

Déjeuner / débat CERIN

La place des protéines dans le maintien de la masse musculaire du senior actif

Jeudi 26 septembre 2013 de 13h00 à 14h00

Palais de la Musique et des Congrès **Strasbourg**



La place des protéines dans le maintien de la masse musculaire du senior actif



Déjeuner / débat

Organisé dans le cadre du 6^{ème} congrès commun
de la Société Française de Médecine de l'Exercice
et du Sport et de la Société Française de
Traumatologie du Sport

Strasbourg, 26 septembre 2013

- Quelles stratégies pour minimiser la sarcopénie du sujet âgé ?
- Place de la nutrition et des apports protéiques chez le sujet âgé

avec *Xavier Bigard, Paris-Grenoble*

Agence française de lutte contre le dopage
Vice-Président de la Société Française de Médecine de
l'Exercice et du Sport
Ancien professeur agrégé du Val de Grâce

et *Dominique Dardevet, Clermont-Ferrand*

Directeur de Recherche, unité de nutrition humaine, INRA

Déjeuner-Débat CERIN

La place des protéines dans le maintien de la masse musculaire du senior actif

26 septembre 2013

Quelles stratégies pour minimiser la sarcopénie du sujet âgé

Xavier Bigard

Agence française de lutte contre le dopage
Vice-Président de la Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport
Ancien professeur agrégé du Val de Grâce

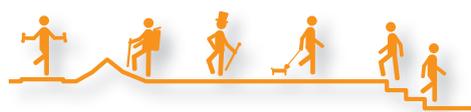
Le vieillissement est associé à de profondes modifications de la fonction de nombreux organes comme le cœur, le cerveau, la peau, les muscles, etc. La fonte musculaire, qui est régulièrement observée, accompagnée d'une importante altération fonctionnelle, est associée à une augmentation de la masse grasse. Sur une population générale non entraînée, ayant des niveaux d'activité physique modérés, on estime qu'à partir de 40 ans ces sujets perdent 5 % de leur masse musculaire sur une période de 10 ans et que cette perte est majorée après 65 ans. D'autres estimations ont permis d'évaluer à 30 % la perte de masse musculaire entre 50 et 80 ans (soit approximativement une baisse de 1 % par an). L'amyotrophie semble être moindre chez la femme jusqu'à la ménopause, même si les conséquences sur la production de force sont aussi importantes, puisqu'à âge égal la masse musculaire des femmes est toujours plus faible que celle des hommes. Après la ménopause, la masse musculaire chute de manière importante et devient aussi affectée que chez l'homme.

La sarcopénie peut être définie comme étant la baisse du rapport masse musculaire / taille² de deux déviations standard par rapport aux valeurs de sujets jeunes et en bonne santé. Ses conséquences sont importantes et affectent la fonction propre du muscle (capacités à délivrer de la force), mais aussi d'autres propriétés du muscle. Avec l'amyotrophie, on constate une diminution de la capacité à délivrer de la force en isométrie et de la puissance musculaire (Dalton et coll., 2010). En parallèle de la perte de masse

musculaire, les conséquences de la sarcopénie sur la force développée s'aggravent avec l'âge, et on estime à 50 % la force musculaire perdue à l'âge de 50 ans (Doherty, 2003). La baisse de la force produite par un muscle (ou un groupe musculaire) est observée aussi bien chez les hommes que chez les femmes, aussi bien pour les muscles des membres supérieurs que pour ceux des membres inférieurs, et pour tous les modes de contraction du muscle. Cette altération importante des performances musculaires s'exprime par un état de faiblesse dans les mouvements de la vie quotidienne ; ceci se traduit par un ralentissement de la vitesse de marche, une faible endurance, des difficultés à se lever des sièges ou du lit, ce qui majore le risque de chutes accidentelles dont les conséquences peuvent être dramatiques. Par ailleurs, l'amyotrophie a des conséquences métaboliques majeures, le muscle étant le premier tissu consommateur de glucose ; la réduction de la masse musculaire expose ainsi au risque de dysmétabolisme, en particulier de diabète de type 2 (Koopman et van Loon, 2009).

Quels sont les mécanismes du vieillissement musculaire ?

Deux phénomènes concomitants affectent le muscle de la personne âgée, la réduction de sa masse et les modifications de ses propriétés de contraction.



Les mécanismes de la perte de masse musculaire

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.

• Éléments impliqués dans le contrôle de la masse musculaire

La composition même du tissu musculaire est affectée par le vieillissement, avec une inclusion de tissu fibreux et adipeux (Roth et coll., 2006). L'origine en est multiple et on relève une augmentation de la production de fibronectine par les fibres musculaires (Brack et coll., 2007), ainsi qu'un état inflammatoire de bas-grade (Bruunsgaard et coll., 1999). L'augmentation de production de ces cytokines pro-inflammatoires par le muscle est cohérente avec l'infiltration d'adipocytes dans le tissu musculaire, l'augmentation de la protéolyse, la production d'espèces radicalaires de l'oxygène, l'altération des processus de réparation cellulaire (Arthur, 2012).

La sarcopénie peut aussi être assez facilement expliquée par la réduction de l'imprégnation hormonale ; la baisse de production avec l'âge de testostérone et d'estrogènes, mais aussi de GH, contribue à la perte de muscle (Lee et coll., 2007). Cependant, les traitements de restitution des altérations hormonales ne sont pas sanctionnés des succès qu'on pourrait espérer, ce qui confirme l'origine multifactorielle de la sarcopénie (Arthur, 2012).

Le vieillissement affecte aussi très souvent l'équilibre entre les processus de protéosynthèse et de protéolyse musculaires qui sont les déterminants principaux de la masse musculaire. La protéosynthèse musculaire est réduite, ce qui contribue à diminuer le contenu musculaire en protéines contractiles (myosine, actine, etc.) et fonctionnelles (mitochondriales, de régulation, etc.) (Tavernarakis, 2008). La baisse d'IGF-1 a des conséquences importantes sur la signalisation IGF-1/Akt/mTOR qui, en influant directement sur la traduction des ARNm en protéines, est la voie de signalisation intracellulaire principalement impliquée dans la construction musculaire (Paturi et coll., 2010). Cependant, les hypothèses actuelles semblent plus

s'orienter vers une altération des réponses anaboliques aux stimuli nutritionnels et au travail musculaire (Breen et Phillips, 2012).

La baisse des synthèses protéiques musculaires est aussi affectée par l'augmentation de l'expression de myostatine avec l'âge (Léger et coll., 2008). Enfin, le rôle joué par le stress oxydant est majoré chez le sujet âgé (Semba et coll., 2007). Ce stress oxydant a des conséquences majeures sur les fibres musculaires elles-mêmes, les cellules satellites, les mitochondries, les jonctions neuro-musculaires, etc.

• Capacités régénératives du muscle

Le vieillissement se traduit par un ralentissement des mécanismes cellulaires de régénération musculaire. Ce ralentissement des processus de régénération peut expliquer la sarcopénie, et repose sur un certain nombre d'altérations liées à l'âge, dont :

- la réduction progressive du pool de cellules satellites avec l'âge (cellules souches intramusculaires, impliquées dans la régénération des fibres musculaires). A la naissance, la proportion de cellules satellites est estimée à 15 % de l'ensemble des noyaux musculaires, 6-10 % à l'âge de 2 ans puis 4 % chez l'adulte. Avec l'avancée en âge, on observe une diminution du pool de cellules satellites dans les muscles, ce qui pourrait être l'un des facteurs permettant d'expliquer la perte de masse musculaire liée au vieillissement (Kadi et coll., 2004).
- l'activité myogénique de ces cellules est elle-même affectée par l'âge. Leur niveau de prolifération est altéré (Shefer et coll., 2006), de même que leur fusion en myotube (Lee et coll., 2007).

Les altérations qualitatives du muscle du sujet âgé

L'organisation fonctionnelle du muscle squelettique et de sa commande nerveuse repose sur l'existence d'unités motrices constituées d'un motoneurone α (variété de fibres nerveuses impliquées dans la commande du muscle) et d'un nombre prédéterminé de fibres musculaires non-contiguës, toutes innervées par ce neurone moteur.

Au fil des années, on assiste à une réduction du nombre de cellules (fibres) dans un muscle donné, avec une réduction associée du nombre de motoneurones α du nerf moteur, ce qui a permis de proposer une explication



de la sarcopénie par la dégénérescence d'unités motrices (fibres musculaires + motoneurone associé). La perte de fibres musculaires semble commencer très tôt puisqu'on a montré qu'à l'état adulte, on possède déjà 25 % de fibres musculaires en moins qu'à la naissance ; cependant c'est surtout à l'âge adulte que le processus s'accélère et on estime que les hommes comme les femmes perdent la moitié de leurs fibres musculaires (et de leurs unités motrices) entre 20-30 ans et l'âge de 70 ans. Le muscle de sujet âgé perd ses qualités de contraction de type rapide ; on observe une baisse du pourcentage de fibres rapides de type II et d'expression des formes rapides de chaînes lourdes de myosine (MHC) (Vandervoort, 2002).

On a évoqué aussi une dégénérescence des motoneurones pour expliquer la sarcopénie ; mais il semble bien que celle-ci soit plus liée à un retard important à la ré-innervation des fibres musculaires régénérées qu'à une dégénérescence (Arthur, 2012).

La réduction de la densité des mitochondries et les perturbations de leur fonction rendent compte de la fatigabilité excessive des muscles locomoteurs et de la réduction du périmètre de marche des sujets âgés (Doria et coll., 2012 ; Marzetti et coll., 2012). Les mitochondries peuvent utiliser des substrats en présence d'oxygène, selon un mode économique, permettant normalement de maintenir un travail musculaire sur une longue période. Les mécanismes à l'origine de la perte de mitochondries ne sont pas parfaitement élucidés mais pourraient reposer sur des mutations de l'ADN mitochondrial, sous l'influence de radicaux libres (Wanagat et coll., 2001).

Cependant, même si le processus de vieillissement tissulaire est inéluctable, certaines contre-mesures peuvent être raisonnablement envisagées afin de retarder la fonte musculaire, de prévenir le risque de chute accidentelle et de maladies intercurrentes, notamment d'origine métabolique, et de maintenir le confort de vie. Certains facteurs comportementaux peuvent être ajustés afin de réduire l'impact de l'amyotrophie (Syddall et coll., 2009), parmi lesquels la pratique régulière de l'activité physique associée à des apports nutritionnels sélectifs.

Effets de l'activité physique ; contre-mesure efficace de la sarcopénie ?

L'altération des performances musculaires a des conséquences fonctionnelles importantes ; même s'il est impossible de définir un seuil en dessous duquel la perte de force et de puissance musculaire rendent impossibles la réalisation de mouvements simples compatibles avec une parfaite autonomie et un confort de vie, il est évident que c'est chez les sujets âgés que de faibles variations de performances peuvent avoir de graves conséquences sur la réalisation de gestes simples. L'exercice physique représente probablement l'un des moyens les plus efficaces et les plus facilement applicables afin de réduire l'impact de l'amyotrophie.

Cependant, cette notion d'activité physique reste très large et derrière ce terme se cachent différentes modalités d'exercice, dont les deux plus importantes sont les exercices de musculation (caractérisant l'entraînement en force) ou les exercices dynamiques, prolongés et de relativement faible intensité (caractérisant l'entraînement en endurance).

Entraînement en force " adapté " chez le sujet âgé

De très nombreuses études ont permis d'évaluer les effets d'exercices ou de programmes d'entraînement en force (exercices de musculation adaptés) sur la masse musculaire et les performances du muscle (Frontera et Bigard, 2002 ; Mayer et coll., 2011 ; Pillard et coll., 2011). Dès la fin des années 1990 on a montré les bénéfices de l'entraînement en force sur le développement de la masse musculaire et de la force chez des sujets âgés y compris chez des sujets très âgés. L'activité musculaire en force permet à la fois d'entretenir l'efficacité gestuelle par un maintien de l'habileté motrice et de finaliser la synchronisation des motoneurones au cours de la contraction maximale.

Une large revue récente comportant près de 6700 sujets a montré que chez les sujets âgés, l'entraînement en musculation progressif et adapté avait un bénéfice de modéré à important sur la capacité de force, important sur la vitesse à se lever d'une chaise, et faible sur le maintien de l'équilibre (Mangione et coll., 2010). Il n'y a



donc que des effets favorables sur le confort de vie et aucun effet négatif.

Au niveau cellulaire, ce type d'entraînement permet d'augmenter la taille des fibres musculaires de tous types. Cet effet favorable des exercices de musculation résulte d'une augmentation des flux de synthèse de l'ensemble des protéines musculaires, y compris chez des hommes et femmes de plus de 90 ans. Cette observation est importante dans la mesure où elle démontre que le muscle répond à tout âge à des exercices de musculation. Même si les réponses sont moins importantes que chez les sujets jeunes (*Drummond et coll., 2009*), l'exercice de musculation induit une activation de la kinase mTOR (intégrée dans la voie de signalisation IGF-1/Akt/mTOR), indépendamment des kinases amont et du niveau des hormones anaboliques circulantes (*West et coll., 2009*). Au plan cellulaire, l'exercice de musculation améliorant la sensibilité à l'insuline, les effets anti-protéolytiques de cette hormone seront renforcés, en agissant en particulier sur la voie PI3K/Akt et l'expression du facteur de transcription Foxo modulant les atrogènes et l'activation des enzymes protéolytiques du protéasome. Ce type d'exercice induit aussi une augmentation de production d'IGF-1 local qui explique ses effets anaboliques, et ce même chez le sujet âgé (*Hameed et coll., 2004*). De plus, la pratique régulière d'exercices de musculation adaptés permet de réduire l'état inflammatoire de bas-grade (*Burford et coll., 2009*), et d'améliorer l'efficacité de systèmes protéiques de protection cellulaire, comme les protéines de stress thermique (*Bautmans et coll., 2005*).

On a montré par exemple qu'un entraînement en force de 12 semaines chez l'homme (programme adapté à des sujets âgés) permettait d'augmenter la masse musculaire, le calibre des fibres lentes, la force développée au niveau du muscle, ainsi qu'au niveau de chaque fibre musculaire. Les résultats d'un tel entraînement de 12 semaines permettent d'annuler les effets négatifs de 12 ans de vieillissement (*Frontera et Bigard, 2002*). L'importance des conséquences moléculaires de la contraction dépend de la charge soulevée et de la durée totale pendant laquelle le muscle est resté sous tension (*Burd et coll., 2012*). Chez le sujet âgé, il est en effet important de privilégier des charges soulevées raisonnables, tout en insistant sur la durée des séances (*Kumar et coll., 2012*).

Cependant, compte tenu des variations limitées de la masse musculaire en réponse à l'entraînement, les améliorations des performances du muscle qui sont observées très tôt

après la mise en œuvre d'un programme de renforcement, sont plutôt à mettre sur le compte d'adaptations neuronales qui résultent d'une meilleure synchronisation des motoneurones au cours de la contraction. Quoi qu'il en soit, les conséquences fonctionnelles d'un entraînement en musculation adapté sont intéressantes et importantes sur la qualité de la locomotion, la vitesse de marche, la mobilité générale, ce qui permet d'améliorer notablement l'autonomie des personnes âgées.

Entraînement en endurance chez le sujet âgé

Alors que la répétition d'exercices de musculation s'est avérée être un bon moyen de limiter l'importance de la sarcopénie, les effets d'exercices en endurance sont moins bien connus ; leur mise en œuvre semblant plus aisée et plus facile à proposer aux sujets âgés, il est intéressant d'évaluer leurs effets à long terme sur le maintien de la masse musculaire. L'entraînement en endurance induit une augmentation de la densité capillaire et de la capillarisation musculaire, ce qui se traduit par une amélioration de la distribution de l'oxygène dans le muscle. L'entraînement en endurance chez le sujet âgé est donc susceptible d'augmenter à la fois la diffusion de l'oxygène dans le muscle squelettique et son utilisation pour la fourniture de l'énergie nécessaire pour la réalisation de l'exercice. En plus de ses effets favorables sur la fonction cardiovasculaire, l'entraînement en endurance a des conséquences bénéfiques sur le développement des défenses antioxydantes (*Ji 2002*).

Des données épidémiologiques récentes démontrent clairement que la prévention et la maîtrise de la sarcopénie passent par des actions complémentaires de promotion de l'activité physique (en musculation et endurance), associée à un apport énergétique adapté et à un apport en protéines riches en acides aminés essentiels (*Morley et coll., 2010*).

Combinaison des effets anaboliques de l'exercice et des apports protéiques

Ce qui paraît très important au regard des apports nutritionnels (et protéiques) chez le sujet âgé, c'est de considérer les effets combinés de l'exercice et des apports énergétiques sur le contrôle de la masse musculaire. Il



convient de rappeler qu'au sein de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR, la kinase mTOR joue un rôle de régulateur important sur le flux de synthèse en protéines et sur certains acteurs de la protéolyse.

En conclusion

En conclusion, à l'instar de toutes les grandes fonctions, l'appareil musculaire est affecté par le vieillissement, ce qui altère l'ensemble des activités de locomotion et la qualité de vie. Ce sont certaines modalités de la contraction musculaire qui sont tout particulièrement affectées, comme les contractions en mode dynamique, alors que d'autres sont relativement préservées, comme les contractions du muscle en étirement. Si l'origine exacte de la sarcopénie, qui caractérise la sénescence musculaire et ses mécanismes intimes, reste mal connue, cette amyotrophie est à l'origine d'altérations de la fonction musculaire qui font encourir le risque de chutes

accidentelles et font le lit de pathologies métaboliques. Toutes les thérapeutiques non-pharmacologiques doivent être envisagées pour maintenir la masse musculaire. A cet égard, l'activité physique adaptée et les apports nutritionnels tiennent une place privilégiée. Même débutée à un âge avancé, l'activité physique peut ainsi avoir des effets positifs sur la santé du sujet âgé. Elle peut être réalisée au travers des activités de la vie courante en respectant des principes simples. Elle doit aussi être envisagée dans le cadre de programmes de musculation adaptés, avec des charges faibles à modérées, un grand nombre de répétitions, dans un contexte ludique et attractif. De manière associée et indissociable, il faudra conseiller des apports en protéines d'origine alimentaire, riches en acides aminés essentiels. Ces protéines seront apportées pendant les repas, mais aussi en phase de récupération des séances de musculation, et dans ce contexte il faudra privilégier des protéines de haute qualité, rapidement digestibles, riches en leucine (protéines du lactosérum, retrouvées dans le lait et les produits laitiers).

Références

Arthur ST, Cooley ID. The effect of physiological stimuli on sarcopenia; impact of Notch and Wnt signalling on impaired aged skeletal muscle repair. *Int J Biol Sci* 2012;8:731-60

Bautmans I, Njemini R, Vasseur S, Chabert H, Moens L, Demanet C, Mets T. Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly. *Gerontology* 2005;51:253-65.

Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, Rando TA. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science*. 2007;317:807-10.

Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhøj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:M357-64.

Burford TW, Cooke MB, Willoughby DS. Resistance exercise-induced changes of inflammatory gene expression within human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2009;107:463-71.

Burd NA, Yang Y, Moore DR, Tang JE, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Greater stimulation of myofibrillar protein synthesis with ingestion of whey protein isolate v. micellar casein at rest and after resistance exercise in elderly men. *Br J Nutr* 2012;108:958-62.

Carlson ME, Hsu M, Conboy IM. Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature*. 2008;454:528-32.

Chakravarthy MV, Booth FW, Spangenburg EE. The molecular responses of skeletal muscle satellite cells to continuous expression of IGF-1: implications for the rescue of induced muscular atrophy in aged rats. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11:S44-8.

Conboy IM, Conboy MJ, Smythe GM, Rando TA. Notch-mediated restoration of regenerative potential aged muscle. *Science*. 2003;302:1575-7.

Dalton BH, Power GA, Vandervoort AA, Rice CL. Power loss is greater in old men than young men during fast plantar flexion contractions. *Journal of Applied Physiology*. 2010;109:1441-7.

Doherty T. Physiology of aging invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95:1717-27.

Doria E, Buonocore D, Focarelli A, Marzatico F. Relationship between Human Aging Muscle and Oxidative System Pathway *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:830257.

Drummond MJ, McCarthy JJ, Sinha M, Spratt HM, Volpi E, Esser KA, Rasmussen BB. Aging and microRNA expression in human



skeletal muscle: a microarray and bioinformatics analysis. *Physiol Genomics*. 2011;43:595-603.

Drummond MJ, Miyazaki M, Dreyer HC, Pennings B, Dhanani S, Volpi E, Esser KA, Rasmussen BB. Expression of growth-related genes in young and older human skeletal muscle following an acute stimulation of protein synthesis. *J Appl Physiol*. 2009;106:1403-11.

Frontera WR, Bigard X. The benefits of strength training in the elderly. *Sci Sports* 2002;17:109-16.

Hameed M, Lange KH, Andersen JL, Schjerling P, Kjaer M, Harridge SD, Goldspink G. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. *J Physiol* 2004;555:231-40.

Ji LL. Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann NY Acad Sci* 2002;959:82-92.

Koopman R, van Loon LJ. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol* 2009;106:2040-8.

Kumar V, Atherton PJ, Selby A, Rankin D, Williams J, Smith K, Hiscock N, Rennie MJ. Muscle protein synthetic responses to exercise: effects of age, volume, and intensity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:1170-7.

Lee CE, McArdle A, Griffiths RD. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr*. 2007;26:524-34.

Léger B, Derave W, De Bock K, Hespel P, Russell AP. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res*. 2008;11:163-75.

Mangione KK, Miller AH, Naughton IV. Cochrane Review: Improving Physical Function and Performance With Progressive Resistance Strength Training in Older Adults. *Phys Ther* 2010;90:1711-5.

Marzetti E, Calvani R, Bernabei R, Leeuwenburgh C. Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty - a mini-review. *Gerontology*. 2012;58:99-106

Mayer F, Scharhag-Rosenberger F, Carlsohn A, Cassel M, Müller S, Scharhag J. The intensity and effects of strength training in the elderly. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:359-64.

Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, Doehner W, Fearon KC, Ferrucci L, Hellerstein MK, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, MacDonald N, Mulligan K, Muscaritoli M, Ponikowski P, Posthauer ME, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols AM, Schuster MW, Anker SD; Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:391-6.

Paturi S, Gutta AK, Katta A, Kakarla SK, Arvapalli RK, Gadde MK, Nalabotu SK, Rice KM, Wu M, Blough E. Effects of aging and gender on muscle mass and regulation of Akt-mTOR-p70s6k related signaling in the F344BN rat model. *Mech Ageing Dev*. 2010;131:202-9.

Rieu I, Magne H, Savary-Auzeloux I, Averous J, Bos C, Peyron MA, Combaret L, Dardevet D. Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats. *J Physiol*. 2009;587:5483-92.

Roth SM, Metter EJ, Ling S, Ferrucci L. Inflammatory factors in age-related muscle wasting. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:625-30.

Semba RD, Ferrucci L, Sun K, Walston J, Varadhan R, Guralnik JM, Fried LP. Oxidative stress and severe walking disability among older women. *Am J Med* 2007;120:1084-9.

Shefer G, Van de Mark DP, Richardson JB, Yablonka-Reuveni Z. Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. *Developmental Biology*. 2006;294:50-66.

Syddall H, Evandrou M, Cooper C, Aihie Sayer A. Social inequalities in grip strength, physical function, and falls among community dwelling older men and women: findings from the hertfordshire cohort study. *Journal of Aging and Health* 2009;21:913-39.

Tavernarakis N. Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? *Trends Cell Biol*. 2008;18:228-35.

Tsujinaka T, Ebisui C, Fujita J, Kishibuchi M, Morimoto T, Ogawa A, Katsume A, Ohsugi Y, Kominami E, Monden M. Muscle undergoes atrophy in association with increase of lysosomal cathepsin activity in interleukin-6 transgenic mouse. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;207:168-74.

Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002;25:17-25.

Wanagat J, Cao Z, Pathare P, Aiken JM. Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in sarcopenia. *FASEB J*. 2001;15:322-32.

West DW, Kujbida GW, Moore DR, Atherton P, Burd NA, Padzik JP, De Lisio M, Tang JE, Parise G, Rennie MJ, Baker SK, Phillips SM. Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. *The Journal of physiology* 2009;587:5239-47.

Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, Jensen R, Crapo R, Rubin S, Nevitt M, Simonsick EM, Satterfield S, Harris T, Kritchevsky SB. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax*. 2006;61:10-6.



Place de la nutrition et des apports protéiques chez le sujet âgé

■ Dominique Dardevet

Directeur de Recherche, unité de nutrition humaine, INRA

Résistance à l'anabolisme post prandial

La taille du tissu musculaire dépend directement de la quantité de protéines qu'il contient. Les protéines corporelles sont soumises en permanence à deux processus opposés : leur synthèse et leur dégradation. La quantité de protéines d'un tissu dépend donc directement de la balance (i.e bilan) de ces deux voies métaboliques. 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. En dehors de toutes pathologies, ces deux voies métaboliques sont donc régulées au cours de la journée de manière à s'adapter aux conditions environnementales tout en maintenant la masse musculaire constante. Parmi ces adaptations journalières, figurent la prise alimentaire et l'arrivée des nutriments que l'organisme doit stocker pour les 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*). L'origine de cette élévation du seuil anabolique post prandial avec l'âge reste méconnu, cependant le développement de l'inflammation bas bruit et du stress oxydant restent des hypothèses probables et prometteuses.

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 musculaire 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

Concentrer l'apport protéique sur un ou deux repas provoque une arrivée abrupte et importante des acides aminés dans le sang. Ainsi, il a été montré que le gain de masse maigre était significativement supérieur chez des femmes âgées consommant 3 repas par jour mais avec le repas de midi apportant 80 % des protéines journalières (régime de charge) par rapport à des femmes consommant 4 repas isoprotéiques (régime étalé) par jour (Arnal et al. 1999). Ce type de régime a été également testé chez des personnes âgées dénutries et a montré son efficacité (Bouillanne et al. 2012).

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'aminocidémie 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 de telles supplémentations sur la synthèse des protéines musculaires après la prise 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 et Perspectives :

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) 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). Ces travaux ont permis de mettre en évidence une relation inverse 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. Ceci a été démontré récemment par Barbe *et al.* 2012 ; le simple fait de gélifier des protéines de lait provoque une diminution de l'ordre de 2-2.5 fois du pic d'acides aminés postprandial et ralentit fortement les protéines laitières ce qui pourrait les rendre inefficaces chez la personne âgée.

Effet à long terme

L'efficacité des protéines du lactosérum reste cependant à démontrer sur le maintien de la masse et la fonctionnalité musculaire de la personne âgée, d'autant plus qu'une étude tend à montrer que les protéines du lactosérum seraient bien efficaces pour restaurer la synthèse des protéines musculaires mais trop « rapides » pour maintenir cette stimulation pendant toute la période postprandiale (Lacroix *et al.* 2007). Un mélange protéines rapides et protéines lentes pourrait donc représenter la stratégie nutritionnelle

protéique optimale dans la lutte contre la sarcopénie mais aucune étude ne permet actuellement de l'affirmer.

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) augmenter l'apport en certains acides aminés comme la leucine. Les protéines laitières comme la β -lactoglobuline et les protéines du lactosérum sont naturellement plus riches en leucine que les autres protéines alimentaires
- 5) optimiser la matrice alimentaire dans laquelle les protéines sont ingérées.



Références

Arnal, M. A., Mosoni, L., Boirie, Y., Houlier, M. L., Morin, L., Verdier, E., Ritz, P., Antoine, J. M., Prugnaud, J, Beaufrère, B., and Patureau Mirand, P. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69, 1202-1208.

Barbe, F., Menard, O., Le Gouar, Y., Buffiere, C., Famelart T, MH., Laroche, B., Le Feunteun, S., Dupont, D., Remond, 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 Chemistry* 2013, 136 1203– 2

Boirie, Y., Gachon, P., and Beaufrère, B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr* 1997;65, 489-495

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.* 2012 Aug 30. doi:pii: S0261-5614(12)00182-3. 10.1016/j.clnu.2012.08.015. [Epub ahead of print]

Dardevet D, Rémond D, Peyron MA, Papet I, Savary-Auzeloux, I and Mosoni L. Muscle wasting and Resistance of Muscle Anabolism: The "Anabolic Threshold Concept" for Adapted Nutritional Strategies during Sarcopenia. *The Scientific World Journal*, 2013 Article ID 269531

Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Aug;291(2):E381-7

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 ;84(5):1070-9.

Mosoni L, Malmezat T, Valluy MC, Houlier ML, Attaix D and Mirand PP. Lower recovery of muscle protein lost during starvation in old rats despite a stimulation of protein synthesis. *Am J Physiol* 1999; 277: E608-E616.

Remond, D., Machebeuf, M., Yven, C., Buffiere, C., Mioche, L., Mosoni, L., and Patureau Mirand, P. Postprandial whole-body protein metabolism after a meat meal is influenced by chewing efficiency in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 2007; 85, 1286-1292.

Rieu, I., Balage, M., Sornet, C., Debras, E., Ripes, S., Rochon-Bonhomme, C., Pouyet, C., Grizard, J., and Dardevet, D. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition* 2007; 23, 323-331.

Rieu, I., Balage, M., Sornet, C., Giraudet, C., Pujos, E., Grizard, J., Mosoni, L., and Dardevet, D. 2006. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol-London* 2006 ; 575, 305

