



Pharmakonutriments azotés:
qu'en penser chez la
personne âgée ?

université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7



Agathe Raynaud-Simon

Département de Gériatrie, Hôpitaux Bichat et Beaujon,
Secteur ambulatoire de Bretonneau, APHP
Faculté de Médecine Denis Diderot, Paris 7

Laboratoire de Biologie de la Nutrition, EA4466, Faculté de Pharmacie, Paris 5

Pharmaconutriments azotés

- Arginine
- Citrulline
- Leucine
- Glutamine
- ACO

Personnes âgées

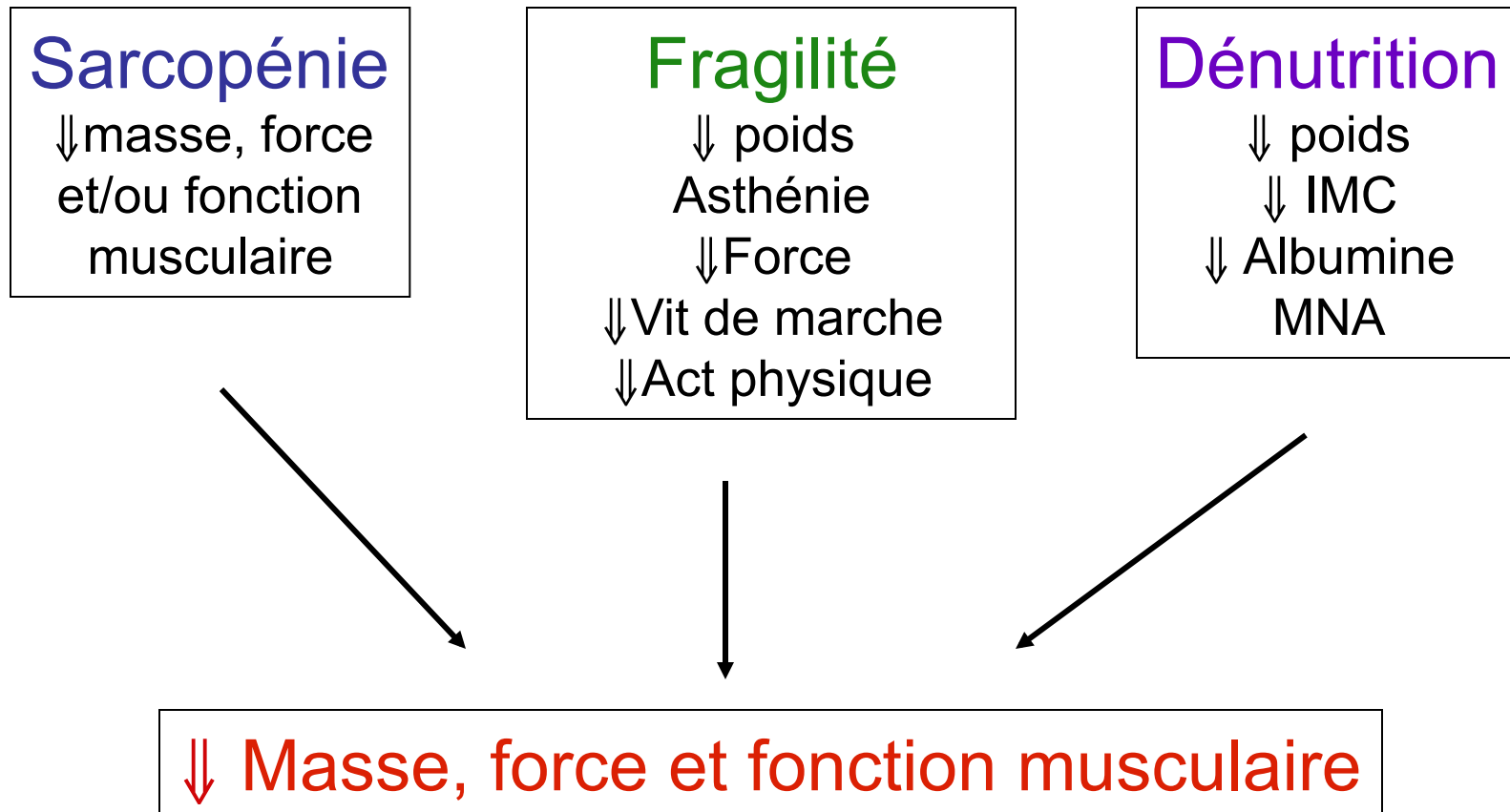
- En bonne santé
- Sarcopéniques,
Fragiles ou
Dénutries
- Pathologies
 - Escarres
 - Chirurgie cancer
gastrointestinal ou
ORL
 - Réanimation
 - Brûlure

Vieillesse et pharmacnutriments

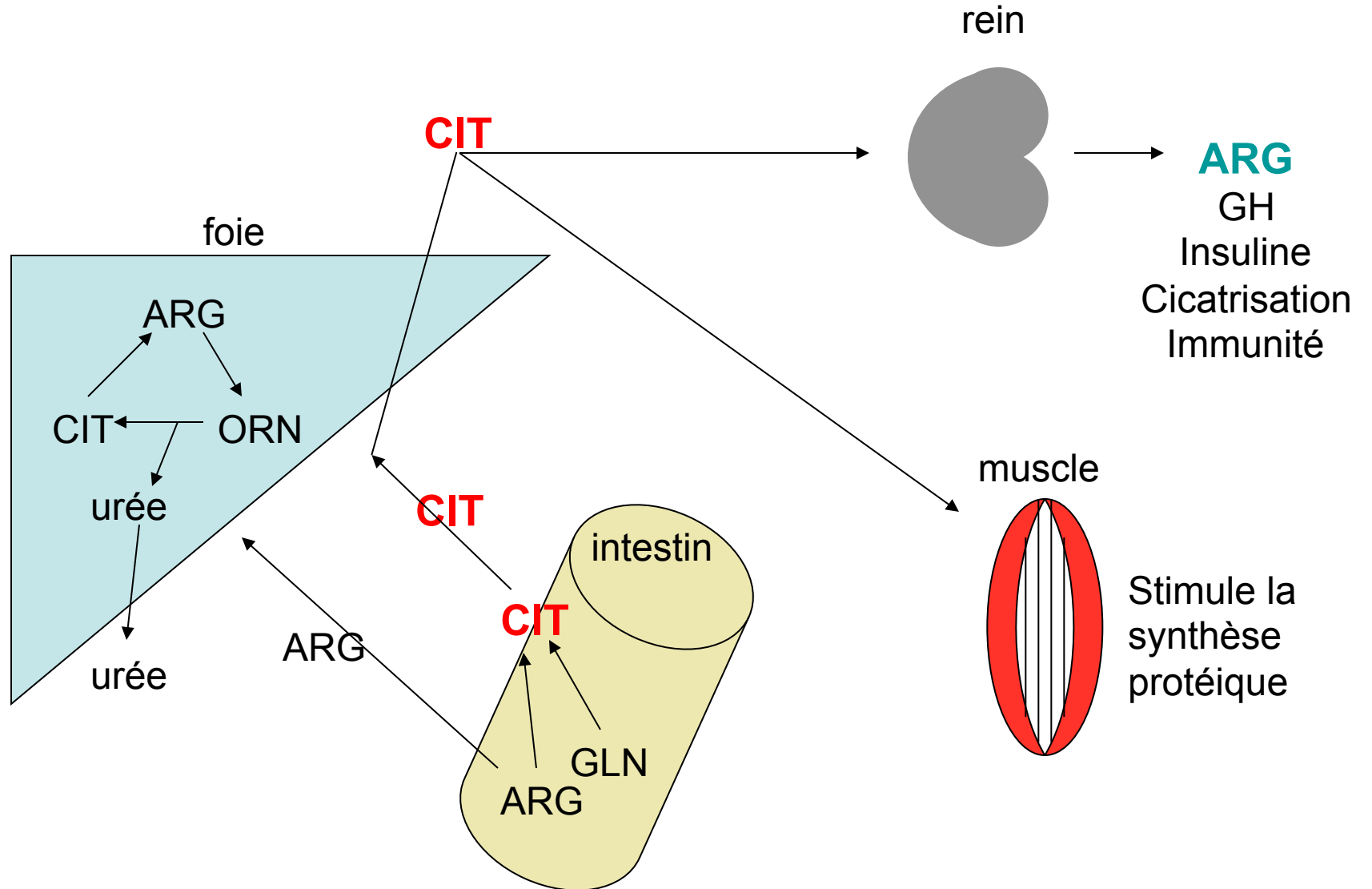
- **Métabolisme protéique**
 - ↑ séquestration splanchnique des AA
 - ↓ réponse anabolique (synthèse protéique musculaire) en réponse aux AA
- **Vieillesse immunitaire**
 - inflammation chronique
 - ↓ immunité cellulaire ++
 - ↓ immunité humorale

Les personnes âgées

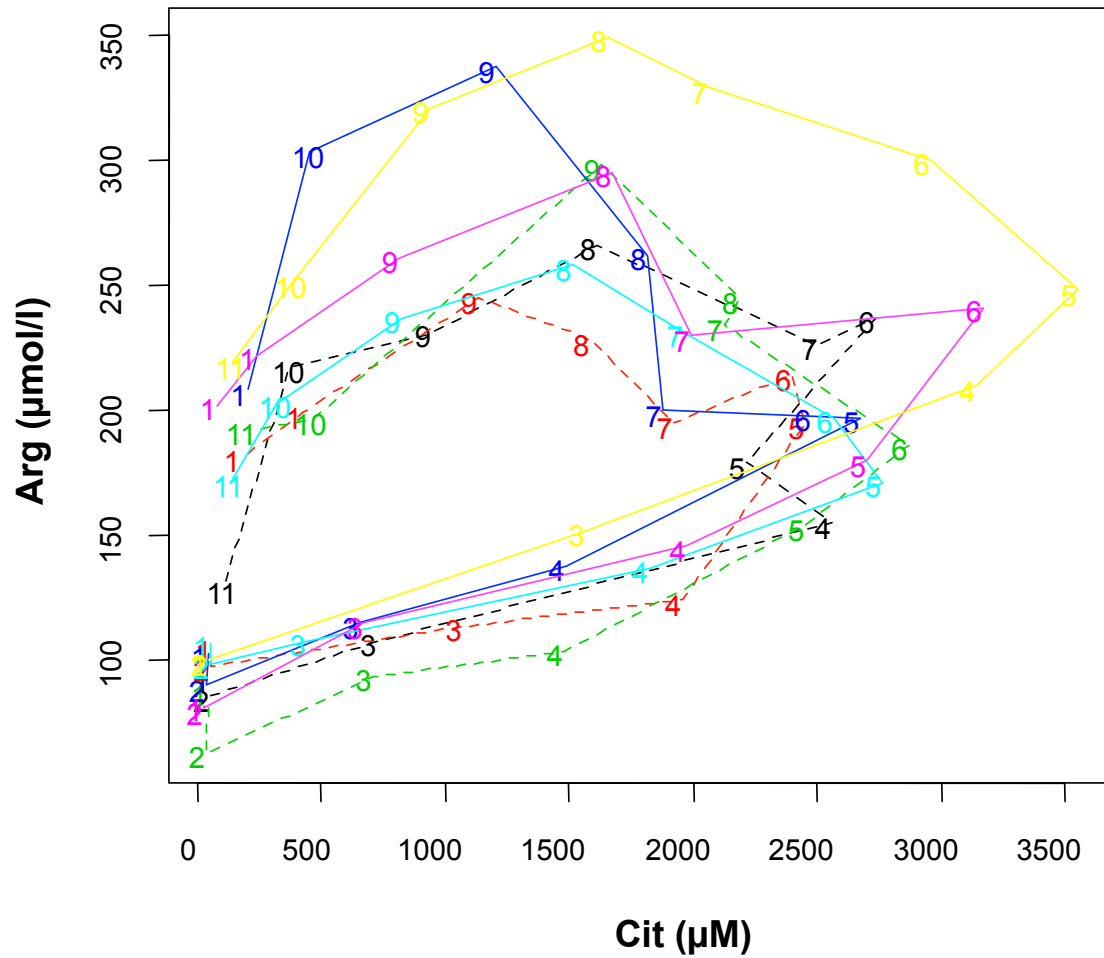
Sarcopéniques, fragiles ou dénutries



Citrulline



Administration de Citrulline et métabolisation en Arginine



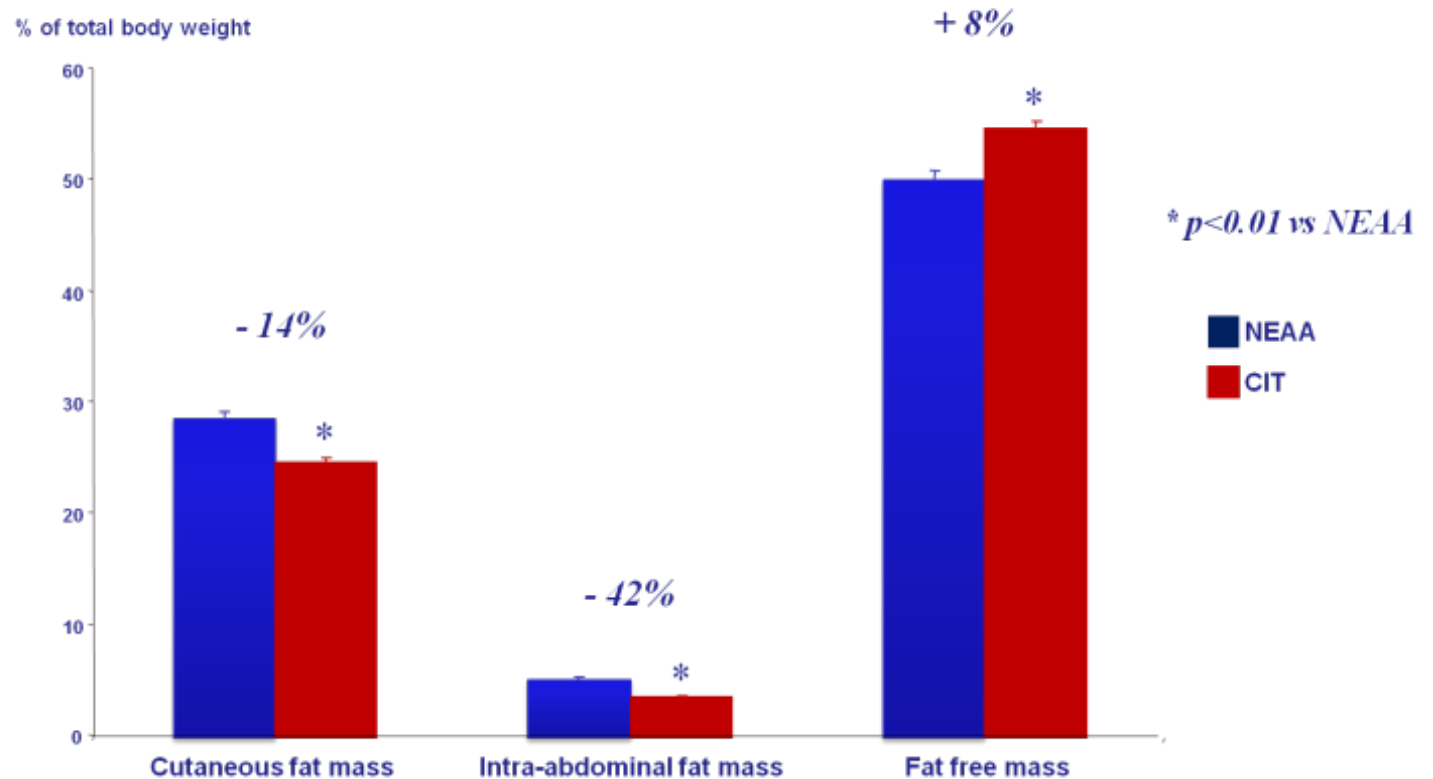
8 hommes âgés
10 g de CIT per os
10 pré-l. en 8 heures

Moinard C, données non publiées

Citrulline

- Rats Sprague-Dawley âgés de 20 mois, nutrition orale supplémentée en Citrulline (1g/kg/jour) ou AANE (isoazoté), pendant 12 semaines

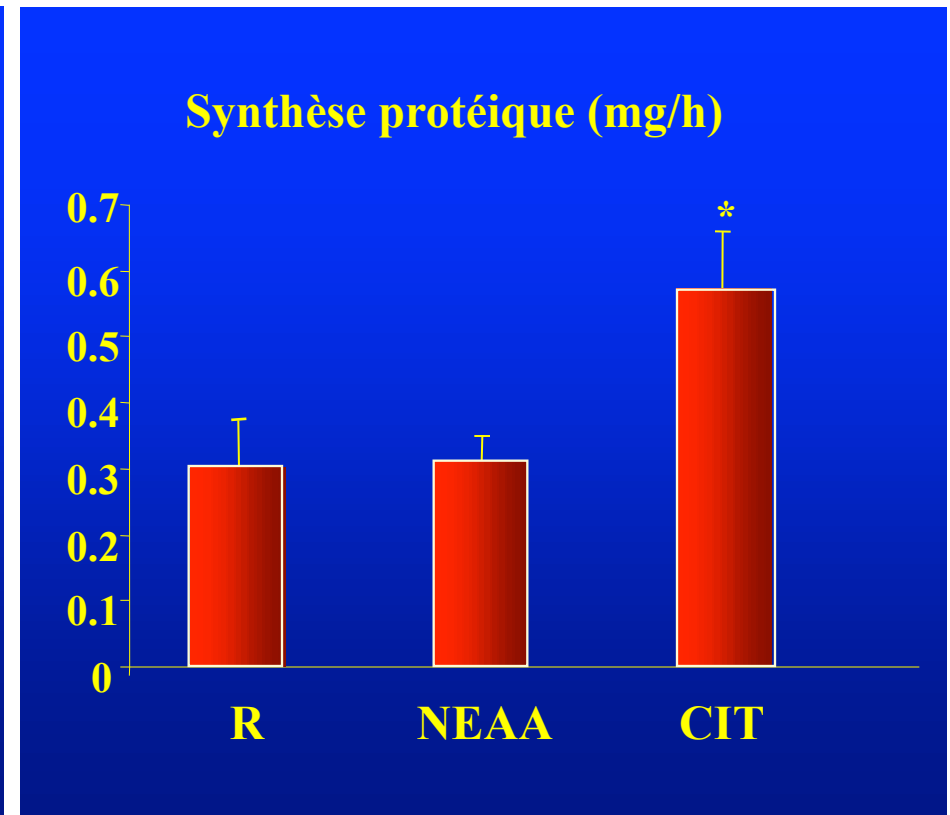
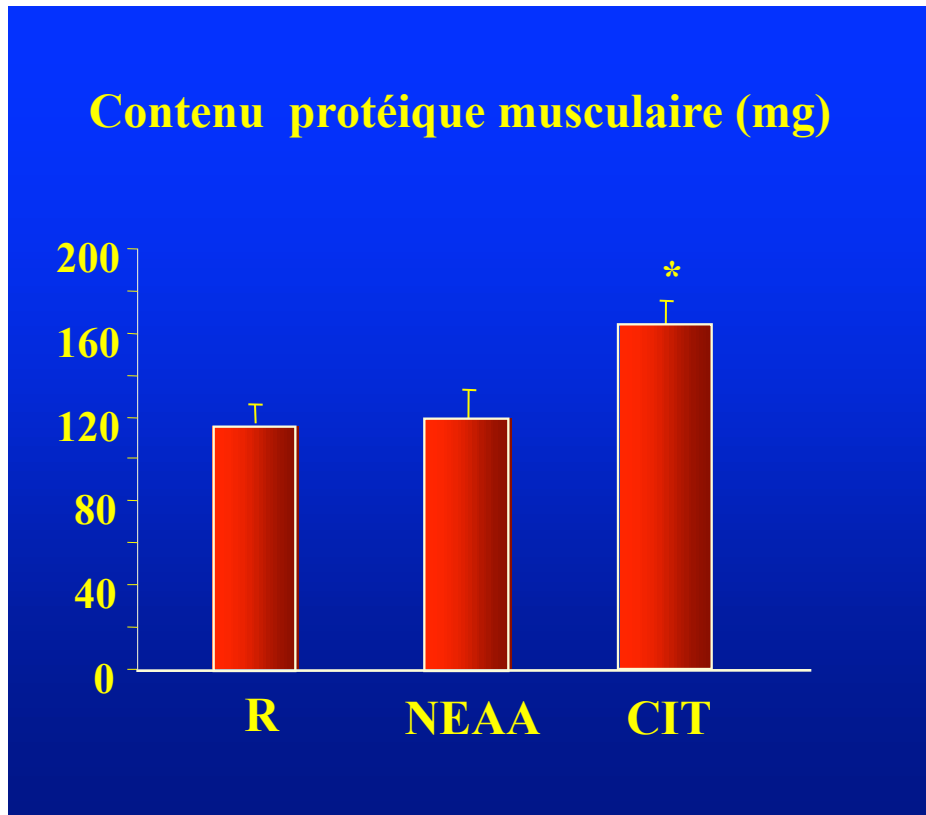
Body composition



Moinard C,
soumis

Citrulline

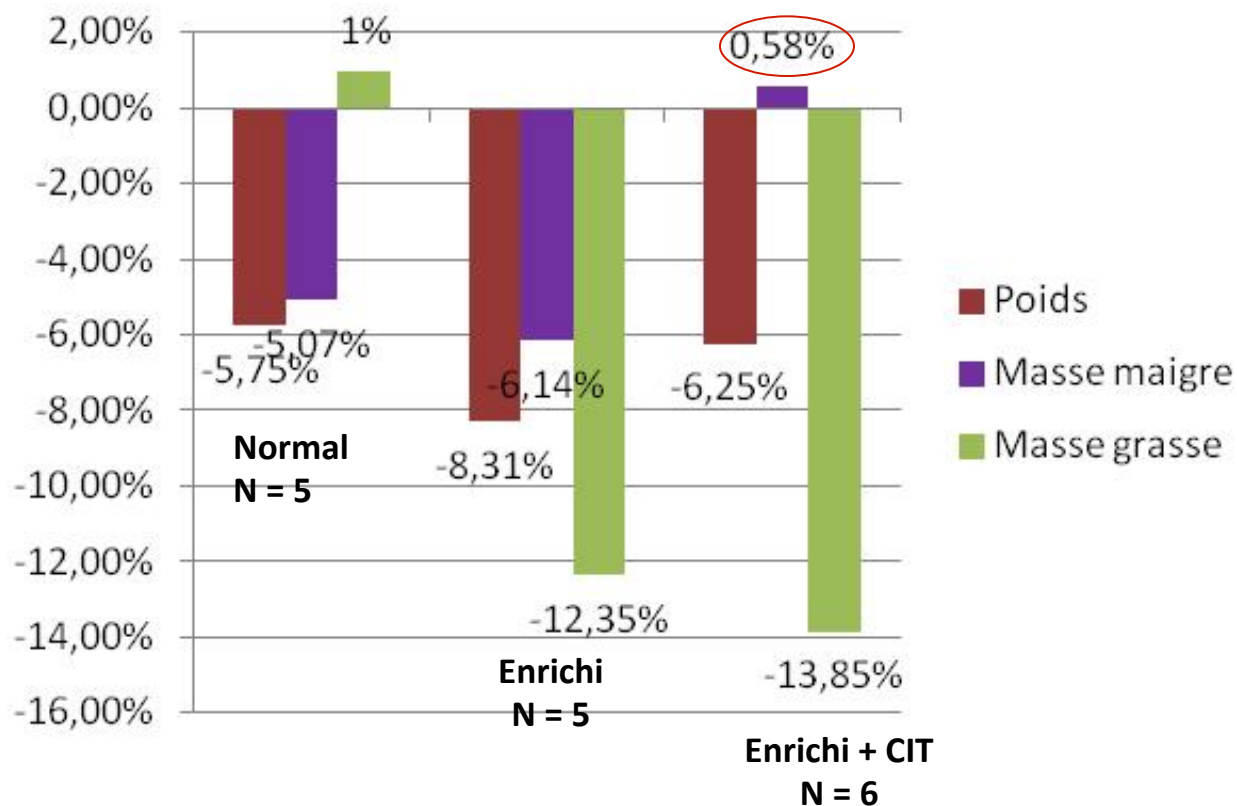
Rat âgé dénutri



ANOVA + test de Duncan : *: $p < 0.05$ vs NEAA et R

Citrulline : personnes âgées dénutries institutionnalisées

- $n = 16$, 90 ans en moyenne, dénutris (HAS)
- CIT (10g/j) pendant 2 mois, composition corporelle en impédancemétrie



Citrulline :

sarcopénie, fragilité et dénutrition

➤ PHRC CIPROAGE

- N = 24 sujets
- Dénutrition non sévère
- CIT 10 g / jour vs AANE pendant 3 semaines
- Synthèse protéique corps entier

➤ PHRC CITREX

- N = 95 PA institutionnalisées
- Pas de dénutrition sévère
- Exercice physique contre résistance 3x/sem
- CIT 10 g/jour ou AANE pendant 3 mois
- Puissance musculaire

Leucine

- Chez le rat âgé sain
 - 10 jours de leucine corrigent les effets de l'âge
 - ↑↑ synthèse protéique
 - ↓↓ protéolyse
 - » *Rieu I J Nutr 2003, Combaret L, J Physiol 2005*
 - 6 mois
 - ↑↑ poids, ↑↑ masse grasse, ↑↑ mTOR tissu adipeux
 - pas d'effet sur mTOR ni masse musculaire
 - ↑↑ insuline sans modif glycémie et tolérance glyc.
 - » *Zeanandin G, Age (Dordr) 2012*

Leucine

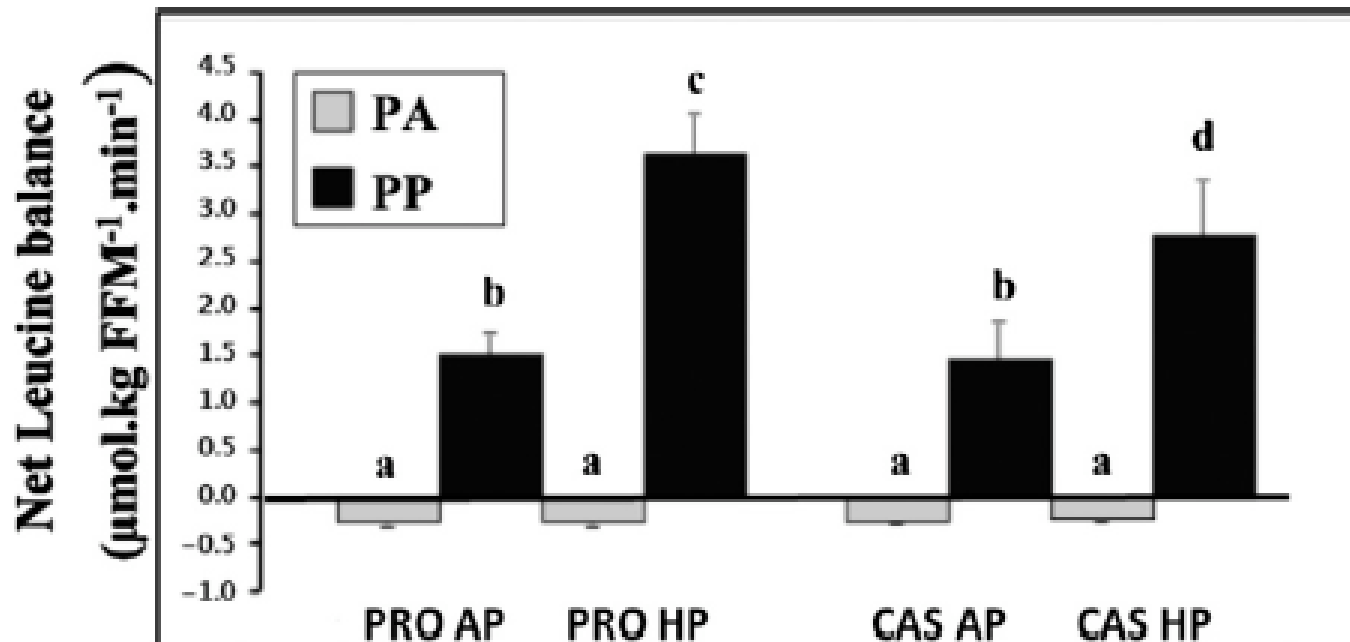
- Chez l'homme
 - 1 repas / 5 h leucine 3,84 g (0.052 g/kg)
 - ↑ [leucine] plasmatique
 - ↑ synthèse protéique musculaire
 - » *Rieu I, J Physiol 2006*
 - 3 mois leucine 2,5 g/jour ou placebo
 - 30 hommes, 71 ± 4 ans, IMC 26 ± 1
 - Pas d'effet sur [leucine] plasmatique
 - Pas d'effet sur apports protéino énergétiques, poids, composition corporelle, force musculaire, glycémie.
 - » *Verhoeven S, AJCN 2009*

Leucine

- **Protéines solubles du lait** *leucine hautement disponible*

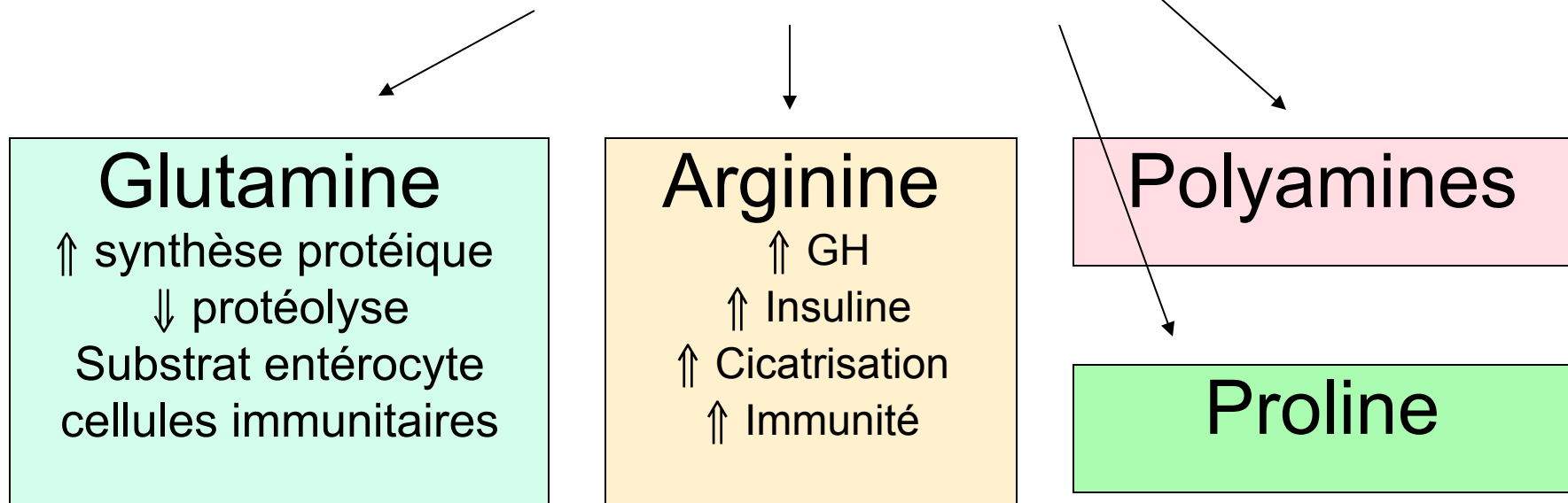
- 10 jours à des sujets âgés sains

- PRO (12% de LEU) : AP 1,80g HP 3,60 g
- CAS (9% de LEU) : AP 1,38g HP 2,76 g



Alpha ceto glutarate d'ornithine

ACO
2 ornithine + 1 alpha cetoglutarate



Alpha ceto glutarate d'ornithine

ref	n	pop	Dose/durée	anthro	bio	appetit	QdV	Coûts
1	84	hôm	5,10,20 g 1 mois		↑alb ↑trf			
2	52	hôm	4,6,10 g 10 jours	↑Poids ↑CB		+		
3	40	hôm	10 g, 1 mois			+		
4	185	amb	10 g 2 mois	↑Poids		+	+	↓37% 3 mois
5	370	dom	10 g 2 mois	↑Poids	↑alb ↑ttt	+		

1. Brocker, Rev Geriatr 1985, 2. Baes, Gaz Med France 1983, 3. Mettetal Rev Geriatr 1990,
4. Brocker Age and Ageing 1994, 5. Debyr Facts Res Gerontol 1995

ACO et escarre

n	ACO	placebo	durée	cicatrisation
30	10 g/j	isoEn	6 sem	\sqrt{S} ns
20	10 g/j	isoEn	8 sem	$\Delta \sqrt{S}$ p < 0,02
50	10 g/j	-	6 sem	\sqrt{S} p < 10 ⁻⁴
34	10 g/j	isoProt	6 sem	S p = 0,03

Meaume JPC 1997

Etude multicentrique, randomisée, contre placebo, n = 160

Inclusion : surface escarre ACO 6,6 cm² ≠ contrôle 3,9 cm²

Analyse post hoc sur plaies ≤ 8 cm² (58 %)

% de réduction de l'escarre à 6 semaines : NS

↑ vitesse de cicatrisation 0,07 vs 0,04 cm²/jour (p = 0,007)

Meaume JNHA 2009

Escarre et Arginine

28 malades âgés hospitalisés en SLD
82 ± 9 ans
escarres stade II, III ou IV
depuis < 1 mois

Régime standard (n = 15)
Ou Régime standard + 2 CNO
enrichis/j

500 kcal
34 g protéines
6 g arginine
500 mg vitamin C
18 mg zinc

Critère d'évaluation des escarres :
PUSH score
surface et profondeur de la plaie
quantité d'exsudat
type de tissu

Apports énergétiques 30 kcal/kg/jour
Non différents dans les deux groupes

Apports protéiques (g/kg/j)
Groupe CNO (1,5) > régime standard (1,2)

dans le groupe CNO :

PUSH score ↓ à 12 semaines

Réduction de la surface de la plaie
Significativement ↑ à 8 et 12 semaines

Agression et vieillissement

- Multitraumatisés / contrôles et âgés / jeunes

NEAA	Trauma patients		Control subjects	
	Geriatric (GT) (n = 9)	Young (YT) (n = 13)	Geriatric (GN) (n = 8)	Young (YN) (n = 10)
	<i>μmol/L</i>			
Alanine	254 ± 23 ^a	264 ± 37 ^b	364 ± 24 ^a	370 ± 31 ^b
Glycine	161 ± 31 ^c	173 ± 20 ^d	242 ± 11 ^c	267 ± 26 ^d
Serine	77 ± 4 ^c	93 ± 7	93 ± 4 ^c	105 ± 5
Glutamine	427 ± 25 ^c	401 ± 33 ^d	532 ± 42 ^c	551 ± 30 ^d
Proline	112 ± 16	151 ± 17 ^c	129 ± 12 ^b	218 ± 22 ^{cb}
Arginine	53 ± 8 ^{dc}	85 ± 10 ^c	87 ± 7 ^d	72 ± 7
Histidine	64 ± 5	71 ± 6 ^c	66 ± 6 ^f	99 ± 11 ^{cf}
Taurine	30 ± 5 ^c	33 ± 5 ^g	46 ± 3 ^{ch}	81 ± 7 ^{gh}
Glutamic	50 ± 9	40 ± 6	52 ± 9	36 ± 5
Tyrosine	66 ± 8	63 ± 5	57 ± 4	56 ± 4
Ornithine	78 ± 11 ^c	51 ± 5 ^{cf}	55 ± 5	70 ± 6 ^f
Citrulline	26 ± 2 ^c	18 ± 2 ^{cb}	31 ± 1	34 ± 2 ^g
Asparagine	42 ± 7	44 ± 5	50 ± 7	47 ± 4
Cystine	108 ± 6 ^c	100 ± 9	47 ± 18 ^{cf}	100 ± 7 ^f

Agression et vieillissement

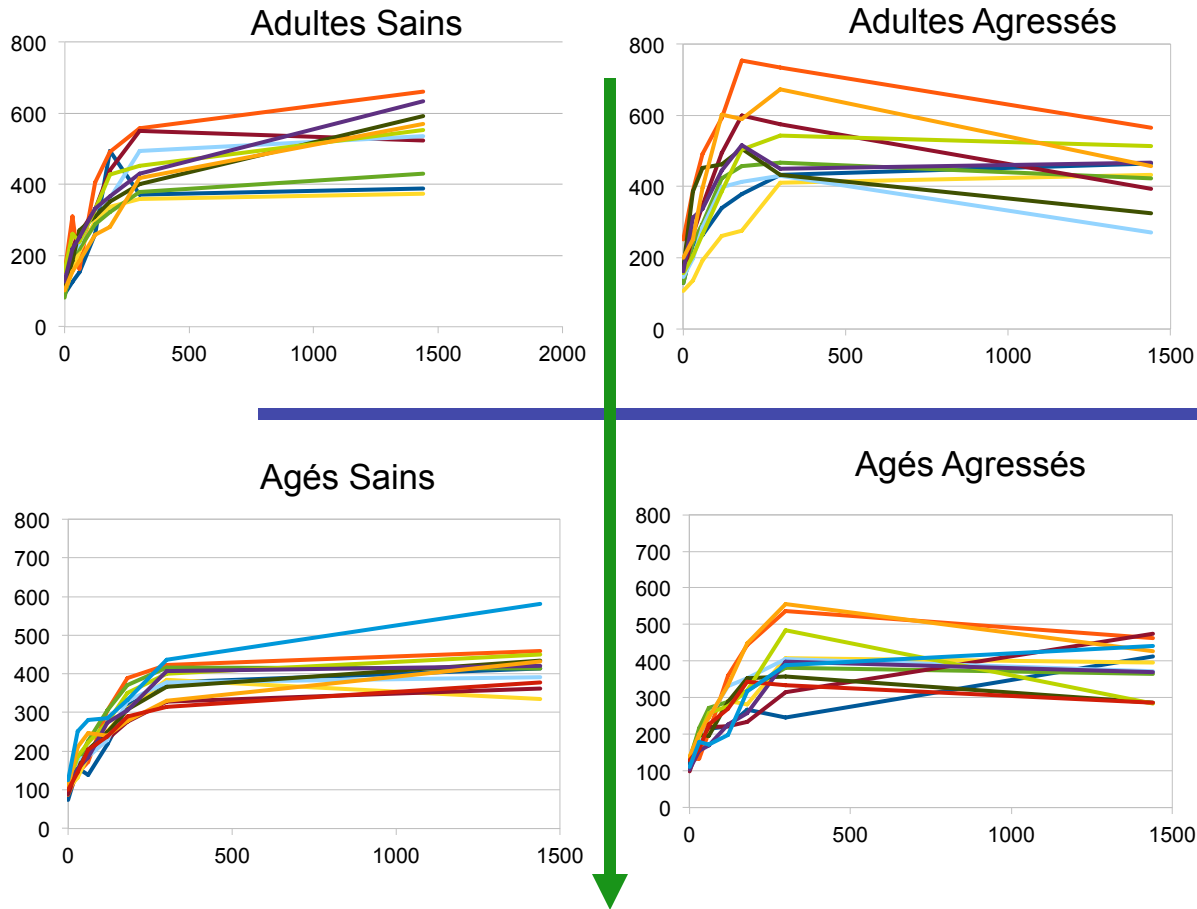
- [Article chinois](#)
- [Cai GL.](#) [Influence of glutamine and growth hormone intensified nutrition support on immunomodulation in critically ill elderly patients].
Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2006 Oct;18(10):595-8
- 90 patients âgés en réanimation
- Nutrition standard, GLN ou GLN + GH
- Pas d'effet de la GLN seule
 - sur Alb, ttt, IgG, CD14 HLA-DR, CRP
- Pas d'effet sur durée de ventilation mécanique, survie à 28 jours pour aucun des groupes.

Pharmaconutrition et sujet âgé chirurgie carcinologique digestive

- Patients inclus en moyenne de 60 à 68 ans (± 10 ans)
- Seules 2 études ont pris en compte l'âge des patients
 - 205 malades en bon état nutritionnel, 61 ± 11 ans (18 à 80 ans)
 - 4 groupes NE/NP et standard/immunonutrition en post op
 - Pas d'effet sur infections, mortalité, DMS
 - Analyse post hoc : pas d'effet de l'âge
 - » *Klek Ann Surg 2008*
 - 60 malades cancers de l'estomac
 - Immunonutrition ou formule standard en post op
 - \Downarrow complication cicatrisation de la plaie chirurgicale
 - \Uparrow hydroxyproline sur catheter inséré
 - Pas d'effet de l'âge
 - » *Farreras Clinical Nutrition 2005*

Pharmaconutrition et vieillissement

Modèle animal d'agression : cinétique de l'Arginine



Agression

↓ Arg « pic »

↓ Arg à 24 h

Chez les jeunes et les âgés

Vieillesse → ↓ vitesse d'enrichissement (pente) de l'Arg

En résumé, pour le clinicien...

- Patient âgé sarcopénique, fragile ou dénutri
 - Leucine : effet = 0 sur le long terme chez l'homme
 - Citrulline : effet = ? sur long terme chez l'homme
 - ACO : effet + sur le poids, biologie, appétit
 - Effet additif/ synergique par rapport à régime HEHP / CNO ?
- Patient âgé avec escarre
 - ACO : résultats encourageants
 - CNO + Arg : effet des protéines ou de l'Arg ?
- Patient âgé en chirurgie digestive haute
 - Pas d'argument pour faire ≠ que chez le jeune

Alors... Il faut que
j'attende encore un peu ?

