell Endocrinol 2015)



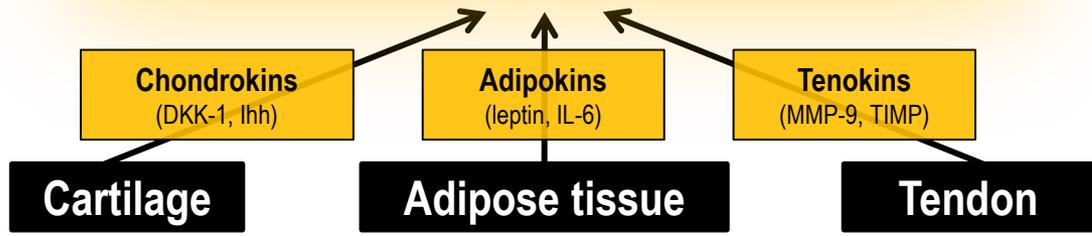
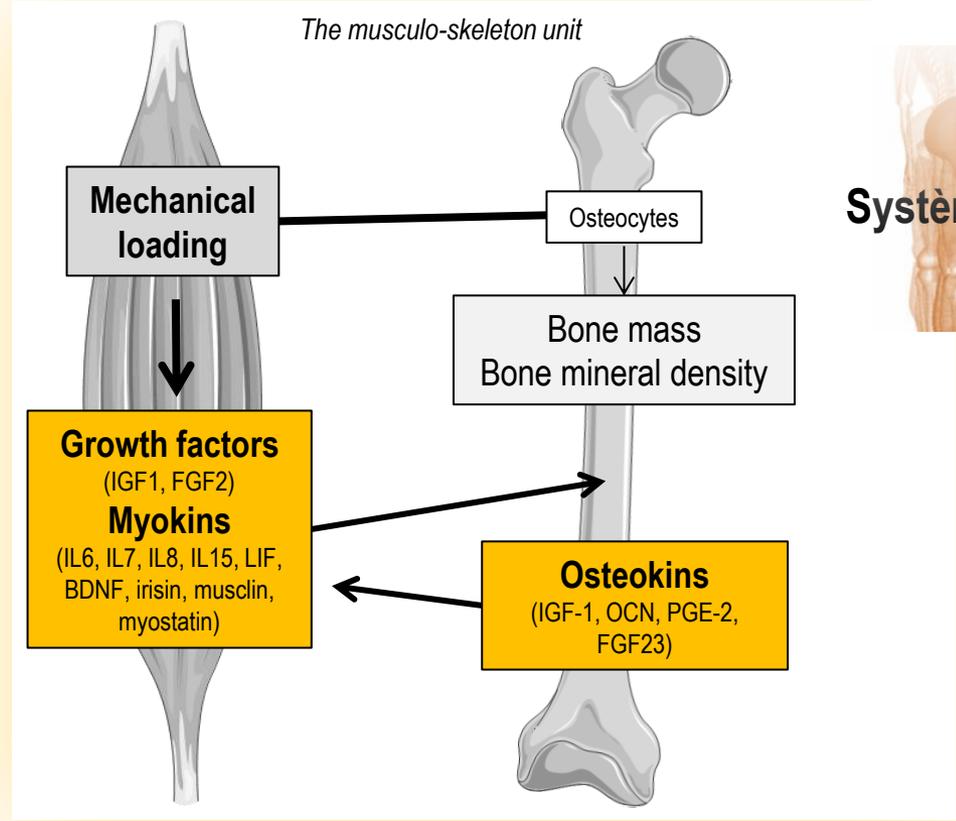
Relations existant entre le tissu osseux et le tissu musculaire



Conclusion et perspectives



- Une évolution vers un système complexe

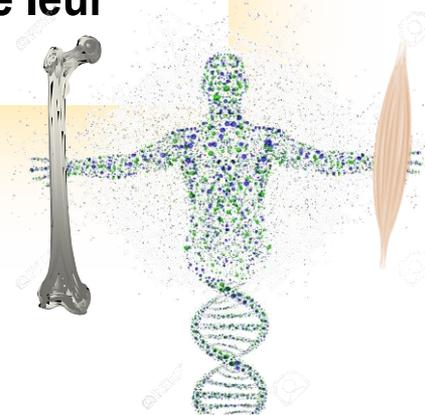


Conclusion et perspectives

Conclusion

• **Système locomoteur, une cible thérapeutique complexe**

- **Muscle et os, un lien multi-dimensionnel**
- **Unité muscle-os doit être considérée comme une cible thérapeutique unique**
- **A l'avenir, évolution probable vers une prise en charge plus holistique**
- **Nécessité d'une prévention multimodale de la santé musculo-squelettique (bases conceptuelles établies mais la recherche de molécules et de leur efficacité sur (au minimum) les 2 tissus doit être établie**



Prévention multimodale

Nutrition

Activité physique

Médicaments



Véronique COXAM

Unité de Nutrition Humaine (UNH, UMR1019)
(INRA/Université d'Auvergne) FRANCE

Phone : 33 473 62 46 32

Email : coxam@clermont.inra.fr



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Session 1 : Muscle et os, quelles relations?

Relations existant entre le tissu osseux et le tissu musculaire

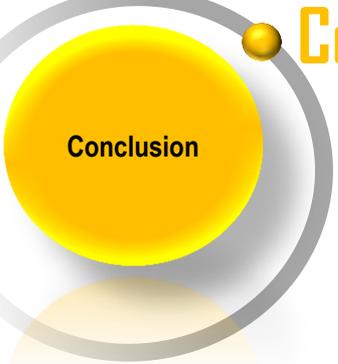
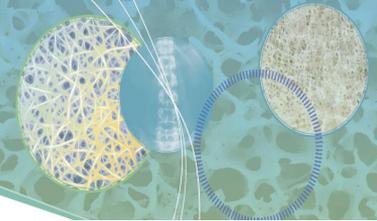


29^e JOURNÉE
SCIENTIFIQUE GRIO
VENDREDI 15 JANVIER 2016

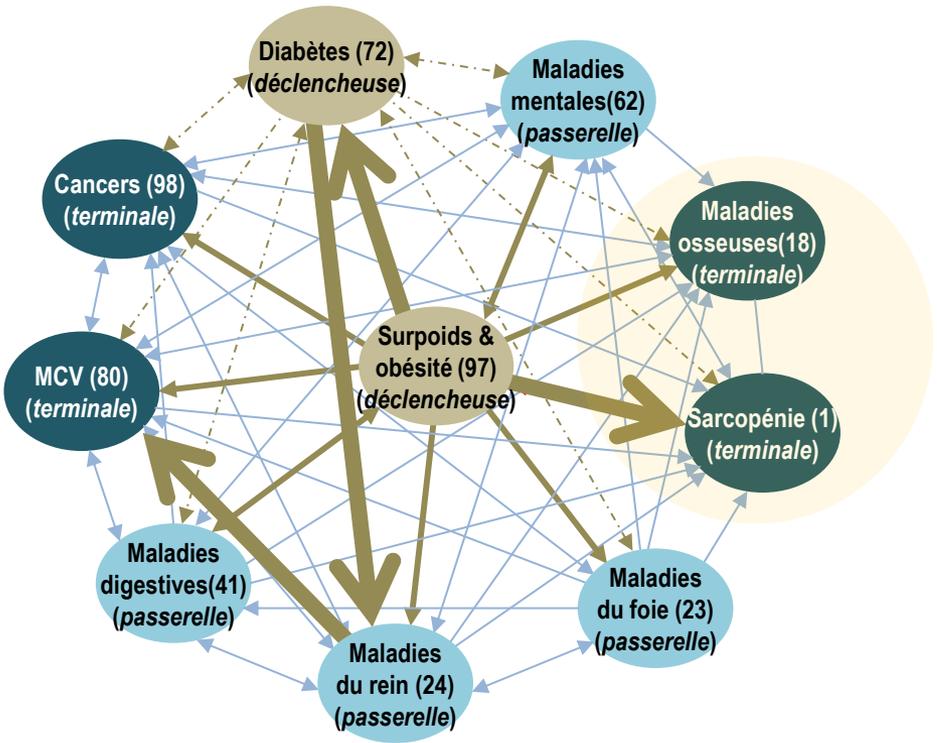
Paris, 15 Janvier 2016

GRIO

Conclusion et perspectives

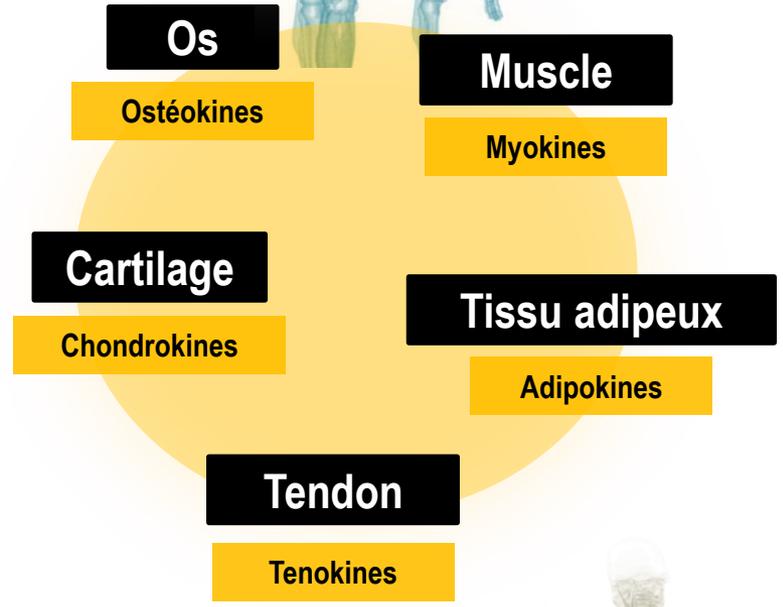


• Une évolution vers un système complexe

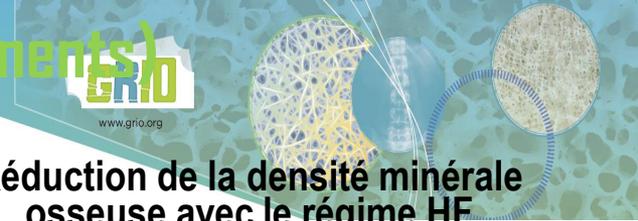


Physiologie → Dysfonction → Maladie
(Fardet & Boirie, Nut Rev 2013)

Système locomoteur



Prise en charge (prévention et traitements)



- Les pistes de recherche

Nutrition (vitamine D, protéines, minéraux, polyphénols/vitamines anti-oxydantes, acides gras...)

Activité physique

Plateformes vibrantes (*Lai et al., Clin Interv Aging 2013 ; Edwards & Reilly, World J Stem Cells 2015*)

Electrostimulation

Prévention

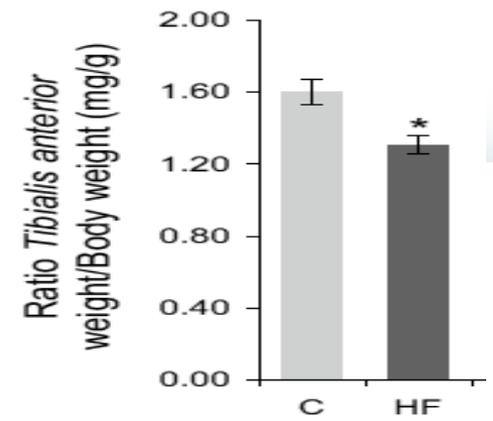
• Un régime riche en graisse contribue à la perte osseuse et musculaire chez la souris

Tagliaferri C, Eur J Nutr 2015

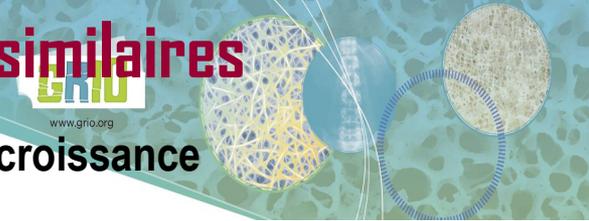
Réduction de la densité minérale osseuse avec le régime HF

	C	HF
Uterus weight (mg)	680 ± 41	790 ± 77
BMD (mg/cc)	700 ± 12	712 ± 25
BMD/body weight	1.94 ± 0.04	1.66 ± 0.04*
BV/TV	0.66 ± 0.06	0.64 ± 0.06
Tb.N (/mm)	3.47 ± 0.10	3.41 ± 0.27
Tb.Th (µm)	193 ± 24	209 ± 45
Tb.Sp (µm)	97 ± 16	100 ± 14
Serum OCN (ng/mL)	74.54 ± 11.27	45.89 ± 11.15*
Serum CTX1 (ng/mL)	5.39 ± 0.63	6.71 ± 0.74

Réduction de la masse musculaire avec le régime HF



Os et muscles, des schémas temporels similaires



Système locomoteur
→
problèmes posés

boşer
biopçiler

- Corrélation entre muscle et squelette pendant la croissance

La surface musculaire est corrélée aux paramètres osseux

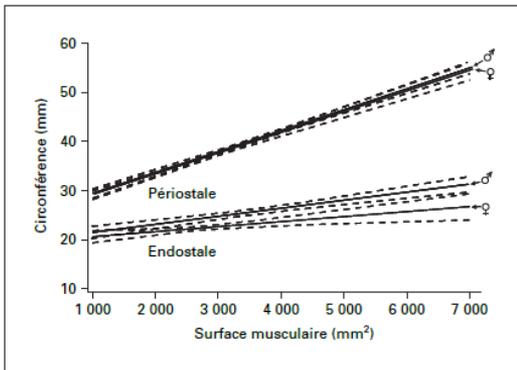
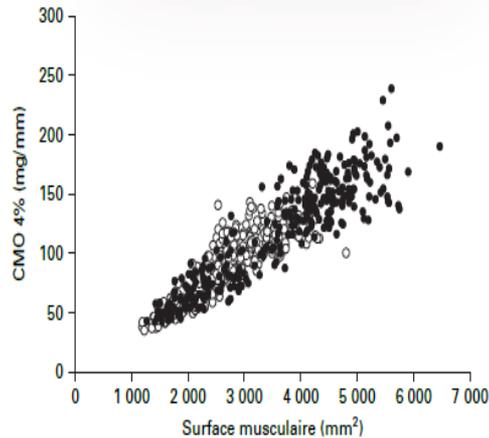


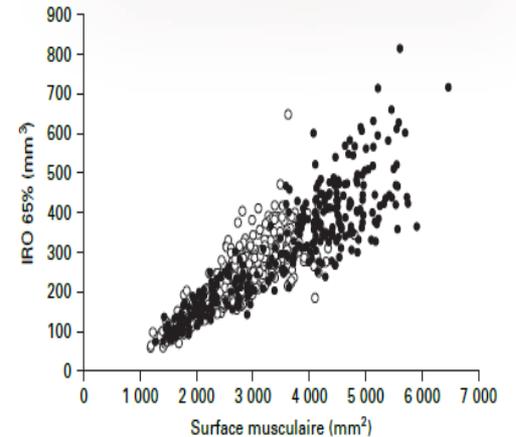
Fig. 5. Droites de régression et intervalles de confiance à 95% de la corrélation entre la surface musculaire et les surfaces périostales et endostales. Avec autorisation de Schoenau et coll. [16];

(Schoenau, Ann Nestlé 2006)

Contenu minéral osseux



Indice de résistance osseuse



(Schoenau, J Musculoskelet Neural Interac 2005)

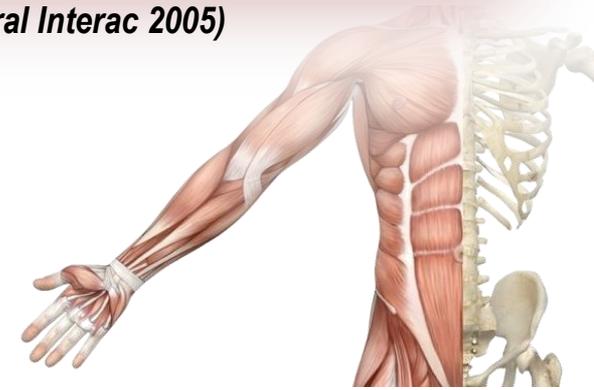
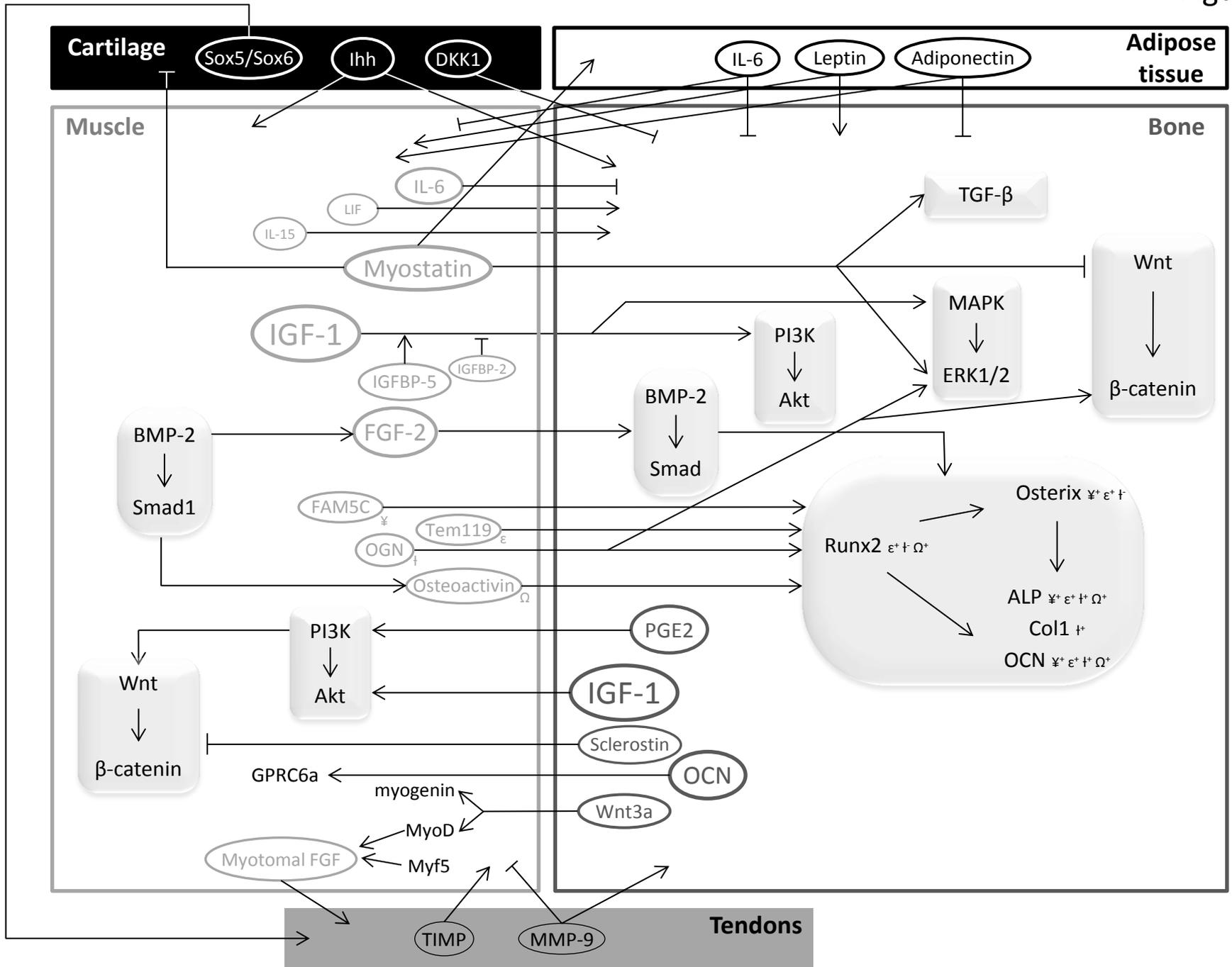
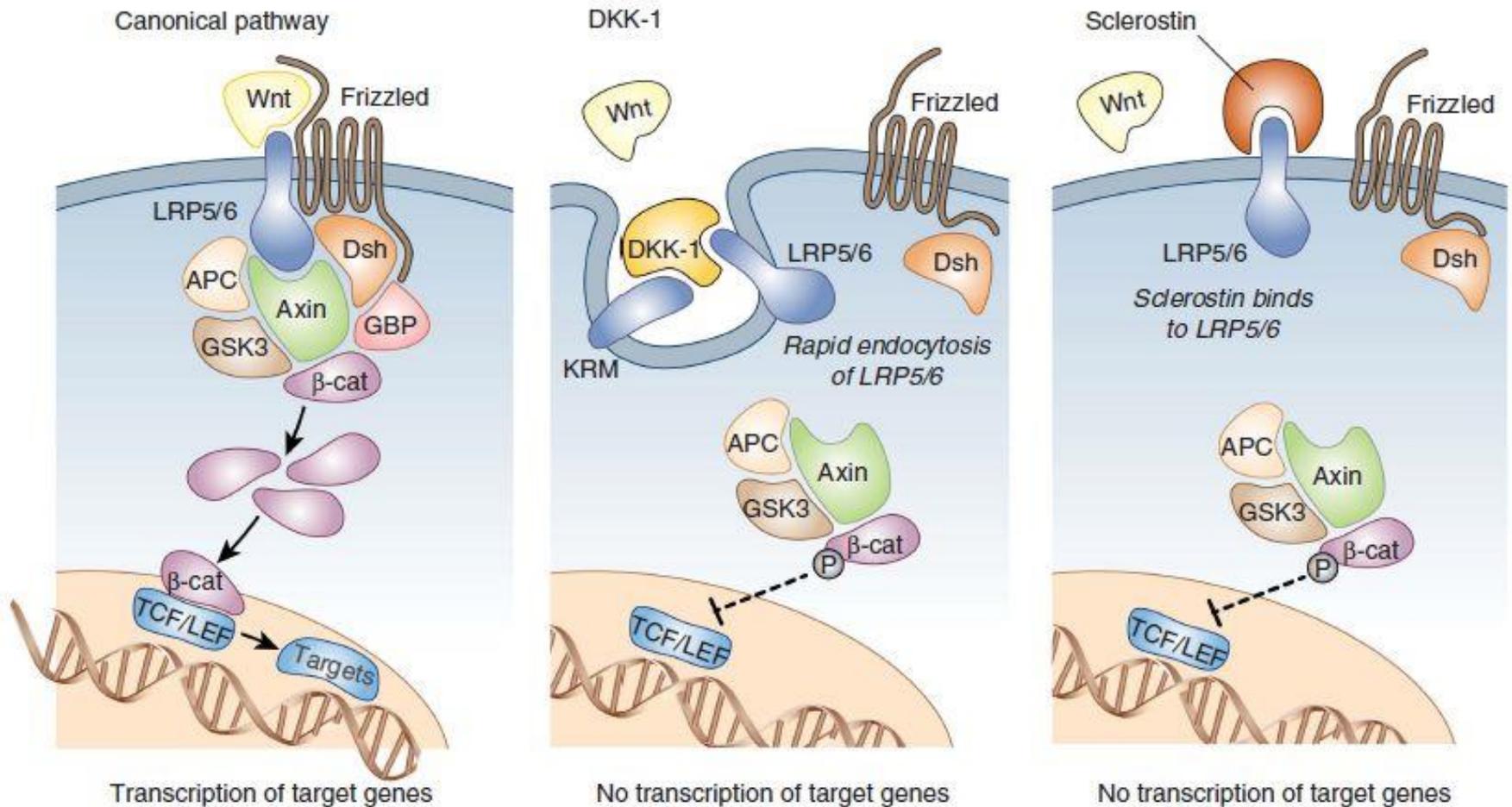


Figure 1





Wnt: Wingless-type MMTV (mouse mammary tumor virus) integration site family member

LRP5/6: Low density lipoprotein receptor related protein 5/6

Dsh: Dishevelled

APC: Adenomatous polyposis coli

β-cat: Beta-caterin

TCF: T-cell factor

LEF: Lymphoid enhancing factor

GSK3: Glycogen synthase kinase 3

GBP: GSK3 binding protein

Dkk-1: Dickkopf-related protein-1

KRM: Kremen (kringle containing transmembrane protein)