



# Symposium

dans le cadre des Journées Francophones de Nutrition SFN et SFNEP

## Ostéoporose et sarcopénie : quelles stratégies nutritionnelles pour quels objectifs ?

Mercredi 11 décembre 2013 de 08h30 à 10h00

Centre des Congrès Bordeaux-Lac



# Ostéoporose et sarcopénie : quelles stratégies nutritionnelles pour quels objectifs ?



## Symposium Cerin

dans le cadre des Journées Francophones de  
Nutrition SFN et SFNEP

- Le seuil anabolique : la clé pour une nutrition protéique efficace contre la sarcopénie ?

*Dominique Dardevet, Clermont-Ferrand*

Directeur de Recherche, unité de nutrition humaine,  
INRA de Theix

- Mécanismes des fractures ostéoporotiques : quels points d'impact pour la prévention nutritionnelle ?

*Pr Jean-Philippe Bonjour, Genève*

Ancien chef de la Division des Maladies Osseuses\*,  
Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève

\* Centre Collaborateur de l'OMS pour la Prévention de  
l'Ostéoporose

- Impact économique de la prévention nutritionnelle : l'exemple des produits laitiers

*Pr Bruno Lesourd, Clermont-Ferrand*

Service de Gériatrie Clinique, Hôpital Nord et Faculté  
de Médecine, CHU de Clermont-Ferrand.

Modérateur : *Dr Vincent Boucher, Bordeaux*

Président de la FNAMN

# Symposium CERIN

Ostéoporose et sarcopénie : quelles stratégies nutritionnelles pour quels objectifs ?

## Le seuil anabolique : la clé pour une nutrition protéique efficace contre la sarcopénie ?

■ Dominique Dardevet, Laurent Mosoni, Marie-Agnès Peyron, Isabelle Papet, Isabelle Savary-Auzeloux, Didier Rémond

INRA, UMR 1019 Unité de Nutrition Humaine, 63122 Saint Genès Champanelle

### Introduction

L'avancée dans l'âge se caractérise par un déclin de la masse et de la force du tissu musculaire entraînant une augmentation de la fatigabilité de ce tissu chez la personne âgée.

Ce phénomène, appelé sarcopénie, réduit l'activité physique et génère un état de faiblesse généralisé aussi bien chez l'homme que la femme. La fragilité du quadriceps prédispose à la diminution des déplacements, aux chutes et au risque de fractures, notamment celle du col du fémur.

De plus, la sarcopénie augmente la susceptibilité aux maladies ou pathologies puisque le muscle squelettique est le principal réservoir des protéines corporelles, donc d'acides aminés, qui peuvent être non seulement utilisés comme substrats énergétiques mais aussi pour la synthèse des protéines de la phase aiguë (protéines de défense) par le foie dans de telles situations. La capacité des personnes âgées à lutter et récupérer d'un stress ou une maladie est donc altérée.

La prise en compte de tous ces facteurs montre que la sarcopénie réduit l'autonomie et la qualité de vie des populations croissantes de personnes âgées dans les pays développés.

### Résistance à l'anabolisme post-prandial

La masse musculaire et sa fonctionnalité dépendent directement du contenu en protéines du muscle mais aussi de la qualité de ces protéines. Celles-ci sont sous la dépendance du métabolisme protéique. A partir des acides aminés libres, il y a synthèse des protéines musculaires (protéosynthèse) et celles-ci sont dégradées en acides aminés par les différents systèmes protéolytiques (protéolyse). C'est un métabolisme dynamique où protéosynthèse et protéolyse sont continuellement actives et doivent en permanence s'adapter de manière à maintenir *in fine* la masse et la fonction musculaire. La sarcopénie observée avec l'âge est donc la conséquence d'une diminution de la synthèse et/ou d'une augmentation de la dégradation des protéines tissulaires associées en réponse à son environnement.

Parmi les adaptations journalières auxquelles le métabolisme protéique doit faire face, figure la prise alimentaire et l'arrivée des nutriments que l'organisme doit stocker lors des périodes de jeûne. Les principaux acteurs de cette stimulation protéique postprandiale sont l'insuline mais aussi les acides alimentaires ingérés. Il est aujourd'hui bien établi que l'effet anabolique du repas se détériore au cours du vieillissement et que son effet stimulateur sur la synthèse des protéines musculaires diminue (Mosoni



et al. 1993) et ceci malgré un apport protéique considéré comme normal.

Ce phénomène appelé « **résistance anabolique au repas** » ne permet plus de compenser les pertes de protéines musculaires à jeun et progressivement, la masse musculaire va diminuer. Nous émettons l'hypothèse qu'il existe au niveau musculaire un « **seuil anabolique** » minimal qui doit être atteint par les facteurs anaboliques (acides aminés) afin que ceux-ci puissent stimuler la synthèse des protéines musculaires après la prise alimentaire. Ce seuil anabolique conditionnerait non seulement l'intensité de la réponse anabolique mais aussi la durée de cette réponse au décours de la période post-prandiale. Au cours du vieillissement, ce « seuil anabolique » deviendrait plus élevé et ne permettrait donc pas aux acides aminés alimentaires de déclencher un signal anabolique optimal nécessaire à l'anabolisme musculaire (Dardevet et al. 2012).

## Quels apports protéiques ?

### Quel type de protéines ?

### A quel moment ?

La biodisponibilité en acides aminés alimentaires semble jouer un rôle important dans la régulation du métabolisme protéique musculaire de la personne âgée. En effet, à concentration post-prandiale identique, les acides aminés n'ont plus d'effet régulateur sur la protéosynthèse ou la protéolyse musculaires avec l'avance en âge. Un moyen de pallier cette altération est donc d'augmenter la quantité d'acides aminés apportée au muscle squelettique au moment de la prise alimentaire.

#### *Chrononutrition protéique*

Les mécanismes qui sont à l'origine de la perte de masse musculaire avec les années sont encore mal compris à ce jour ; l'origine est très probablement multifactorielle, incluant des événements cellulaires et moléculaires qui influent directement sur le contrôle de la masse musculaire, mais aussi sur les capacités du muscle à régénérer ses éléments cellulaires.

#### *Protéines à digestion rapide*

La vitesse d'absorption des acides aminés alimentaires et leur effet sur la régulation du métabolisme protéique dépendent aussi de la forme moléculaire de la protéine ingérée (protéine native ou protéine hydrolysée). Il existe également des différences notables en terme de vitesse

de digestion entre les protéines alimentaires natives et on peut classer les protéines alimentaires en protéines à digestion rapide et protéines à digestion lente. Ces différences de digestion, qui induisent des niveaux différents de l'acido-aminémie post-prandiale pourraient également induire des modifications dans la réponse du métabolisme protéique, en particulier chez le sujet âgé.

Ainsi, ces deux types de protéines ont été testés pour pallier la perte de sensibilité du muscle squelettique aux acides aminés au cours du vieillissement. Chez le volontaire âgé sain, les protéines à digestion rapide stimulent la synthèse protéique après le repas alors que les protéines à digestion lente restent quasiment sans effet (Boirie et al. 1997).

#### *Composition en acides aminés des protéines alimentaires : rôle de la leucine*

Les protéines alimentaires à digestion rapide pourraient donc être à la base d'une stratégie nutritionnelle adaptée à la personne âgée pour réduire ou ralentir le développement de la sarcopénie.

Cependant, une étude montre que toutes les protéines à digestion rapide ne sont pas efficaces (Rieu et al. 2007). Les différentes protéines testées différaient dans leur composition en acides aminés. Il semblerait donc que ce soit la cinétique d'apparition de certains acides aminés et non la vitesse de digestion globale qui confère aux protéines dites « rapides » leur effet stimulateur sur la synthèse des protéines musculaires chez l'individu âgé. Il a été fait l'hypothèse qu'une augmentation importante de la leucinémie au moment du repas pourrait contrecarrer la diminution de sensibilité du muscle squelettique et améliorer la régulation du métabolisme protéique post-prandial des individus âgés. Des supplémentations du repas en leucine libre ont été testées chez l'homme et l'animal âgés et ont montré un effet positif sur la synthèse des protéines musculaires après la prise du repas (Rieu et al. 2007 ; Rieu et al. 2006; Katsanos et al. 2006).

#### *Place des protéines laitières*

L'exercice physique reste le moyen le plus efficace pour maintenir, voire gagner de la masse musculaire. Cependant, même en maintenant une activité physique, la sarcopénie finira par s'installer. Ceci conforte donc l'élaboration de stratégies nutritionnelles qui ont été principalement basées, jusqu'à présent, sur l'apport en acides aminés et protéines alimentaires (Dardevet et al. 2012).

Une forte élévation plasmatique post-prandiale en acides aminés semble être aujourd'hui la stratégie la plus prometteuse. Cependant, pour obtenir un effet

potentiellement optimal, une protéine à digestion rapide et riche en leucine serait la plus indiquée. Parmi les protéines alimentaires, certaines protéines laitières pourraient être particulièrement intéressantes pour la personne âgée. Il s'agit des protéines solubles du lait ou protéines du lactosérum. Contrairement à la caséine qui est une protéine à digestion lente, les protéines du lactosérum présentent le double avantage d'être à la fois des protéines à digestion rapide mais également des protéines riches en leucine.

Plusieurs études ont ainsi montré qu'à apport protéique normal, les protéines du lactosérum permettaient de retrouver une stimulation de la synthèse des protéines musculaires après le repas chez le sujet âgé.

## Limites de ces stratégies nutritionnelles

La biodisponibilité en acides aminés alimentaires semble jouer un rôle important dans la régulation du métabolisme protéique musculaire de la personne âgée. En effet, à concentration post-prandiale identique, les acides aminés n'ont plus d'effet régulateur sur la protéosynthèse ou la protéolyse musculaires avec l'avance en âge. Un moyen de pallier cette altération est donc d'augmenter la quantité d'acides aminés apportée au muscle squelettique au moment de la prise alimentaire.

### Matrices alimentaires

Les protéines alimentaires ne sont que très rarement consommées sous forme purifiée et sont donc incluses dans des matrices alimentaires plus ou moins complexes. Il est important de s'intéresser à la caractérisation de la vitesse de digestion des protéines pour des matrices alimentaires solides comme cela est le cas pour la plupart des aliments.

Une étude réalisée chez des personnes âgées a permis de montrer que les protéines de la viande (modèle d'aliment à matrice solide et ferme), qui ont une composition en acides aminés idéale pour le muscle, se comportent comme des protéines rapides. Cependant, chez ces personnes, une baisse importante de l'efficacité masticatoire peut ralentir l'apparition des acides aminés dans le sang, et diminuer leur utilisation pour la synthèse des protéines (Rémond et al., 2007). L'aversion pour la viande souvent constatée chez la personne âgée est un autre facteur limitant des quantités ingérées.

Ces travaux ont permis de mettre en évidence une corrélation entre le degré de déstructuration du bol

alimentaire avant déglutition et l'utilisation des acides aminés pour la synthèse protéique corporelle. De ce fait, avoir une source protéique rapide dans une matrice liquide (comme les protéines du lactosérum) pourrait permettre de s'affranchir partiellement des problèmes d'efficacité masticatoire du consommateur âgé. Cependant, des modifications microscopiques de la qualité nutritionnelle des protéines laitières (oxydation, chauffage, gélification, glycation, agrégats, adduits ..) sont aussi à prendre en compte car elles peuvent altérer la digestion de ces protéines et les rendre plus « lentes » et donc réduire leur potentiel bénéfique chez la personne âgée indépendamment de leur activité masticatoire (Barbé et al., 2012, 2013).

### Supplémentation en leucine libre

Bien que tous les résultats s'accordent sur le fait qu'une supplémentation en leucine libre sur une base protéique est bien efficace pour restimuler la synthèse des protéines musculaire après le repas chez la personne âgée, les quelques études de supplémentation réalisées chez le rat ou l'homme restent négatives quant à l'amélioration de la masse musculaire (Vianna et al. 2011; Zeanandin et al. 2012 ; Verhoeven et al. 2009; Magne et al. 2012). Ce paradoxe pourrait être expliqué par une désynchronisation post-prandiale entre l'arrivée de la leucine et des autres acides aminés alimentaires.

En effet, la leucine libre est absorbée immédiatement suite à son ingestion alors que les autres acides aminés sont libérés plus tard après la vidange gastrique et la digestion protéolytique dans l'intestin. Cette « non-synchronisation » entre la stimulation des voies de signalisation leucine dépendantes (mTOR) et la disponibilité tardive des acides aminés comme substrats pourrait expliquer que l'anabolisme protéique n'a été stimulé que pendant une très courte période au cours de la période post-prandiale et par conséquent ne pourrait se traduire par une importante accumulation de protéines musculaires.

Chez l'adulte, comme le seuil anabolique est plus bas, ce phénomène de désynchronisation reste donc plus marginal.

## Effet à long terme des protéines riches en leucine : seules ?

L'efficacité à long terme des protéines du lactosérum seules reste cependant aussi à démontrer, d'autant plus qu'une étude montrerait que ces protéines seraient bien efficaces pour restaurer la synthèse des protéines

musculaires mais trop « rapides » pour maintenir cette stimulation pendant toute la période post-prandiale (Lacroix et al. 2007).

### Alors comment faire pour optimiser l'effet des protéines riches en leucine ?

Un mélange protéines rapides et protéines lentes pourrait représenter une bonne stratégie mais aucune étude ne permet actuellement de l'affirmer. Une autre stratégie complémentaire serait d'**inverser l'augmentation du « seuil anabolique »** pour optimiser et allonger la stimulation anabolique pendant la période post-prandiale. Cela nécessite la connaissance des facteurs impliqués et responsables de l'augmentation de ce « seuil anabolique ». Les causes peuvent être multiples et spécifiques pour chaque état catabolique.

Cependant, la plupart de ces situations ont en commun une augmentation de l'état inflammatoire. En ce qui concerne le vieillissement, les niveaux de marqueurs de l'inflammation, comme l'interleukine-6 (IL6) et la protéine C réactive (CRP), augmentent légèrement, et ces niveaux plus élevés sont corrélés avec l'incapacité et la mortalité chez l'homme (Harris et al. 1999; Bautmans et al. 2005). Même si l'augmentation est modérée, des niveaux plus élevés de cytokines et de CRP augmentent le risque de perte de la force musculaire (Schaap et al. 2006) et sont en corrélation avec la masse musculaire plus faible chez les personnes âgées en bonne santé (Visser et al. 2002).

Nous avons récemment montré que le développement d'une inflammation de bas grade influençait négativement les effets anabolisants de la prise alimentaire sur le métabolisme des protéines musculaires et que la prévention pharmacologique de cet état inflammatoire a réussi à préserver la masse musculaire chez le rat (Balage et al. 2010, Rieu et al. 2009). Une re-sensibilisation de la synthèse des protéines musculaires aux acides aminés pourrait être également réalisée avec d'autres nutriments tels que les antioxydants (pour protéger l'altération des protéines) (Marzani et al. 2008 ; Mosoni et al. 2010), mais on ne sait pas encore ignorer ces suppléments peuvent être efficaces dans la préservation de la masse musculaire. Fait intéressant, (Smith et al. 2011) ont testé la supplémentation en acides gras n-3 polyinsaturés pour augmenter la sensibilité du métabolisme des protéines musculaires à des facteurs anabolisants (acides aminés et insuline) en ciblant la fluidité de la membrane cellulaire chez des volontaires âgés. Même s'ils ont obtenu une re-sensibilisation de la voie de signalisation de mTOR avec les acides gras n-3, on ne sait pas si la diminution du « seuil anabolique » a été assez suffisamment importante pour

se traduire en accréation protéique prandiale et préserver ainsi la masse musculaire à long terme.

## Conclusions

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution progressive de la masse musculaire appelée sarcopénie qui limite l'autonomie des personnes âgées et les fragilise également contre les agressions extérieures. Ceci a pour effet de prolonger les périodes de convalescence, d'augmenter les coûts d'hospitalisation et d'augmenter la dépendance des individus vieillissants. Un des mécanismes responsable de cette fonte musculaire est la perte de l'efficacité de la prise alimentaire qui ne permet plus de pallier les pertes post-absorptives de muscle. Cette altération est expliquée par une diminution de la sensibilité du muscle squelettique aux acides aminés. Cependant, si l'apport en acides aminés est augmenté, notamment si la cinétique d'apparition des acides aminés alimentaires est renforcée, cette altération peut être corrigée. Des stratégies nutritionnelles sont donc possibles pour limiter et ralentir la sarcopénie :

- 1) maintenir l'apport protéique chez la personne âgée ;
- 2) modifier la répartition de cet apport au cours de la journée ;
- 3) favoriser l'ingestion des protéines à digestion rapide. Parmi celles-ci figurent les protéines solubles du lait mais aussi les protéines carnées qui sont des protéines rapides avec une composition en acides aminés idéale pour le muscle ;
- 4) optimiser la matrice alimentaire dans laquelle les protéines sont ingérées ;
- 5) augmenter l'apport en certains acides aminés comme la leucine. Les protéines laitières comme la  $\beta$ -lactoglobuline et les protéines du lactosérum sont naturellement plus riches en leucine que les autres protéines alimentaires ;
- 6) et dans l'avenir identifier des nutriments capables d'optimiser l'effet des protéines riches en leucine.

## Références

- Arnal M.A., Mosoni L., Boirie Y., Gachon P., Genest M., Bayle G., Grizard J., Arnal M., Antoine J.M., Beaufrère B., Patureau Mirand P., 2000. Protein turnover modifications induced by the protein feeding pattern still persist after the end of the diets. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 278, E902-E909.
- Arnal M.A., Mosoni L., Boirie Y., Houlier M.L., Morin L., Verdier E., Ritz P., Antoine J.M., Prugnaud J., Beaufrère B., Patureau Mirand P., 1999. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *American Journal of Clinical Nutrition* 69, 1202-1208.
- Arnal M.A., Mosoni L., Boirie Y., Houlier M.L., Morin L., Verdier E., Ritz P., Antoine J.M., Prugnaud J., Beaufrère B., Patureau Mirand P., 2000. Protein feeding pattern does not affect protein retention in young women. *Journal of Nutrition* 130, 1700-1704.
- Arnal M.A., Mosoni L., Dardevet D., Ribeyre M.C., Bayle G., Prugnaud J., Patureau Mirand P., 2002. Pulse protein feeding pattern restores stimulation of muscle protein synthesis during the feeding period in old rats. *Journal of Nutrition* 132, 1002-1008.
- Balage M., Averous J., Remond D., Bos C., Pujos-Guillot E., Papet I., Mosoni L., Combaret L., Dardevet D., 2010. Presence of low-grade inflammation impaired postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats. *Journal of Nutritional Biochemistry* 21, 325-331.
- Barbé F, Ménard O, Le Gouar Y, Buffière C, Famelart MH, Laroche B, Le Feunteun S, Dupont D, Rémond D. The heat treatment and the gelation are strong determinants of the kinetics of milk proteins digestion and of the peripheral availability of amino acids. *Food Chem.* 2013 Feb 15;136(3-4):1203-12.
- Bautmans I, Njemini R, Lambert M, Demanet C, Mets T. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60 :361-7.
- Boirie Y., Dangin M., Gachon P., Vasson M.P., Maubois J.L., Beaufrère B., 1997. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 94, 14930-14935.
- Boirie Y., Gachon P., Beaufrère B., 1997. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *American Journal of Clinical Nutrition* 65, 489-495.
- Boirie Y., Gachon P., Corny S., Fauquant J., Maubois J.L., Beaufrère B., 1996. Acute postprandial changes in leucine metabolism as assessed with an intrinsically labeled milk protein. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 271, E1083-E1091.
- Bouillanne O, Curis E, Hamon-Vilcot B, Nicolis I, Chrétien P, Schauer N, Vincent JP, Cynober L, Aussel C. Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk hospitalized elderly patients: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2013 Apr;32(2):186-92
- Combaret L., Dardevet D., Rieu I., Pouch M.N., Bechet D., Taillandier D., Grizard J., Attaix D., 2005. A leucine-supplemented diet restores the defective postprandial inhibition of proteasome-dependent proteolysis in aged rat skeletal muscle. *Journal of Physiology-London* 569, 489-499.
- Dangin M., Guillet C., Garcia-Rodenas C., Gachon P., Bouteloup-Demange C., Reiffers-Magnani K., Fauquant J., Balleve O., Beaufrère B., 2003. The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *Journal of Physiology, London* 549, 635-644.
- Dardevet D, Rémond D, Peyron MA, Papet I, Savary-Auzeloux I and Mosoni L., 2012. Muscle wasting and Resistance of Muscle Anabolism: The "Anabolic Threshold Concept" for Adapted Nutritional Strategies during Sarcopenia. Special Issue "Skeletal Muscle Physiology" – *Scientific World Journal* 2012:269531.
- Dardevet D., Sornet C., Balage M., Grizard J., 2000. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *Journal of Nutrition* 130, 2630-2635.
- Dardevet D., Sornet C., Bayle G., Prugnaud J., Pouyet C., Grizard J., 2002. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats can be restored by a leucine-supplemented meal. *Journal of Nutrition* 132, 95-100.
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-12.
- Katsanos C.S., Kobayashi H., Sheffield-Moore M., Aarsland A., Wolfe R.R., 2005. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *American Journal of Clinical Nutrition* 82, 1065-1073.
- Lacroix M, Bos C, Léonil J, Airinei G, Luengo C, Daré S, Benamouzig R, Fouillet H, Fauquant J, Tomé D, Gaudichon C. Compared with casein or total milk protein, digestion of milk soluble proteins is too rapid to sustain the anabolic postprandial amino acid requirement. *Am J Clin Nutr.* 2006 Nov;84(5):1070-9
- Magne H, Savary-Auzeloux, I, Vazeille, E, Claustre, A, Listrat A, Santé-Lhoutellier V, Gatellier P, Attaix, D, Dardevet, D and Combaret, L. Lack of muscle recovery after immobilization in old rats does not result from a defect in normalization of the ubiquitin-proteasome and the caspase-dependent apoptotic pathways *J. Physiology-London.* 2011, 589(3), pp 511-524

- Magne, H ; Savary-Auzeloux, I ; Migné, C; Peyron, MA ; Combaret, L ; Rémond, D and Dardevet, D. Contrarily to Whey and High Protein Diets, Dietary Free Leucine Supplementation Cannot Reverse the Lack of Recovery of Muscle Mass after Prolonged Immobilization during Ageing. *Journal of Physiology-London*, 2012, 590.8, pp 2035–2049
- Magne, H ; Savary-Auzeloux, I ; Migné, C; Peyron, MA ; Combaret, L ; Mosoni L., Rémond, D and Dardevet, D. During ageing, unilateral casting induced a generalized muscle mass loss during rehabilitation prevented by a whey or a high protein diet but not a free leucine. *PlosOne*, 2013 Aug 27;8(8):e70130. doi: 10.1371/journal.pone.0070130.2013
- Martin V, S Ratel, J Siracusa, P Leruyet, I Savary-Auzeloux, L Combaret, C Guillet and D Dardevet. Leucine-rich proteins are more efficient than casein in the recovery of muscle functional properties following a casting induced muscle atrophy. *PlosOne*, 2013, Sep 19;8(9):e75408 doi: 10.1371/journal.pone.0075408
- Marzani B., Balage M., Venien A., Astruc T., Papet I., Dardevet D., Mosoni L., 2008. Antioxidant supplementation restores defective leucine stimulation of protein synthesis in skeletal muscle from old rats. *Journal of Nutrition* 138, 2205-2211.
- Mosoni L., Balage M., Vazeille E., Combaret L., Morand C., Zagol-Ikapitte I., Boutaud O., Marzani B., Papet I., Dardevet D., 2010. Antioxidant supplementation had positive effects in old rat muscle, but through better oxidative status in other organs. *Nutrition* 26, 1157-1162.
- Mosoni L., Houlier M. L., Patureau Mirand P, Bayle G., Grizard J., 1993. Effect of amino acids alone or with insulin on muscle and liver protein synthesis in adult and old rats. *American Journal of Physiology* 264, E614-E620.
- Remond D., Machebeuf M., Yven C., Buffiere C., Mioche L., Mosoni L., Patureau Mirand P., 2007. Postprandial whole-body protein metabolism after a meat meal is influenced by chewing efficiency in elderly subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 85, 1286-1292.
- Rieu I, Sornet C, Grizard J, Dardevet D. Glucocorticoid excess induces a prolonged leucine resistance on muscle protein synthesis in old rats. *Exp Gerontol* 2004;39:1315-21.
- Rieu I., Balage M., Sornet C., Debras E., Ripes S., Rochon-Bonhomme C., Pouyet C., Grizard J., Dardevet D., 2007. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition* 23, 323-331.
- Rieu I., Balage M., Sornet C., Giraudet C., Pujos E., Grizard J., Mosoni L., Dardevet D., 2006. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *Journal of Physiology-London* 575, 305-315.
- Rieu I., Magne H., Savary-Auzeloux I., Averous J., Bos C., Peyron M.A., Combaret L., Dardevet D., 2009. Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats. *Journal of Physiology* 587, 5483-5492.
- Rieu I., Sornet C., Bayle G., Prugnaud J., Pouyet C., Balage M., Papet I., Grizard J., Dardevet D., 2003. Leucine-supplemented meal feeding for ten days beneficially affects postprandial muscle protein synthesis in old rats. *Journal of Nutrition* 133, 1198-1205
- Savary-Auzeloux I, Magne H, Migné C. Oberli M, Breuilé D., Faure M., Vidal K, Perrot P, Combaret L, Rémond D and Dardevet D. A sequential dietary supplementation in leucine and antioxidants accelerates muscle mass recovery after immobilization in adult rats. *PlosOne*, 2013 (in press),
- Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (Sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119:U82-U90.
- Smith GI, Atherton P, Reeds DN 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.
- Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB. Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1468–1475.
- Vianna D, Resende GF, Torres-Leal FL, Pantaleão LC, Donato J Jr, Tirapegui J. Long-term leucine supplementation reduces fat mass gain without changing body protein status of aging rats. *Nutrition*. 2012 Feb;28(2):182-9
- Visser M, Pahor M, Taaffe DR et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: The health ABC study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:M326-M332.
- Zéanandin G, Balage M, SM. Schneider, Dupont J, Mothe-Satney I and D Dardevet. Long-term leucine-enriched diet increases adipose tissue mass without affecting skeletal muscle mass and overall insulin sensitivity in old rats. *Age*, 2012 ;34(2):371-87

# Symposium CERIN

Ostéoporose et sarcopénie : quelles stratégies nutritionnelles pour quels objectifs ?

## Mécanismes des fractures ostéoporotiques : quels points d'impact pour la prévention nutritionnelle ?

### ■ Pr Jean-Philippe Bonjour

Ancien chef de la Division des Maladies Osseuses\*,  
Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de  
Genève

\* Centre Collaborateur de l'OMS pour la Prévention de  
l'Ostéoporose

- La fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) représente l'expression clinique la plus dramatique de l'ostéoporose en raison de l'importance de ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité. La mise en évidence de l'efficacité thérapeutique des médicaments anti ostéoporotiques sur la réduction des fractures de l'ESF demeure un challenge pour l'industrie pharmaceutique. Même en recrutant des milliers de patients ostéoporotiques traités pendant plusieurs années avec des médicaments efficaces sur la fracture du rachis, un certain nombre d'essais cliniques réalisés dans les règles de l'art n'ont pas pu démontrer une telle efficacité sur la fracture de l'ESF.

Il faut rappeler que la fracture de l'ESF est un événement stochastique, dépendant non seulement de la détérioration du tissu osseux mais aussi de la survenue de chutes susceptibles d'entraîner une fracture de l'ESF; ce qui est loin d'être le cas pour un très grand nombre de chutes. Ces faits doivent être considérés à la lecture de certaines études épidémiologiques ou observationnelles n'ayant pas pu démontrer dans des populations non-ostéoporotiques une association entre certains aliments ou nutriments et une réduction des fractures de l'ESF. Sur la base de ces résultats neutres obtenus chez des femmes *non-ostéoporotiques* d'âges très variables, il n'est pas scientifiquement justifié de conclure à une absence d'effet préventif des produits laitiers (PLs) sur les fractures de l'ESF.

Malgré cela, ces résultats dont l'interprétation est sujette à caution, sont mis en exergue par certains medias, voire même des professionnels de santé, qui énoncent de façon itérative l'inutilité des PLs dans la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose. Il faut rappeler que sur l'échelle d'évaluation de la qualité des données cliniques publiées ("*Evidence-Based Medicine*"), les études observationnelles se situent en quatrième position sur un total de six méthodes, de la plus probante à la moins probante.

- La survenue ou non d'une fracture est déterminée par le rapport entre la charge mécanique s'exerçant sur les pièces squelettiques et leur résistance structurelle. Dans le contexte de l'ostéoporose, il a été d'usage de parler de fractures pauci-traumatiques par opposition à celles survenant suite à un traumatisme sévère.

Des données prospectives sur de très larges populations, avec un suivi d'environ 250.000 personnes-années, ont permis de mettre en évidence que, outre l'âge des sujets, l'indice de masse corporelle (IMC) est un facteur de risque très important. Une réduction de l'IMC de 25 à 20 kg/m<sup>2</sup> double le risque de fracture de l'ESF. L'IMC étant lié en grande partie au statut nutritionnel, ces résultats sont en accord avec le constat clinique qu'un état de malnutrition est fréquemment observé chez les patients hospitalisés suite à une fracture de l'ESF



Actuellement, il est de plus en plus habituel d'utiliser le terme de fractures de "fragilité" plutôt que de les qualifier d'"ostéoporotiques", considérant ainsi l'aspect biomécanique plutôt qu'anatomo-pathologique.

Pour les principaux sites squelettiques où surviennent les fractures de *fragilité*, c'est à dire celles affectant le rachis, l'ESF et l'avant-bras, les charges mécaniques ont été caractérisées.

Toutefois, les progrès les plus remarquables ont été réalisés ces dernières années sur l'exploration des processus physiopathologiques responsables de la fragilité osseuse. Ces mécanismes impliquent des aspects quantitatifs et qualitatifs affectant soit la phase minérale soit la phase organique du tissu osseux ou les deux à la fois. L'accélération du remaniement ou remodelage osseux est un déterminant physiopathologique essentiel de la fragilité osseuse.

Chez l'adulte jeune, le tissu osseux est constamment remanié selon une séquence au cours de laquelle la résorption ostéoclastique précède la formation d'os nouveau par les ostéoblastes. Aux sites de remodelage, le cycle s'achève sans perte de substance osseuse. Lors de la carence oestrogénique à la ménopause et, à l'âge avancé dans les deux sexes, le remaniement osseux s'accélère avec comme conséquence une perte de substance osseuse, la formation ostéoblastique ne comblant pas les lacunes résultant de la résorption ostéoclastique.

De plus, le nombre de sites entrant en phase de remodelage augmente, contribuant à la perte globale de la substance osseuse. Histologiquement, au niveau de l'os spongieux, le nombre et l'épaisseur des travées osseuses diminuent avec perte de connectivité du réseau trabéculaire. Au niveau de l'os compact, l'épaisseur corticale diminue associée à une augmentation de la porosité.

- Au cours des dernières années, des méthodes d'imagerie quantitative ont permis d'observer par des méthodes non-invasives sollicitant une irradiation minimale ces pertes de substance et de structure osseuse au niveau de l'os trabéculaire et cortical.

En plus, la microanalyse par éléments finis ( $\mu$ FEA) permet d'évaluer la fragilité osseuse utilisant des modèles mimant la charge mécanique exercée sur les pièces squelettiques. Ces techniques fournissent des informations sur le risque fracturaire en complément de l'ostéodensitométrie

et des facteurs cliniques tels que ceux évalués par le questionnaire FRAX® de l'OMS. Elles offrent également la possibilité de mieux appréhender l'efficacité d'intervention dans le contexte de la prévention et du traitement de l'ostéoporose.

- Plusieurs molécules circulantes, mesurables biochimiquement avec précision, reflètent la résorption et la formation osseuse.

Suite à des interventions thérapeutiques préventives ou curatives, les changements à court terme de ces marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont une valeur prédictive au long terme sur l'évolution de la masse minérale osseuse et le risque fracturaire.

- La nutrition, par l'activité biologique de certains nutriments sur le métabolisme phosphocalcique et osseux, influence le remodelage osseux. Ainsi le calcium et la vitamine D exercent une action inhibitrice sur la résorption ostéoclastique, principalement en freinant la production d'hormone parathyroïdienne.

Les essais d'intervention montrent d'ailleurs que, par rapport à un placebo, le calcium associé à la vitamine D, diminue significativement le risque de fracture de l'ESF chez les sujets ayant des apports spontanés faibles. Les protéines alimentaires, via la production et l'action de facteurs anaboliques tels que l'Insuline-Like Growth Factor-I (IGF-I), stimulent la formation osseuse, le phosphate étant indispensable à la minéralisation de la matrice organique. La combinaison de ces nutriments tels qu'on peut les trouver dans les produits laitiers exerce un effet bénéfique sur le remodelage osseux.

Plusieurs études randomisées chez des sujets d'âges variés, ont récemment mis en évidence l'efficacité de différents produits laitiers -lait, fromage frais et yoghourts- sur le remodelage osseux, ce qui devrait induire, au long terme, une diminution de la perte osseuse et donc réduire le risque de fracture de fragilité.

# Symposium CERIN

Ostéoporose et sarcopénie : quelles stratégies nutritionnelles pour quels objectifs ?

## Impact économique de la prévention nutritionnelle : l'exemple des produits laitiers

### ■ Pr Bruno Lesourd

Service de Gériatrie Clinique, Hôpital Nord et Faculté de Médecine, CHU de Clermont-Ferrand

- Les études d'intervention, nutritionnelle ou autres, se doivent aujourd'hui de comporter une analyse économique. Celle-ci est basée sur le principe du coût-efficacité.

L'estimation des coûts comporte bien sûr celui de l'intervention, le moins cher possible, qui doit être rapporté aux économies engendrées par l'intervention vis-à-vis de la pathologie étudiée. Cela est vrai aussi pour les études de prévention, qu'elles soient primaires, secondaires ou tertiaires.

L'efficacité d'une intervention doit mesurer son impact, à la fois sur la durée de vie et la qualité de vie (QdV).

Deux indicateurs sont couramment utilisés :

- le QALYs (Quality-Adjusted Life Years) mesure le nombre d'années gagnées ajustées sur la qualité de vie, cad pondérées selon une échelle allant de 0 (mort) et 1 (santé parfaite)
- le DALYs (Disability-Adjusted Life Years) mesure les années de vie perdues par mortalité prématurée et les années de vie en bonne santé perdues en raison d'une incapacité/maladie.

L'objectif est d'évaluer sur le long terme le rapport coût-efficacité ajusté (CEA : Cost-Efficacy Adjusted). Ainsi le bénéfice des interventions dépend non seulement de l'efficacité mesurée mais aussi du bénéfice perçu par

les bénéficiaires. Cette mesure de l'effet sur la QdV est indispensable pour juger du bénéfice apporté par l'intervention et donc de son efficacité en terme de coût/bénéfice pour la société.

- En matière d'interventions nutritionnelles, il est important de prendre en compte de nombreux facteurs susceptibles d'influencer la prise alimentaire : le niveau de santé, de ressources (niveau d'imposition), les conditions de vie (seule ou avec d'autres), l'âge, la connaissance du sujet sur les aliments (leur richesse nutritionnelle), la capacité à pouvoir faire des courses (accès à un mode de transport, voiture à la campagne) voire à cuisiner. Le changement d'habitudes alimentaires est souvent difficile, demande du temps pour s'installer et parfois ne dure qu'un temps, ce qui fait que les études doivent porter sur des durées longues pour pouvoir mesurer le réel impact des interventions. Tous ces facteurs sont particulièrement importants pour les personnes âgées chez lesquelles ils influencent de façon majeure la consommation alimentaire, conduisant à une réduction de la diversité alimentaire. A ceci s'ajoutent d'autres facteurs liés à l'avance en âge, comme les diminutions de goût et d'odorat ou l'augmentation de consommation des produits sucrés, qui augmentent la difficulté à changer les habitudes alimentaires.



- Les études de coût-efficacité concernant les produits laitiers ont surtout porté sur leur importance en tant que source de calcium (en France environ la moitié du calcium consommé provient des produits laitiers). Cette approche est notamment justifiée par l'importance, bien démontrée, des apports calciques dans la prévention des fractures osseuses. Ce type d'étude est compliqué car devant prendre en compte de nombreux facteurs, sur une longue durée et elles sont donc peu nombreuses. Elle devrait aussi prendre en compte le type de produits laitiers consommés (lait, produit laitier frais ou fromages), car les effets bénéfiques sur l'incidence des fractures peuvent être différents.

- Le background de ces études repose d'une part sur les risques liés à une faible consommation alimentaire et en particulier de produits laitiers, d'autre part sur les bénéfices liés à l'augmentation de la consommation de produits laitiers, rapportés par des études de courte durée dans certaines pathologies : HTA, maladies cardiovasculaires (infarctus, accidents vasculaires cérébraux, diabète de type II), syndrome métabolique, calculs rénaux, obésité, ostéoporose.... et même dans certains cancers comme le cancer colo-rectal. Encore faut-il que ces changements interviennent tôt au cours de la vie, du moins pour les pathologies liées à un surpoids.

- Des modèles ont été construits pour estimer le bénéfice potentiel de telles interventions dans les populations à risque.

- La 1ère étude, qui date de 2004, a calculé que si tous les Américains adultes consommaient les 3 produits laitiers recommandés, les économies de santé (liées aux pathologies évoquées au paragraphe précédent) atteindraient 26 milliards de dollars en 1 an et 209 milliards en 5 ans, dont 14 milliards pour la seule prévention de l'ostéoporose et des fractures évitées (*McCarron and Heaney, 2004*)

- Une étude menée en Australie a calculé qu'ajouter un produit laitier/jour à l'alimentation des Australiens (qui en consomment quotidiennement en moyenne un peu moins de 2) pourrait permettre de réduire l'incidence de l'obésité de 18%, celle du diabète de type II de 10,2%, celle des AVC de 16%, celle des infarctus de 5,6%, celle de l'HTA de 8%, celle de

l'ostéoporose de 8%. et que cela permettrait aussi d'économiser 38299 DALYs et 1,1 milliard de dollars. (*Doidge et al 2012*)

- Le modèle présenté par (*Lotters et al 2012*) est particulièrement intéressant car il concerne spécifiquement la prévention des fractures de hanche chez les plus de 50 ans, en fonction des apports calcique, et ce dans 3 pays ayant des taux de fractures et de consommation calcique différents: la France, les Pays-Bas et la Suède. Il montre que le bénéfice est directement lié à la consommation de calcium, surtout chez les femmes âgées. En France, augmenter la consommation de produits laitiers chez les petits consommateurs de calcium se traduirait chaque année par 2023 fractures et 6263 DALYs évitées, ainsi que 129 millions d'euros économisés. Compte-tenu des habitudes alimentaires, le bénéfice serait plus faible en Suède et surtout aux Pays -Bas.

Certains modèles tentent d'analyser les gains en fonction de différents paramètres qu'ils font varier, notamment celui de la compliance aux changements alimentaires préconisés, sachant que les compléments calciques sont peu pris. Ce pourrait être un modèle de réflexion pour des études d'intervention futures.

- Ces modèles se heurtent à de nombreux écueils pour pouvoir être appliqués tels quels. Quelle est la part, dans le bénéfice obtenu, d'autres facteurs comme l'activité physique ou les conditions de vie sociale et comment ces facteurs influencent-ils la compliance au changement d'alimentation ? Quelle est le gain en terme de coûts de soins à plus long terme : gain de coût à court terme mais peut-être augmentation de coût à plus long terme, notamment en terme de morbidité ? Le problème de la mortalité est plus compliqué car une mort entraîne des surcoûts de soins à court terme mais aussi des économies à plus long terme. Quelle est la fraction de la population qui doit en bénéficier (susceptibilité génétique ou comportementale) ?

Une fois ces problèmes résolus, il faudra ensuite passer à l'application, sur de grandes populations, avec des marqueurs bien définis, et sur une longue période. Est-ce faisable? C'est toute la différence entre les modèles théoriques qui sont conçus après demande par les autorités sanitaires, et la réalité de terrain : faisabilité, coût et compliance.



## Références

McCarron DA and Heaney RP. Estimated healthcare savings associated with adequate dairy foods intake. *Am J Hypertension* 2004;17: 88-97.

Doidge JC, Segal L, Gospodarevskaya E. Attributable risk analysis reveals potential healthcare savings from increased consumption of dairy products. *J Nutr.* 2012;142(9):1772-80. doi: 10.3945/jn.111.154161

Lötters FJ, Lenoir-Wijnkoop I, Fardellone P, Rizzoli R, Rocher E, Poley MJ. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):139-50. doi: 10.1007/s00198-012-1998-6.

