

**Dochead** sciences des aliments  
**Sous-dochead** complémentation

## Complémentation en citrulline dans la sarcopénie

### Auteur

**Luc Cynober**

Professeur des Universités – praticien hospitalier

Service de biochimie, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Unité pédagogique de nutrition, EA 4466, Faculté de pharmacie, Université Paris-Descartes,  
15 rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

Adresse e-mail : luc.cynober@aphp.fr (L. Cynober).

### Résumé

**La sarcopénie est une diminution de la masse et de la fonction musculaires liées à l'âge. Il s'agit d'une maladie responsable d'une morbi-mortalité importante et contributive à l'entrée dans la dépendance. Différentes stratégies ont été mises en œuvre pour la prévenir ou la guérir : augmentation des apports protéiques, utilisation de protéines dites "rapides", régime pulsé, complémentation en leucine. Elles sont souvent difficiles à mettre en œuvre dans la vie quotidienne. La complémentation en citrulline a fait la preuve de son intérêt chez la personne âgée.**

*Mots clés* – acide aminé ; âge ; citrulline ; muscle ; sarcopénie

La sarcopénie liée à l'âge est une diminution de la masse et de la fonction musculaires. Il ne faut pas la confondre avec la dynapénie qui concerne la seule fonction musculaire et qui résulte d'autres causes, en particulier d'une altération des motoneurones. Elle a été reconnue en 2016, par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), comme étant une maladie.

En fait, il s'agit d'abord d'un processus physiologique qui débute dès l'âge de 30 ans chez l'homme et après la ménopause chez la femme. Avec le temps, elle devient pathologique car elle limite les activités de la vie quotidienne et favorise l'entrée dans la dépendance [1].

Prévenir et traiter la sarcopénie sont donc des enjeux majeurs de santé publique car l'objectif est bien plus d'augmenter la durée de vie sans maladie que d'accroître l'espérance de vie. À la lumière des autres stratégies proposées jusqu'à présent, une complémentation en un acide aminé, la citrulline, semble intéressante.

### T1 Stratégies visant à lutter contre la sarcopénie

**TEG1 Il existe un consensus pour estimer que la meilleure stratégie pour prévenir la sarcopénie et ralentir sa progression** est l'exercice physique. Pour cette raison, celui-ci doit être associé à toute manipulation nutritionnelle. Cependant, avec l'avancée en âge, l'exercice physique devient souvent irréalisable en raison, par exemple, de l'existence de rhumatismes, d'une perte d'équilibre, etc.

**TEG1 Plusieurs stratégies nutritionnelles** ont été envisagées. La première – qui est d'ailleurs la plus logique – est d'augmenter les apports protéiques. En effet, pour la personne âgée, un apport de 1,2 g protéines/kg poids corporel/j est recommandé (*versus* 0,8 chez l'adulte jeune), voire 1,5 pour le patient âgé hospitalisé, dénutri et catabolique. Or, les apports réels sont très inférieurs, souvent de l'ordre de 0,6 g/kg/j. D'abord car le sujet très âgé mange moins qu'auparavant et ensuite parce que son appétence pour les aliments riches en

protéines diminue avec le temps. Il est possible, avec un certain succès, d'enrichir les plats, avec du gruyère râpé ou de la poudre d'œuf, par exemple. Au-delà, les compléments nutritionnels oraux (CNO) hyperprotéinés peuvent être testés. Toutefois, ces produits posent souvent des problèmes d'appétence dans la durée.

**TEG1** Parce que la sarcopénie résulte non seulement d'une diminution des apports, mais aussi d'une moindre disponibilité périphérique des acides aminés ingérés, en rapport avec leur séquestration dans les territoires splanchniques [1], il est envisageable d'essayer de saturer ce processus en ingérant des protéines qui arriveront massivement et rapidement dans la circulation. Cela est faisable en utilisant des protéines dites "rapides" dont l'archétype est le lactosérum [2]. Le problème est que lorsqu'une protéine rapide est ingérée avec des protéines "lentes", l'ensemble se comporte comme une protéine "lente". Établir des menus ne comprenant que des protéines rapides est impossible dans la durée.

**TEG1** Dans la même logique de saturation de la séquestration splanchnique des acides aminés, un régime dit "pulsé" peut être mis en œuvre. Il s'agit d'administrer 80 % de l'apport protéique journalier au cours d'un seul repas, celui de midi. Cela fonctionne très bien [3], mais la confection des menus est compliquée, d'où une faible applicabilité en ville.

**TEG1** Enfin, des apports pharmacologiques de leucine peuvent être réalisés. En effet, cet acide aminé possède la propriété de stimuler la synthèse protéique musculaire chez le sujet âgé, mais, malheureusement, chez ce même sujet, cet effet disparaît assez rapidement avec le temps (dans les 6 mois) comme l'ont montré deux études de bonne qualité [4,5].

## **T1 Complémentation en citrulline**

**TEG1** L'utilisation de la citrulline dans la sarcopénie suscite un grand intérêt depuis quelques années. C'est le cas, en fait, depuis que des travaux expérimentaux chez le rat âgé dénutri ont montré qu'un apport de citrulline de l'ordre de 1 à 5 g/kg de poids corporel/j – ce qui correspond à une dose de 7 à 35 g pour une personne pesant 70 kg – entraînait une amélioration très significative de la synthèse protéique musculaire [6-8] et des fonctions musculaires [9].

**TEG1** Chez l'adulte jeune soumis à un régime hypoprotéique modéré, l'administration de citrulline entraîne une augmentation de la synthèse protéique musculaire [10].

**TEG1** Plusieurs études ont été réalisées chez la personne âgée, dénutrie ou non, hospitalisée [11], en institution<sup>1</sup> ou vivant dans la communauté [12,13]. Les résultats de ces études sont résumés dans le **tableau 1**.

**TEG1** De façon très intéressante, plusieurs travaux rapportent aussi une diminution de la masse grasse [1,11], or les adipocytes sécrètent des adipokines qui ont la propriété d'entraîner une diminution de la masse musculaire. Cet effet indirect est certainement contributif au mécanisme d'action de la citrulline. Les autres mécanismes d'action clairement impliqués sont la stimulation de la voie de signalisation mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) [8] et la capacité qu'a la citrulline à augmenter la synthèse de monoxyde d'azote (NO) [14], lequel augmente, par son effet vasodilatateur, l'approvisionnement des tissus en oxygène et en nutriments.

**TEG1** Les résultats d'études pharmacocinétiques [15,16] combinés à ceux des travaux interventionnels cités plus haut conduisent à préconiser une dose de 10 g/jour.

**TEG1** En France, la citrulline est commercialisée sous forme de sticks contenant :

- 3,5 g (Myocit®, Citrage SAS), complément alimentaire destiné à la prévention de la sarcopénie ;
- 5 g (Protéocit®, Citrage SAS), denrée alimentaire à fin médicale spéciale (DASFMS) utilisée en traitement.

Il existe également un malate de citrulline (Stimol®, Biocodex) qui possède le statut de médicament et dont l'indication est l'asthénie. Il s'agit d'ampoules buvables ou de sachets contenant 1 g de malate de citrulline à prendre 3 fois par jour.

**TEG1 L'utilisation de citrulline apparaît extrêmement sûre :** elle est bien tolérée et n'entraîne pas d'effet secondaire, au moins jusqu'à des doses quotidiennes de 10 g.

## **T1 Conclusion**

L'utilisation de la citrulline dans le traitement de la sarcopénie semble être une option intéressante. Ses effets dans la prévention de la maladie restent à étudier plus précisément.

### *Déclaration de liens d'intérêts*

*L'auteur est actionnaire de Nicox, actionnaire et consultant de Citrage SAS, et consultant de Nestlé Health Science et de Fresenius Kabi Deutschland.*

## **Note**

<sup>1</sup> Raynaud-Simon *et al.*, données non publiées.

## **Références**

- [1] Breuillard C, Moinard C, De Bandt J, Cynober L. La L-citrulline, un nouveau candidat dans la prise en charge du sujet âgé dénutri ? *Cah Nutr Diet.* 2014;49(1):44-8.
- [2] Boirie Y, Dangin M, Gachon P et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(26):14930-5.
- [3] Bouillanne O, Neveux N, Nicolis I et al. Long-lasting improved amino acid bioavailability associated with protein pulse feeding in hospitalized elderly patients: a randomized controlled trial. *Nutrition.* 2014;30(5):544-50.
- [4] Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB et al. Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1468-75.
- [5] Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L et al. Prolonged leucine supplementation does not augment muscle mass or affect glycemic control in elderly type 2 diabetic men. *J Nutr.* 2011;141(6):1070-6.
- [6] Osowska S, Duchemann T, Walrand S et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(3):E582-6.
- [7] Faure C, Morio B, Chafey P et al. Citrulline enhances myofibrillar constituents expression of skeletal muscle and induces a switch in muscle energy metabolism in malnourished aged rats. *Proteomics.* 2013;13(14):2191-201.
- [8] Le Plénier S, Goron A, Sotiropoulos A et al. Citrulline directly modulates muscle protein synthesis via the PI3K/MAPK/4E-BP1 pathway in a malnourished state: evidence from in vivo, ex vivo, and in vitro studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;312(1):E27-36.
- [9] Faure C, Raynaud-Simon A, Ferry A et al. Leucine and citrulline modulate muscle function in malnourished aged rats. *Amino Acids.* 2012;42(4):1425-33.
- [10] Jourdan M, Nair KS, Carter RE et al. Citrulline stimulates muscle protein synthesis in the post-absorptive state in healthy people fed a low-protein diet – A pilot study. *Clin Nutr.* 2015;34 (3):449-56.
- [11] Bouillanne O, Melchior JC, Faure C et al. Impact of 3-week citrulline supplementation on postprandial protein metabolism in malnourished older patients: The Ciproage randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2018. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.017.

[12] Aubertin-Leheudre M, Dulac MC, Boutros GEH et al. Effect of citrulline supplementation combined to high intensity interval training on functional capacities and body composition in non-obese older adults. Clin Nutr. 2017;36(Suppl 1):S229-30 (abstract).

[13] Dulac M, Boutros EH, Carvalho L et al. Effect of citrulline combined with high-intensity interval training on physical performance in obese elderly adults: is it sex-dependent? Clin Nutr. 2017;36(Suppl 1):S284-5 (abstract).

[14] Kaore SN, Amane HS, Kaore NM. Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future. Fundam Clin Pharmacol. 2013;27(1):35-50.

[15] Moinard C, Nicolis I, Neveux N et al. 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(4):855-62.

[16] Schwedhelm E, Maas R, Freese R et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(1):51-9.

**Tableau 1. Études de complémentation en citrulline chez la personne âgée.**

Références	Type de population	n traités/ témoins	Dose de citrulline (g) Durée	Placebo	Principaux effets de la citrulline
<b>Bouillanne [11]</b>	Hospitalisés dénutris	11/13	10 20 jours	Acides aminés non essentiels	Hausse de la synthèse protéique musculaire Diminution de la masse grasse
<b>Aubertin-Leheudre [12]</b>	En bonne santé	21/23	10 12 semaines	?	Hausse de la fonction musculaire
<b>Dulac [13]</b>	Obèses	19/16	10 12 semaines	?	Hausse de la masse musculaire chez les hommes
<b>Raynaud-Simon [données non publiées<sup>1</sup>]</b>	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad)	?	10 12 semaines	Acides aminés non essentiels	Hausse de la fonction musculaire

AANE : acides aminés non essentiels.

<sup>1</sup> Une diapositive montrée en congrès.