

# MyoCIT<sup>®</sup> et ProteoCIT<sup>®</sup>

## Historique et synthèse scientifique



CITRAGE. Siège social : ZA Europarc - CITEC, 1 allée des rochers, 94045 Créteil.  
Tel 09 81 15 47 56 - Fax 09 81 38 54 12 - SAS au capital de 98 045 € - 511 468 514 RCS CRETEIL - TVA FR93511468514

## 1 CITRAGE®, OU L'HISTOIRE D'UNE SOCIÉTÉ CRÉÉE PAR DES CHERCHEURS, SOUS L'IMPULSION DE L'UNIVERSITÉ

L'équipe du Professeur Luc CYNOBER, à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'université Paris Descartes, effectue des recherches sur les acides aminés et leurs métabolites et étudie leurs impacts dans différentes situations physiopathologiques, en particulier au cours du vieillissement. Depuis plus de 10 ans, le Docteur Christophe MOINARD s'intéresse à caractériser tout le potentiel de la citrulline (L-citrulline) lors du vieillissement. Ces études ont conduit à des dépôts de brevets par l'université Paris Descartes. Cette dernière a alors suggéré au Professeur CYNOBER et au Docteur MOINARD de créer une *start-up* pour exploiter ces brevets et les a mis en relation avec l'incubateur d'entreprises Paris Biotech Santé. Ce dernier a retenu le projet. Ainsi est née CITRAGE® avec, pour présidente, le Docteur Cécile LOÏ. CITRAGE® bénéficie de licences d'exploitation des brevets déposés par l'université Paris Descartes sur l'utilisation de la L-citrulline.

Un premier produit, MyoCIT®, a été mis sur le marché en juin 2011. C'est un complément alimentaire destiné aux personnes de plus de 50 ans pour préserver leur capital musculaire.

Un deuxième produit, ProteoCIT®, a été mis sur le marché en décembre 2011. C'est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, un complément nutritionnel oral adjuvant des traitements de la dénutrition et de la sarcopénie.

## 2 FONTE MUSCULAIRE : CONSÉQUENCE COMMUNE DE LA DÉNUTRITION ET DE LA SARCOPÉNIE

### 2.1 LA FONTE MUSCULAIRE LIÉE A LA DÉNUTRITION

La dénutrition se définit comme un déficit en énergie ou en n'importe quel autre macro- ou micronutriment spécifique par rapport aux besoins de l'organisme, engendrant un changement mesurable des fonctions et/ou de la composition corporelle. Elle se caractérise par une perte de poids involontaire de 5 à 10 % sur les 6 à 12 derniers mois par rapport au poids habituel de la personne, avec notamment une perte importante du tissu musculaire. Elle est principalement causée par des apports nutritionnels insuffisants, un hypercatabolisme, ou des pathologies digestives.

On estime que la dénutrition touche 5 à 10 % de la population générale et environ 20 %, 45 % et 60 % respectivement des enfants, adultes et personnes âgées hospitalisées (1).

La fonte musculaire liée à la dénutrition est rapide et peut atteindre 1 à 2 kg par jour dans les situations cataboliques les plus graves (telles que les brûlures importantes ou les polytraumatismes).

## 2.2 LA FONTE MUSCULAIRE LIÉE À LA SARCOPÉNIE

La sarcopénie est une pathologie résultant d'une perte progressive et élevée de la masse, de la force et de la qualité musculaires au cours du vieillissement.

Dès l'âge de 30 ans, le tissu musculaire subit une dégénérescence progressive de l'ordre de 3 à 8 % par décennie, avec une accélération dès 60 ans, et à 70 ans nous avons perdu la moitié de notre masse musculaire au profit du tissu adipeux (1).

On parle de sarcopénie lorsque la masse musculaire du patient est inférieure à 2 déviations standards par rapport à la moyenne observée chez l'adulte jeune (2). Elle est multifactorielle mais principalement due à des altérations du métabolisme protéique, à des apports protéiques insuffisants et/ou à la sédentarité (2). Sa prévalence est estimée à 30 % chez les personnes de plus de 70 ans (3) et est largement associée à la dépendance.

## 2.3 FONTE MUSCULAIRE : QUELLES CONSÉQUENCES ?

La perte de masse musculaire est associée à une altération des grandes fonctions vitales, à une fragilité, à une augmentation de la morbidité (infections, complications indépendamment de l'affection initiale, escarres, retard de cicatrisation), de la dépendance, à une perte de qualité de vie, et à une augmentation de la mortalité (1,2).

## 2.4 QUELLES STRATÉGIES POUR ÉVITER OU LIMITER LA FONTE MUSCULAIRE ?

La fonte musculaire liée à la dénutrition est causée par des besoins azotés non couverts. La dénutrition doit donc être prise en charge précocement (PNNS 2011-2015), en suivant un algorithme bien défini : conseils diététiques, compléments nutritionnels oraux, nutrition entérale et, en dernier recours, nutrition parentérale. L'objectif d'une renutrition est de corriger la dénutrition et de couvrir les besoins azotés et énergétiques de l'organisme. Son succès se mesure par la récupération du poids, et principalement de la masse musculaire.

**Stratégie** : chez les patients dénutris, il est donc important de mettre à disposition de l'organisme les moyens nécessaires pour une synthèse protéique musculaire optimale.

Une des causes « physiologiques » de la fonte musculaire liée à l'âge est une diminution de la synthèse postprandiale des protéines alors que la dégradation protéique reste stable ; il en résulte un déséquilibre du métabolisme azoté (3). Une des explications à ce phénomène est qu'avec l'âge, les acides aminés apportés par

notre alimentation sont captés au niveau de l'aire splanchnique, et ne sont donc plus disponibles en périphérie pour la synthèse protéique musculaire. Ce phénomène physiologique est appelé séquestration splanchnique. Il représente un réel inconvénient car il conduit également à un phénomène de résistance à la renutrition observé chez les personnes âgées et limite ainsi l'efficacité des stratégies nutritionnelles mises en place pour lutter contre la perte de masse musculaire au cours du vieillissement (4;5).

**Stratégie** : tout au long de la vie, il est nécessaire de pratiquer une activité physique régulière et adaptée pour retarder la fonte musculaire liée à l'âge mais ceci reste insuffisant. Il est également possible de modifier son alimentation pour réduire la séquestration splanchnique chez les personnes de plus de 50 ans, ce phénomène induisant un déséquilibre du métabolisme azoté.

### **3 COMMENT METTRE EN PLACE DE TELLES STRATÉGIES ?**

Le seul acide aminé échappant à la séquestration splanchnique est la citrulline (sous la forme L-citrulline). Par ailleurs, cet acide aminé a une action directe sur la synthèse protéique musculaire et induit une augmentation de la masse musculaire (6). Cet acide aminé intervient donc dans la régulation du métabolisme azoté et représente une stratégie nutritionnelle intéressante pour préserver la masse musculaire au cours de la dénutrition et lors du vieillissement. Des travaux de recherche chez l'animal et chez l'Homme ont été menés pour vérifier la pertinence de telles stratégies.

## **4 RÉSULTATS DES PRINCIPAUX TRAVAUX DE RECHERCHE**

### **4.1 ÉTUDES RÉALISÉES CHEZ L'ANIMAL**

#### **4.1.1 Correction des effets du vieillissement sur la composition corporelle :**

Chez le rat âgé sain, une complémentation en citrulline (seule la forme L-citrulline a été utilisée, dans toutes les études) pendant 3 mois induit une augmentation de la masse maigre de l'ordre de 8 % (et en particulier une augmentation de la masse musculaire de l'ordre de 25 %), associée à une diminution de la masse grasse cutanée (-14 %) et intra-abdominale (-42 %) (7), suggérant qu'une complémentation en citrulline permet de corriger les effets du vieillissement sur la composition corporelle.

#### 4.1.2 Amélioration du contenu protéique et de la force musculaires sur un modèle de dénutrition au cours du vieillissement :

Dans un travail princeps, réalisé chez des rats âgés dénutris, un apport oral de citrulline permet d'augmenter de plus de 20 % le contenu protéique musculaire et de plus de 90 % la synthèse protéique musculaire (8). Sur ce même modèle, une complémentation orale en citrulline permet d'augmenter la force musculaire de 37 % (9).

## 4.2 ÉTUDES REALISÉES CHEZ L'HOMME

### 4.2.1 Chez le volontaire sain :

Chez l'adulte jeune, la consommation de 2, 5, 10 ou 15 g de citrulline est très bien tolérée et induit de manière dose dépendante une augmentation de l'argininémie (10). Il est en effet bien documenté dans la littérature que la citrulline est un précurseur d'arginine, impliquée dans les processus de cicatrisation, d'activation lymphocytaire, de synthèse d'insuline, d'hormone de croissance et d'amélioration du statut nutritionnel.

Ces résultats ont été confirmés chez le sujet âgé sain ((11) et autre publication en cours de soumission, volontaires de plus de 70 ans).

De plus, chez ces volontaires sains, il a également été observé une augmentation de manière dose dépendante du bilan azoté (10;12). Ces résultats suggèrent une augmentation du contenu protéique musculaire et donc de la synthèse protéique musculaire.

### 4.2.2 Sur un modèle de dénutrition modérée :

Une étude réalisée en partenariat entre l'université Paris Descartes et la Mayo Clinic de Rochester (Minnesota, USA) montre qu'une complémentation avec 10 g de citrulline chez des volontaires sains soumis pendant 3 jours à un régime hypoprotéique induit une augmentation de 25 % de la vitesse de la synthèse protéique musculaire (13).

L'ensemble de ces différentes études menées chez l'animal et chez l'Homme montrent qu'une complémentation en citrulline est extrêmement intéressante et efficace pour le maintien de la masse et de la force musculaire lors d'une dénutrition ou au cours du vieillissement.

La citrulline s'impose donc comme une stratégie nutritionnelle intéressante pour prévenir voire lutter contre la fonte musculaire liée à la dénutrition ou au vieillissement.

## 5 MYOCIT® ET PROTEOCIT® : QUELS INTÉRÊTS ?

Ces 2 produits ont pour principe actif la L-citrulline, à des doses différentes.

Le complément alimentaire MyoCIT® est destiné aux personnes de plus de 50 ans pour préserver leur capital musculaire. Chaque dosette contient 3,5 g de L-citrulline, de qualité pharmaceutique.

L'aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ProteoCIT® est un complément nutritionnel oral adjuvant des traitements de la dénutrition et de la sarcopénie. Chaque dosette contient 5 g de L-citrulline, de qualité pharmaceutique.

### 5.1 COMMENT PRESCRIRE MYOCIT® ET PROTEOCIT® ?





## 5.2 POURQUOI UNE DOSE DE 3,5 g POUR MYOCIT® ?

Le complément alimentaire MyoCIT® est conditionné sous forme de dosettes de 3,5 g. Il est recommandé de prendre une dose de 3,5 g par jour au déjeuner ou petit-déjeuner.

Cette dose de 3,5 g a été choisie car les études montrent qu'une citrullinémie comprise entre 650 et 900  $\mu\text{mol/l}$  est associée à une augmentation de 25 % de la vitesse de synthèse protéique fractionnaire musculaire, et ce, indépendamment de l'action de l'insuline (13).

Or, les pharmacocinétiques indiquent qu'une citrullinémie comprise entre 900 et 1000  $\mu\text{M}$  est atteinte après l'ingestion de 3,5 g de L-citrulline (10;11).

Une dose de 3,5 g de L-citrulline est donc suffisante pour induire une augmentation significative de la synthèse protéique musculaire et ainsi permettre de préserver son capital musculaire de la fonte musculaire progressive liée à l'âge.

## 5.3 POURQUOI UNE DOSE DE 10 g POUR PROTEOCIT® ?

L'aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ProteoCIT® est conditionné sous forme de dosettes de 5 g. Il est recommandé de prendre une dosette par jour au déjeuner ou petit-déjeuner en cas de risque de dénutrition ou de sarcopénie et 2 dosettes/j en cas de dénutrition ou de sarcopénie avérée.

En effet, il a été montré un effet dose dépendant d'une complémentation en L-citrulline sur sa capacité à générer de l'arginine et à augmenter le bilan azoté chez l'Homme (10).

## 5.4 TOLÉRANCE ET INNOCUITÉ DE LA COMPLÉMENTATION EN L-CITRULLINE

La L-citrulline est très bien tolérée chez l'Homme, même à des doses importantes (15 g par jour) : aucun effet sur les marqueurs biochimiques ou hématologiques de toxicité, pas de modification de la pression artérielle ni du taux d'insuline et d'hormone de croissance (GH) (10).

Par ailleurs, des études cliniques en cours montrent que 10 g de citrulline par jour pendant 3 semaines à 3 mois sont très bien tolérés et ne présentent pas d'effets secondaires, même chez des personnes âgées de plus de 70 ans.

## 6 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Munro HN. Adaptation of body protein metabolism in adult and aging man. *Clin Nutr* 1982;1:95-108.
- (2) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
- (3) Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009;13:717-23.
- (4) Hébuterne X, Broussard JF, Rampal P. Acute renutrition by cyclic enteral nutrition in elderly and younger patients. *JAMA* 1995;273:638-43.
- (5) Mosoni L, Valluy MC, Serrurier B, Prugnaud J, Obled C, Guezennec CY, et al. Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. *Am J Physiol* 1995;268:E328-E335.
- (6) Moinard C, Cynober L. Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis. *J Nutr* 2007;137:1621S-5S.
- (7) Moinard C, Le Plenier S, Cynober L, Raynaud-Simon A. Long-term effect of citrulline supplementation in healthy aged rats: effect on body composition. *Clin Nutr* 2009;4 Suppl 2:12.
- (8) Osowska S, Duchemann T, Walrand S, Paillard A, Boirie Y, Cynober L, et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E582-E586.
- (9) Faure C, Raynaud-Simon A, Ferry A, Dauge V, Cynober L, Aussel C, et al. Leucine and citrulline modulate muscle function in malnourished aged rats. *Amino Acids* 2011.
- (10) Moinard C, Nicolis I, Neveux N, Darquy S, Benazeth S, Cynober L. Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citrudose pharmacokinetic study. *Br J Nutr* 2008;99:855-62.
- (11) Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:51-9.
- (12) Rouge C, Des RC, Robins A, Le BO, Volteau C, De La Cochetiere MF, et al. Manipulation of citrulline availability in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G1061-G1067.
- (13) Jourdan M, Nair KS, Ford C, Shimke J, Ali B, Will B, et al. Citrulline stimulates muscle protein synthesis at the post-absorptive state in healthy subjects fed a low protein diet. *Clinical Nutrition* 2008;3 Supplement 1:11-2 (abstract).