

Sarcopénie : causes, conséquences, prévention et prise en charge



Dr Cécile Loï, Directrice scientifique de CITRAGE® SAS

1- La sarcopénie : définition, causes, conséquences

Avec le vieillissement, la masse musculaire se réduit (de 3 à 8 % par décennie dès l'âge de 30 ans chez l'homme et après la ménopause chez la femme, puis de manière accélérée au-delà de 60 ans) au profit de la masse grasse (figure 1) et ses fonctions s'altèrent.

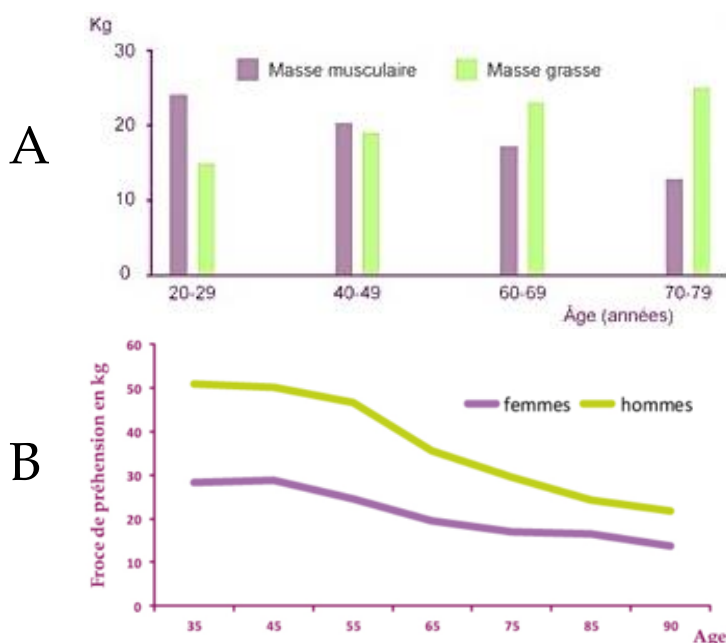


Figure 1 : Diminution de la masse musculaire avec l'âge (A)¹ ; évolution de la force musculaire (B)²

Lorsque cette perte de masse musculaire est associée à une perte de force ou de fonction musculaire, on parle de sarcopénie. Cette pathologie est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé depuis avril 2016 comme étant un déclin structurel et fonctionnel, et

¹ Dawson B et al. Potential benefits of improved protein intake in older people. Nutr Diet 2008;65:151-156

² Luna-Heredia E et al. Handgrip dynamometry in healthy adults. Clin Nutr 2005;24:250-258

elle est désormais répertoriée dans la Classification Internationale des Maladies (CIM, ou en anglais International Classification of Diseases ou ICD) avec le code M62.84.

Pourquoi une telle dégénérescence musculaire associée au vieillissement ?

En fait, le muscle se comporte comme l'os : on construit son capital osseux jusqu'à l'âge de 25 ans puis ensuite, il y a une dégénérescence du tissu osseux pouvant conduire à l'ostéoporose. Le muscle fonctionne de la même manière : on construit son capital musculaire jusqu'à 30 ans puis ensuite, il y a une dégénérescence musculaire dont les effets commencent à se faire ressentir autour de 50 ans et peuvent conduire à la sarcopénie.

Cette dégénérescence musculaire s'explique par le fait que le vieillissement est associé à :

- Une insuffisance d'apports protéiques alimentaires (15 % des personnes de plus de 40 ans ne couvrent pas leurs besoins nutritionnels.
- Des anomalies du métabolisme des acides aminés, et notamment une augmentation de l'extraction splanchnique des acides aminés c'est-à-dire une rétention des acides aminés alimentaires par l'intestin et le foie pour leurs besoins propres. Ceci limite la biodisponibilité postprandiale des acides aminés et en conséquence une moindre stimulation de la synthèse protéique musculaire après chaque repas.
- Une résistance des muscles à l'anabolisme.

La sarcopénie est majorée par la dénutrition, fréquente chez les personnes âgées hospitalisées. Il s'ensuit des altérations de la marche, une augmentation du risque de chutes et d'invalidité³, une vulnérabilité aux traumatismes, des altérations métaboliques (diabète de type 2)^{4,5,6}, etc..., d'où une dégradation de la qualité de vie et une augmentation des dépenses de santé⁷. La sarcopénie est un élément du syndrome de la fragilité et favorise l'entrée dans la dépendance.

La sarcopénie est fréquentes chez les personnes de plus de 65 ans (10 à 30%) et encore plus chez les plus de 80 ans (30 à 50%)⁸, soit un minimum de 2 millions de français de plus de 65 ans atteints de sarcopénie. Son incidence dépend également de l'état de mobilité et de l'état de santé en général du patient. Plus le patient présentera de troubles de la mobilité, plus il sera sarcopénique⁹. Dans les services de gériatrie, en SSR, la prévalence de la

³ Kojima. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*, 2015 ;16 :1027-1033

⁴ Rantanen T. Muscle strength, disability and mortality. *Scand J Med Sci Sports* 2003;13:3-8.

⁵ Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:56-62.

⁶ Iannuzzi-Sucich M et al. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A* 2002;57:M772-7

⁷ Janssen I, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:80-5.

⁸ Baumgartner RN et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147:755-763.

⁹ Maeda et al, Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr. Clin Pract.* 2017;32:110-115

sarcopénie a été estimée à 40 %¹⁰. Chez les patients atteints de cancer ou bien hospitalisés en réanimation, la sarcopénie est prévalente à hauteur respectivement de 15 à 50 % et de 70 %¹¹.

Pour ce qui est des conséquences économiques, il est maintenant bien documenté que la sarcopénie augmente les complications infectieuses, la durée moyenne de séjour à l'hôpital de 4 jours, le pourcentage de réadmission de 20 % et les besoins de soins de réadaptation¹². En France, le coût direct lié à la fragilité, dont la sarcopénie est la composante majeure, a été estimé à 1200 € par personne fragile et par an¹³, soit un coût total estimé à plus de 2,4 milliards d'euros. En Europe, il a été estimé que l'existence d'une sarcopénie augmente les coûts d'une hospitalisation de plus de 50 %¹⁴. Etats-Unis, la sarcopénie affecte environ 18 millions de personnes à un degré plus ou moins avancé avec un coût moyen de 18,5 milliards de \$US en 2000¹⁵ soit 1,5 % des dépenses de santé (lié à un nombre de visites médicales plus important, une augmentation et complexification des traitements médicamenteux, de nombreuses comorbidités comme l'ostéoporose, etc. soit plus de 1000 \$US par individu atteint et par an^{16,17}). On estime qu'une réduction de 10 % de la population sarcopénique aux Etats-Unis permettrait d'économiser 1,1 milliards de \$US par an.

La réduction de la sarcopénie et l'amélioration du statut nutritionnel des sujets âgés représentent donc des enjeux médicaux et sociétaux majeurs, qui trouvent un écho croissant dans les différentes politiques de santé gouvernementales. Néanmoins, malgré une contribution forte de ces dégénérescences physiques dans différentes pathologies et un impact économique supérieur à celui de l'ostéoporose (qui coûte 31 milliards d'euros en Europe¹⁸), il n'existait pas sur le marché, jusqu'à nos travaux de recherche sur la L-citrulline, de stratégie nutritionnelle ou pharmacologique simple et réellement efficace pour préserver durablement ou restaurer la masse et la force musculaires dans ces situations. En effet, les régimes hyperprotéinés et les compléments nutritionnels oraux (CNO) hyperprotéinés ne sont efficaces que s'ils sont consommés en plus des repas et pendant plusieurs semaines. Or, le principal frein à leur efficacité est la compliance : 30 % des CNO prescrits ne sont pas consommés selon la HAS. D'autres stratégies semblaient prometteuses comme le régime pulsé ou les protéines rapides mais soit ces stratégies sont difficiles à mettre en œuvre, soit elles s'avèrent inefficaces au long court pour augmenter la masse et la force musculaires^{19,20,21}.

¹⁰ Monti et al. Etude Fall-Aging-Sleep : Apnées du sommeil, chutes et sarcopénie chez les patients gériatriques. Médecine du sommeil. 2017;14:13-18.

¹¹ Peterson et al. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting, *Nutr Clin Pract*, 2016;31:40-48

¹² Gariballa et al. Sarcopenia: prevalence and prognostic significance in hospitalized patients. *Clin Nutr* 2013;32:772-776

¹³ Sirven et al. The cost of frailty in France. *Eur J Health Econ* 2017;18:243-253.

¹⁴ Sousa AS, et al. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1046-51

¹⁵ Janssen I, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:80-5.

¹⁶ Marcell. Sarcopenia: Causes, consequences, and preventions. *J Gerontol* 2003;58:M911-M916

¹⁷ Alliance for Aging Research, Silver Book: Chronic Disease and Medical Innovation in an Aging Nation <http://silverbook.org/browse.php?id=20> 28 September 2011

¹⁸ Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2005 16 Suppl 2:S3-7

¹⁹ Bouillanne et al. Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk *Clin Nutr*. 2013. 32:186-92.

²⁰ Verhoeven et al. Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength *AJCN*. 2009. 89:1468-75.

²¹ Leenders et al. Prolonged leucine supplementation does not augment muscle mass or affect... *J Nutr*. 2011. 141:1070-6.

2- Intérêt de la L-citrulline

La citrulline est un acide aminé doué de puissantes propriétés pharmacologiques (antioxydant et régulateur du métabolisme protéique musculaire)²². La pastèque est le seul aliment qui en contient de façon significative (environ 2 g/kg). Il faut cependant consommer 16 verres de jus de pastèque par jour pour obtenir un effet pharmacologique.

Les données expérimentales ont mis en évidence la capacité de la citrulline à stimuler la synthèse protéique musculaire²³. Ainsi, chez des rats âgés dénutris, une nutrition enrichie en citrulline (5g/kg/j) pendant une semaine augmentait la synthèse protéique musculaire de 90% et le contenu protéique musculaire de 20%. Des études réalisées *in vitro* sur des muscles isolés perfusés ont montré que l'action de la citrulline était directe (car le muscle ne possède pas d'enzyme susceptible de métaboliser la citrulline) : les muscles incubés avec la citrulline présentaient une augmentation de la protéosynthèse de 80% et ceci a fait l'objet d'un brevet²⁴ dont CITRAGE détient une licence d'exploitation. Par ailleurs, une alimentation enrichie en citrulline au long cours permet de corriger les effets du vieillissement sur la composition corporelle²⁵. En effet, lorsque des vieux rats reçoivent une alimentation enrichie en citrulline (1g/kg/j) pendant 12 semaines (ce qui correspondrait chez l'Homme à 7g/j pendant 10 ans), non seulement la citrulline est très bien tolérée et ne présente pas de toxicité (rénale, hépatique...), mais elle permet de réduire de 42 % la graisse intra-abdominale et d'augmenter de 8 % la masse musculaire et de près de 20 % le contenu protéique des muscles composés de fibres de type IIa et IIb (fibres dites rapides)¹⁹.

Depuis, cinq **études cliniques** ont été réalisées pour déterminer la tolérance et la dose de citrulline optimale chez l'Homme, et valider son efficacité à augmenter la masse et la force musculaires. Les 3 premières études ont été réalisées chez des volontaires sains et sont en cross-over, d'où une puissance statistique importante :

- Chez 8 volontaires sains, ayant reçu la citrulline à raison de 2, 5, 10 et 15 g en différentes occasions, la citrulline est très bien tolérée (aucun événement indésirable même à la dose de 15 g en un bolus), non toxique (bilans hématologique, biochimique et cardiaque normaux) et les données pharmacocinétiques montrent que le produit est efficace en terme de production d'arginine (acide aminé doué de propriétés régulatrices importantes) dès la dose de 2 g et les auteurs préconisent la dose de 10 g en utilisation clinique car la citrulline est métabolisée de manière optimale jusqu'à cette dose, puis son excrétion urinaire augmente²⁶ comme le montrent les graphiques suivants :

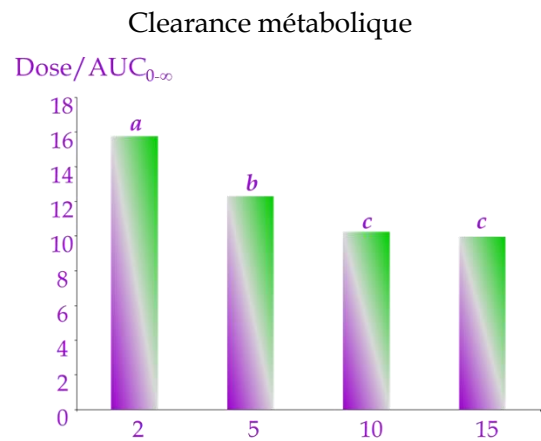
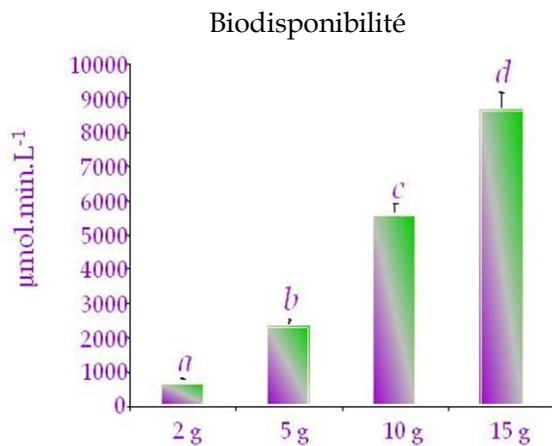
²² Curis E et al. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids* 2005;29:177-205.

²³ Osowska et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol* 2006;29:E582-6

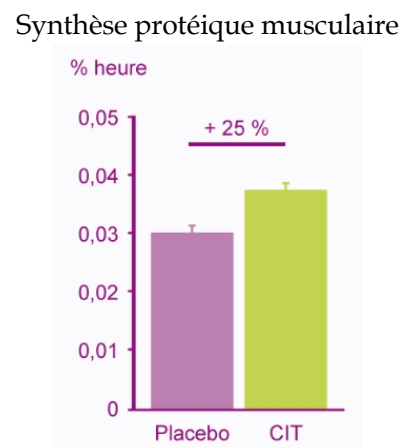
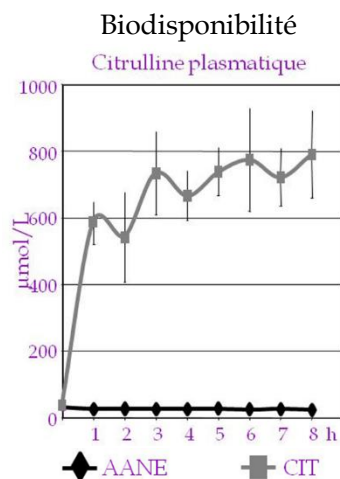
²⁴ Moinard C et al. Use of citrulline for treating undernutrition conditions. Patent n°EP2081564, 2006.

²⁵ Moinard C et al. Citrulline Supplementation Induces Changes in Body Composition and Limits Age-Related Metabolic Changes in Healthy Male Rats. *J Nutr* 2015;145:1429-37

²⁶ Moinard C et al. Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citruldose pharmacokinetic study. *Br J Nutr* 2008;99:855-62.



- chez 8 seniors en bonne santé de 70 ans en moyenne, l'administration de 10 g de citrulline a été comparée à celle d'une quantité équimolaire d'arginine (9,94 g) et les résultats montrent que la citrulline est sûre, très bien tolérée et qu'elle est un meilleur précurseur d'arginine que l'arginine elle-même, très certainement en raison d'une meilleure biodisponibilité de la citrulline²⁷.
- Chez le volontaire sain soumis à un régime hypoprotéique pendant 3 jours, l'administration de citrulline est associée à une augmentation de 25 % de la synthèse protéique musculaire (critère principal de l'étude)²⁸ (figure ci-dessous). Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Département d'Endocrinologie et Métabolisme de la Mayo Clinic (Rochester, USA).

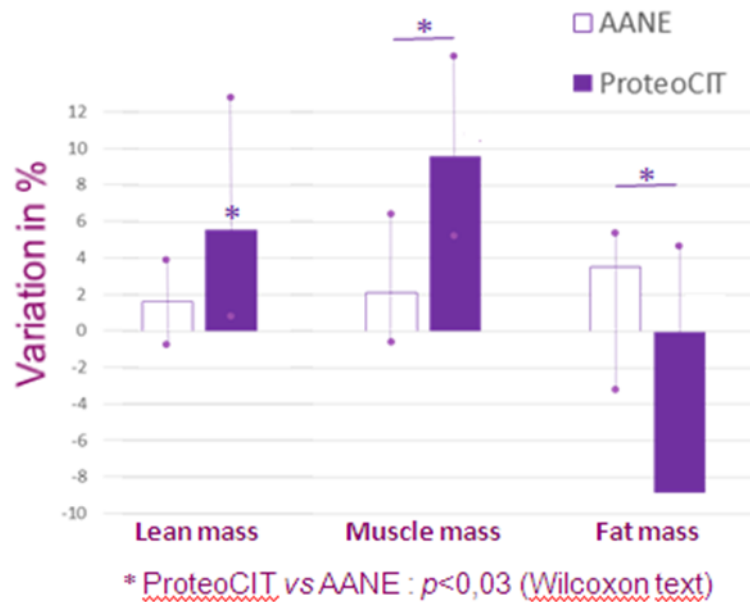


²⁷ Moinard C et al. Arginine behaviour after arginine or citrulline administration in older subjects. Br J Nutr 2016;115:399-404.

²⁸ Jourdan M et al. Citrulline stimulates muscle protein synthesis in the post-absorptive state in healthy people fed a low-protein diet - A pilot study. Clin Nutr 2015;34:449-56.

Deux études cliniques en double aveugle ont ensuite été réalisées par les partenaires de CITRAGE :

- un PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) impliquant 4 services hospitaliers de gériatrie a montré que 10 g de citrulline par jour pendant 21 jours, (versus placebo), permettent d'augmenter, chez des patients dénutris, la masse musculaire de 5 à 10 % par rapport à un contrôle apportant la même quantité d'azote que la citrulline²⁹, comme le montre le schéma suivant :



- un deuxième PHRC a été réalisé chez des résidents d'EHPAD soumis à un programme d'activité physique avec des exercices en résistance et de forte intensité trois fois par semaine pendant 12 semaines, et associé soit à la consommation de 10 g de citrulline par jour, soit à un mélange d'acides aminés non essentiels apportant la même quantité d'azote que la citrulline . Le critère principal de jugement était la force musculaire dynamique du genou. Les résultats préliminaires présentés lors des Journées Francophones de Nutrition (Montpellier 2015) montrent que seuls les sujets du groupe associant exercice et citrulline augmentaient significativement leur force musculaire entre le début et la fin de l'étude.

Ainsi, les travaux réalisés par les fondateurs de CITRAGE et leurs partenaires académiques ont scientifiquement démontré que la citrulline était le premier nutriment à montrer une efficacité pour à la fois :

- Restaurer la masse musculaire au cours du vieillissement,
- Augmenter la force musculaire,
- Corriger les effets du vieillissement sur la composition corporelle.

²⁹ Bouillanne O et al. Effects of Citrulline (CIT) Oral Supplementation During 21 Days on Body Composition in Malnourished Elderly Patients. Clin Nutr 2015;34:S17-8 (abstract).

3- Prévention et prise en charge de la sarcopénie

Les résultats de ces recherches ont conduit au développement et à la mise sur le marché de deux produits ciblant des degrés d'avancement différents de la pathologie :

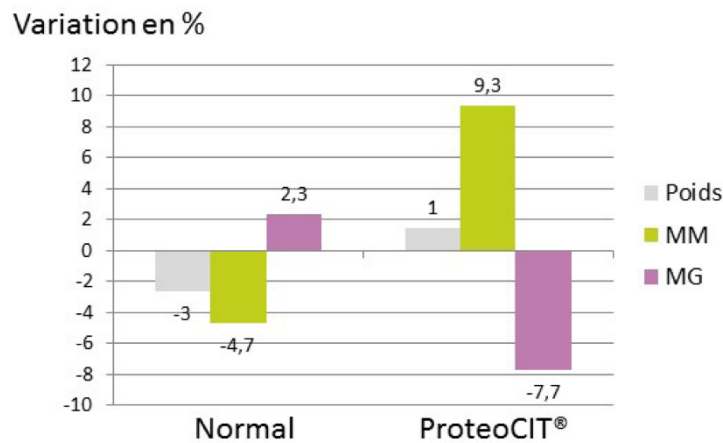
- MyoCIT®, un complément alimentaire conditionné en 21 sticks de 3,5g de L-citrulline pure, de qualité pharmaceutique, sans additif ni conservateur, commercialisé en 2011. Il est destiné aux personnes en bonne santé de plus de 50 ans qui veulent préserver leur capital musculaire
- ProteoCIT®, une Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales (DADFMS) commercialisée en 2012, conditionnée en boîte de 21 sticks de 5 g. La posologie recommandée est d'une dose par jour pour les personnes à risque de dénutrition ou de sarcopénie et 2 doses par jour en une prise pour les personnes ayant une dénutrition ou une sarcopénie avérée.



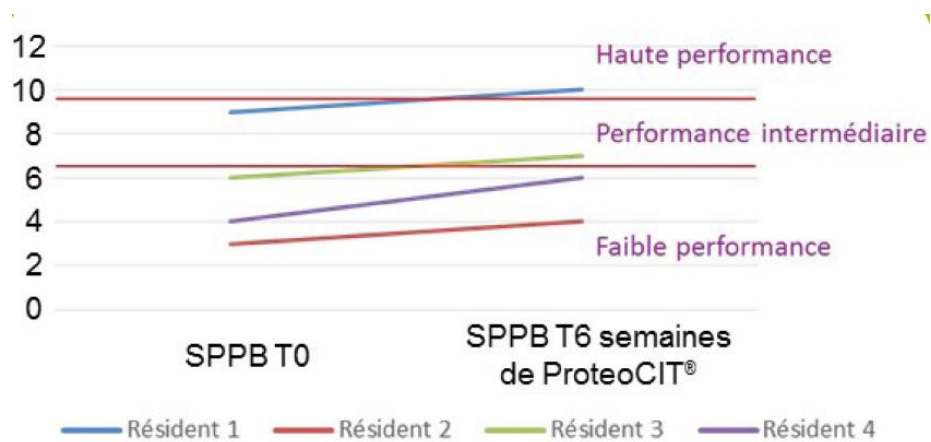
Ces produits bénéficient du label : « produits développés par l'université Paris Descartes ».

Deux études observationnelles réalisées en EHPAD confirment les résultats préalablement exposés, en termes d'augmentation de la masse maigre, diminution de la masse grasse et augmentation de la fonctionnalité musculaire :

Composition corporelle après 42 jours de consommation de ProteoCIT
(2 sticks par jours en une prise)



Fontionnalité musculaire après 42 jours de consommation de ProteoCIT
(2 sticks par jour en une prise)



Vous pourrez trouver davantage d'informations sur la sarcopénie en cliquant sur le lien suivant : <http://www.toutsurlasarcopenie.fr>

4- Autres indications possibles : préservation de la masse maigre lors de régimes amincissants et utilisation chez les sportifs

Préservation de la masse maigre lors de régimes amincissants

Il est largement documenté dans la littérature que lors des régimes amincissants, la perte de masse est tout d'abord une perte de masse maigre, alors que le but recherché est une perte de masse grasse. Les différentes études réalisées chez l'animal ayant suivi un régime hypocalorique³⁰ mais aussi chez l'Homme^{31,32,33} montrent que la L-citrulline est capable de préserver la masse musculaire.

Par ailleurs, des études canadiennes viennent de montrer que chez des plus de 60 ans obèses, 10 g de ProteoCIT par jour pendant 3 mois associés à un entraînement physique de forte intensité diminue la masse grasse chez les hommes, augmente la masse maigre chez les femmes³⁴ et entraîne le déstockage du tissu adipeux³⁵.

La Citrulline a également montré son intérêt chez les sportifs. En effet, tout comme le sport, cet acide aminé est capable de stimuler la synthèse protéique musculaire et d'impacter le métabolisme énergétique. Ce n'est pas une prise unique avant l'effort^{36,37} mais bien **une consommation sur plusieurs jours** (au minimum 7 jours et de 2,4 g (équivalent MyoCIT) à 6 g par jour (équivalent ProteoCIT)) qui permet d'améliorer la fatigabilité et la performance³⁸.³⁹ De plus, lors d'exercices physiques intenses, pouvant entraîner des désordres intestinaux (liés à une redistribution sanguine de l'intestin et du foie vers les muscles actifs et vers le système cardio-pulmonaire (= hypoperfusion splanchnique)), une ingestion de citrulline (10 g avant l'effort soit 2 sticks de ProteoCIT) préserve la perfusion splanchnique et atténue les désordres intestinaux liés à l'exercice⁴⁰.

³⁰ Osowska et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. Am J Physiol 2006;29:E582-6

³¹ Jourdan M et al. Citrulline stimulates muscle protein synthesis in the post-absorptive state in healthy people fed a low-protein diet - A pilot study. Clin Nutr 2015;34:449-56.

³² Bouillanne O et al. Effects of Citrulline (CIT) Oral Supplementation During 21 Days on Body Composition in Malnourished Elderly Patients. Clin Nutr 2015;34:S17-8 (abstract).

³³ Béhar F. Etude d'observation en EHPAD, présentée aux JFN 2013.

³⁴ Dulac et al. Effect of citrulline combined with high-intensity interval training on physical performance in obese elderly adults: is it sex-dependent? Clin Nutr 2017;36:S284-285 (abstract).

³⁵ Noirez et al. Citrulline induces lipolysis in subcutaneous adipose tissue from dynapenic-obese elderly people. Clin Nutr 2017;36:S271 (abstract).

³⁶ Hickner. Citrulline reduces time to exhaustion and insulin response to a graded exercise test. Med Sci Sport Exerc 2006

³⁷ Cutrufello et al. The effect of L-citrulline and watermelon juice supplementation on anaerobic and aerobic exercise performance. J Sports Sci 2015

³⁸ Bailey et al. L-Citrulline supplementation improves O2 uptake kinetics and high-intensity exercise performance in human. J Appl Physiol 1985

³⁹ Suzuki et al. Oral L-citrulline supplementation enhances cycling time trial performance (...). J Int Soc Sports Nutr 2016

⁴⁰ Wijck et al. L-Citrulline Improves Splanchnic Perfusion and Reduces Gut Injury during Exercise. Med Sci Sports Exerc 2014