

ASIRPA

*Analyse Socio-économique de
l'Impact de la Recherche Publique Agricole*

Nutrition des personnes âgées

Mai 2016

JM Chardigny

Etude réalisée dans le cadre de l'évaluation du département *Alimentation Humaine* de l'INRA

Avec l'appui méthodologique de l'équipe ASIRPA



Dans les situations de dénutrition et de fragilité musculaire et osseuse des personnes âgées, les recherches décrites dans ce cas ont fourni de nouvelles stratégies nutritionnelles (produits et environnements innovants) pour prévenir et soigner la dénutrition ainsi que des pathologies physiologiques comme la sarcopénie ou l'ostéoporose. La dénutrition, sarcopénie et ostéoporose sont des phénomènes liés qui contribuent à la fragilité des personnes âgées et représentent un sujet majeur de santé publique, à la fois par son coût économique (environ 10% des dépenses de santé des pays occidentaux) et la préoccupation sociétale que constitue la perte d'autonomie.

CONTEXTE

L'évolution de l'espérance de vie génère une transformation progressive de la population planétaire. Ainsi, la fraction mondiale des 65 ans et plus devrait dépasser 15 % en 2050, soit 1,5 milliards de personnes. La France ne déroge pas à la règle puisque, d'après les projections démographiques nationales publiées par l'Insee en 2010 (Insee Première n°1320), en 2050, un tiers de la population serait âgé de plus de 60 ans.

Or, cet accroissement de la longévité s'accompagne d'une détérioration de l'état de santé général des seniors et d'une recrudescence des maladies chroniques. Parmi les manifestations de la sénescence, la dénutrition représente une proportion variable et non négligeable de la population âgée avec des conséquences délétères sur la qualité de vie et la fin de vie. L'atteinte de l'appareil locomoteur est particulièrement invalidante et accélère considérablement l'entrée dans la dépendance. Elle inclut des perturbations métaboliques conduisant notamment à des altérations de la **masse et des fonctions musculaires squelettiques (sarcopénie) et de la densité et de la microarchitecture osseuse (ostéoporose)**.

La dénutrition

Dans le contexte d'une population vieillissante, la **dénutrition** chez les personnes âgées est devenue une préoccupation majeure de santé publique, en France comme dans la plupart des pays occidentaux (PNNS, 2011). La dénutrition est définie par un état de déficit par rapport aux besoins en énergie, en protéines, ou en n'importe quel autre macro ou micronutriment spécifique (dénutrition exogène) ou peut être due à un hypercatabolisme lié par exemple à une pathologie ou une infection (dénutrition endogène). Sans prise en charge, elle entraîne des changements mesurables des fonctions corporelles et/ou de la composition corporelle associée à une aggravation du pronostic des maladies (diminution de la mobilité, risque accru de chutes ou de fractures, vulnérabilité vis-à-vis des maladies infectieuses).

En France la dénutrition touche 8-16% des personnes âgées (>65ans soit 0.9 à 1.8million de personnes) à domicile, et 46% en institution¹ (EPHAD).

En Europe, des études récentes montrent que 4 à 10% de la population âgée vivant à domicile ont des apports alimentaires insuffisants. La prévalence atteint 25 à 50% pour les sujets âgés fragiles vivant à leur domicile mais nécessitant des soins (Riches & Jeanes, 2014; Torres et al, 2014). Dans les EHPAD (650 000lits en France en 2010), où la population est plus âgée, plus fragile et plus dépendante qu'il y a 15 ans, cette prévalence varie de 20 à 68% (soit 130 000 à 440 000 personnes ; Maître et al, 2014; van Nies et al, 2014; Borgström-Bolmsjö et al, 2015). Finalement, en milieu hospitalier, l'impact de l'état de santé sur la prise alimentaire, associé à la prise de médicaments, à la douleur et au stress psychologique, conduit à une prévalence de la dénutrition de 62 à 86% chez les sujets âgés (Calleja Fernández et al, 2014; Drevet et al, 2014).

L'ostéoporose :

L'**ostéoporose** est définie par une faible masse osseuse accompagnée d'une altération microarchitecturale, conduisant à une fragilité accrue et, par conséquent, à une augmentation du risque fracturaire. Chez la femme caucasienne âgée de 50 ans, le risque cumulé sur les années restant à vivre de développer une fracture atteint 40 % et il est de 13 % chez l'homme (Melton *et al.*, 1992 ; Johnell *et al.*, 1998). Ce chiffre est similaire à celui

¹ Maitre I, Van Wymelbeke V, Amand M et al. Food pickiness in the elderly: Relationship with dependency and malnutrition. Food Qual Pref 2014, 32:145-151.

estimé pour le risque cardiovasculaire et excède même le risque de cancer du sein qui est de 12 % (Kanis *et al.*, 2013). Au-delà de 80 ans, 70% des femmes sont ostéoporotiques et 60 % développeront une ou plusieurs fractures (Melton, 1995). La France recense plus de 3 millions de patients atteints d'ostéoporose. Dans l'Europe des 5 (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume Uni), plus de 12 millions de femmes et 3 millions d'hommes âgés de 50 à 85 ans souffrent d'ostéoporose. Au niveau mondial, il a été estimé en 2000 que l'ostéoporose causait plus de 9 millions de fractures chaque année, soient environ 1000 fractures par heure (Johnell & Kanis, 2006). L'ostéoporose ne bénéficie actuellement d'aucun traitement médicamenteux curatif exempt d'effets secondaires indésirables. Sur le plan préventif, seule une supplémentation associant calcium et vitamine D est pratiquée (non systématique). L'efficacité de cette seule supplémentation est limitée étant donné que l'ostéoporose est une pathologie multi-factorielle.

La sarcopénie :

Le vieillissement est également caractérisé par une modification de la composition corporelle et notamment une diminution de la masse musculaire squelettique. Ce dernier phénomène, que l'on nomme **sarcopénie**, associe un déclin de la masse et des fonctions musculaires squelettiques avec l'âge (Walrand *et al.*, 2011), chez l'homme comme chez la femme. En France, l'étude d'une cohorte de 1458 **femmes de plus 70 ans entre 2009 et 2015 (Dupuy *et al.*, 2015²)**, observait **9,5% de femmes atteintes de sarcopénie** (entre 5 et 70% selon diverses études internationales, selon le degré de sévérité, le sexe et l'âge des individus considérés) (voir tableau 1). Ainsi, 550 000 femmes françaises seraient atteintes de sarcopénie (10% des femmes françaises de plus de 70 ans).

Tableau 1 : Etudes de la prévalence de la sarcopénie dans différentes cohortes dans le monde

Large-scale studies into the prevalence of sarcopenia

Cohort (country)	n (% female)	Age	Sarcopenia definition (assessment method)	Sarcopenia prevalence	Reference
CHS (USA)	5036 (56.4%)	>65 years	Categories of skeletal mass index, defined as muscle mass normalized for height (BIA)	Moderate sarcopenia, m: 70.7%, f: 41.9%; severe sarcopenia, m: 17.1%, f: 10.7%	[35]
EPIDOS (France)	1458 (100%)	All >70 years; mean 80.3 ± 3.8 years	Appendicular skeletal muscle mass <2 SD below the mean of a young female reference group (DEXA)	9.5%	[36]
InCHIANTI (Italy)	1030 (54.5)	Range 20–102	Calf muscle cross sectional area more than 2 SD below population mean (CT scan)	m: 20% at 65 years, 70% at 85 years f: 5% at 65 years, 15% at 85 years	[37]
NHANES III (USA)	14818	>18 years; 30% >60 years	Skeletal mass index was defined as muscle mass/body mass x 100; sarcopenia class I defined as skeletal muscle mass 1–2 SD, sarcopenia class II defined as skeletal muscle mass >2 SD from the mean of young subjects (BIA)	In subjects aged >60 years: sarcopenia class I, m: 45%, f: 59%; sarcopenia class II: m: 7%, f: 10%	[21]
NMEHS (USA)	808 (47.3%)	m: 73.6 ± 5.8 years; f: 73.7 ± 6.1 years	Appendicular skeletal muscle mass <2 SD below the mean of a young reference population (substudy of DEXA)	<70 years, m: 13.5–16.9%, f: 23.1–24.1%; 70–74 years, m: 18.3–19.8%, f: 33.3–35.1%; 75–80 years, m: 26.7–36.4%, f: 35.3–35.9%; >80 years, m: 52.6–57.6%, f: 43.2–60.0%	[19]

BIA bioelectrical impedance assessment, CHS Cardiovascular Health Study, CT computed tomography, DEXA dual-energy X-ray absorptiometry, EPIDOS European Patient Information and Documentation Systems, NHANES National Health and Nutrition Examination Survey, NMEHS New Mexico Elder Health Study, SD standard deviation

La perte progressive de la masse musculaire avec l'âge peut atteindre de 1 à 3%/an entre 30 et 80 ans. Cette perte musculaire participe à la perte d'autonomie et donc au risque de chute. La perte de la masse musculaire avec l'âge résulte d'une perte protéique nette en particulier en phase postprandiale (Guillet and Boirie, 2005; Walrand and Boirie, 2005; Walrand *et al.*, 2011), du fait d'une résistance à la stimulation de la synthèse protéique musculaire par la prise du repas. Il n'existe aujourd'hui aucune solution médicamenteuse/curative contre la sarcopénie.

² Searching for a relevant definition of sarcopenia: results from the cross-sectional EPIDOS study. Dupuy C, Lauwers-Cances V, Guyonnet S, Gentil C, Abellan Van Kan G, Beauchet O, Schott AM, Vellas B, Rolland Y. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Jun;6(2):144-54.

Les coûts de santé publique associés à ces pathologies :

Dénutrition : Les coûts annuels globaux de la **dénutrition** sont rarement évalués. Ils étaient estimés à 18,5 Mds\$ (13,6 Mds€) en 2000 aux USA et 7,3 Mds£ (8 Mds€) en 2003 au Royaume Uni (soit environ 10% des dépenses de santé du Royaume-Uni). La moitié des coûts attribuables à la dénutrition chez les plus de 65 ans venaient des longs séjours à l'hôpital et en EHPAD³.

Ostéoporose : Bien que d'estimation relativement imprécise, à l'échelon national, les coûts engendrés par la fracture de l'extrémité supérieure de la hanche atteindraient 560 M€⁴. A l'échelle de l'Europe le coût des fractures ostéoporotiques atteignait 36 Mds€ en 2006 (Kanis et al., 2013). Ce coût est supérieur à celui engendré par tous les types de cancer, à l'exception du cancer des poumons (Johnell & Kanis, 2006 ; Ström et al., 2011). Au niveau européen, une étude conduite en 2010 évalue les coûts directs de l'ostéoporose à 29 Mds€ dans 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume uni) et à plus de 38,7Mds€ dans l'Europe des 27 (Kanis et al., 2013).

Sarcopénie : Même si aucun chiffre n'existe en Europe, le coût du syndrome sarcopénique pour le système de santé américain a été estimé à 4 MdsUSD par an (Janssen 2004).

INPUTS ET SITUATION PRODUCTIVE

Les premières recherches de l'INRA sur la nutrition de la personne âgée datent du début des années 2000, dans les unités du département AlimH maintenant regroupées à Dijon (unité mixte INRA-CNRS : CSGA, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation) et à Clermont (unité mixte INRA-Université Clermont 1 : UNH, Unité de Nutrition Humaine) dans le cadre des « opérations structurantes ».

Les compétences de l'INRA se déclinent particulièrement dans les **disciplines** suivantes: nutrition, métabolisme protéique, analyses des comportements des consommateurs, analyses sensorielles, ostéoporose, sarcopénie, santé ostéo-articulaire.

La mobilisation de plusieurs plateformes de l'INRA a été déterminante dans les recherches menées sur la dénutrition, la perte osseuse et musculaire:

- La plateforme IBISA d'Exploration du Métabolisme intégrée dans l'infrastructure nationale MetaboHub (Programme d'Investissement d'Avenir). Cette plateforme dispose notamment d'une dizaine d'équipements de spectrométrie de masse couplés à des techniques de chromatographie liquide et gazeuse,
- L'animalerie expérimentale nutrition de l'UMR UNH disposant des équipements pour l'hébergement et la chirurgie sur rongeurs et miniporcs,
- Le Centre de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH) Auvergne, Groupe d'Intérêt Public réunissant les unités de recherche de 8 organismes dont l'INRA, l'INSERM et le Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand. Le CRNH dispose de plusieurs lits médicalisés et du personnel technique, médical et paramédical dédié aux études cliniques chez des sujets sains ou atteints de maladies chroniques,
- La plateforme Chemosens de l'UMR CSGA (chimie analytique, analyse sensorielle, sensométrie) disposant de l'ensemble des outils de mesure des préférences alimentaires.

³ Arvanitakis M, Beck A, Coppens P et al. Nutrition in care homes and home care: how to implement adequate strategies (report of the Brussels Forum (22-23 November 2007)). Clin Nutr 2008;27:481-488.

Pritchard C, Duffy S, Edington J et al. Enteral nutrition and oral nutrition supplements: a review of the economics literature. J Parenter Enteral Nutr 2006;30:52-59.

Volkert D, Berner YN, Cederholm T et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. Clin Nutr 2006;25:330-360.

⁴ Rapport sur l'ostéoporose dans la CE, 1999

Comportement alimentaire et dénutrition

L'unité CSGA en lien avec le Centre Hospitalier Universitaire de Dijon est impliquée dans les recherches concernant le volet comportement alimentaire.

Le **projet européen FP6 Healthsens** (2000-03) a orienté les recherches ultérieures et initié un continuum d'apprentissage avec les projets ANR Aupalesens, Renessens et Alimasens. Healthsens a permis le développement d'outils, le test de stratégies et la compréhension de l'évolution des préférences avec l'âge. Ainsi, le FP6 Healthsens a conclu que :

- les études ne devaient pas être restreintes aux personnes âgées vivant à domicile et en bonne santé car leurs préférences alimentaires sont proches de celles des jeunes,
- les stratégies de renforcement de la flaveur (augmentation de la concentration des composés de la flaveur dans les aliments destinés aux personnes âgées) pour compenser le déclin olfactif lié à l'âge et « ré-agrumenter » le plaisir à manger doivent être abandonnées car elles sont inefficaces.

Le **projet ANR Aupalesens (2010-2014)** avait pour objectif de tester l'efficacité de stratégies « sensorielles » pour prévenir et lutter contre la dénutrition chez les seniors. L'INRA était impliqué dans toutes les tâches et sans être coordinateur officiel a participé à la coordination du projet. Une chercheuse INRA était responsable du Working Package 3 'Perception of the meals by "meal-dependent" elderly people' et en particulier de la mise en place et réalisation d'une expérimentation permettant de répondre à la question suivante : « How can "meal-dependent" elderly people be "re-involved" in delivered meals? ». L'INRA était également responsable du volet 'mesures des capacités sensorielles' utilisées dans l'enquête (WP1). Les **partenaires du projet Aupalesens étaient**: INRA, CHU Dijon, ESA Angers, CHU Angers, Univ F Rabelais Tours, ONIRIS, Les Repas Santé, Livrac, Lactalis, D'Aucy, Entremont Alliance, Frutarom.

Pour ce travail, dans le cadre de l'ANR Aupalesens, des outils et stratégies ont été développés afin de tester **l'appétence** et le plaisir des repas pour les seniors dépendants :

- Amélioration de la qualité organoleptique des aliments consommés en respectant les attentes des personnes âgées (la texture et la flaveur des aliments ont été améliorées en s'appuyant sur les retours des consommateurs âgés),
- Introduction de la variété sensorielle : mettre deux légumes (au lieu d'un seul) dans l'assiette, jouer sur le parfum ou la texture des produits,
- Réappropriation des repas par les résidents de maisons de retraite en leur offrant de le personnaliser avec une panoplie de condiments et sauces.

Le projet ANR Aupalesens a notamment procédé par

- **la définition de protocoles de mesure des liens entre facteurs sensoriels, psychologiques et sociologiques, comportement alimentaire et statut nutritionnel du senior.** Ce travail repose sur une enquête pluridisciplinaire menée auprès de 559 français de plus de 65 ans présentant différents degrés de dépendance (personnes autonomes vivant à domicile ; personnes bénéficiant d'une aide à domicile ; personnes vivant en institution).
- **l'évaluation de l'impact de leviers sensoriels sur la satisfaction et sur la prise alimentaire** au cours d'un repas. Pour ce travail, l'INRA a réalisé près de 500 repas expérimentaux au sein de différentes institutions afin de mesurer les quantités ingérées par les résidents en fonction des stratégies sensorielles proposées. Ces études ont permis d'identifier les leviers sensoriels permettant d'augmenter la prise alimentaire (les quantités consommées). Cette expérimentation de terrain a permis de « valider un concept en environnement réel » (correspondant à un niveau 6 dans l'échelle de Technology Readiness Level). Ainsi il a été observé que la présentation de deux légumes au lieu d'un seul augmente la quantité de viande consommée.

Les recherches partenariales concernant la perte de masse osseuse et musculaire se sont déroulées au sein de l'UNH.

Sarcopénie :

L'effet anabolisant de la citrulline

Concernant la perte musculaire, l'Unité de Nutrition Humaine de l'INRA de Clermont-Ferrand a été sollicitée en 2004 par l'Université Paris Descartes. L'université Paris-Descartes avait mis en évidence l'effet anabolique de l'acide aminé citrulline⁵ dès 1998. En collaboration avec l'UNH (Equipe Nutrition, Métabolisme et Masse Musculaire), un protocole expérimental a été défini pour étudier, sur un modèle rat âgé, les effets du vieillissement et d'une complémentation en citrulline sur la composition corporelle (masse grasse et maigre). Une seconde expérimentation sur un modèle rat âgé sarcopénique, a permis de comprendre le rôle de la citrulline dans l'évolution du contenu protéique et de la force musculaire. Les deux équipes ont apporté des expertises complémentaires : l'équipe de l'université Paris Descartes sur le contenu protéique, les chercheurs de l'UNH sur la synthèse protéique musculaire et le métabolisme protéique en général⁶. L'UNH maîtrisait par ailleurs l'utilisation de modèles animaux (rats âgés sarcopéniques), de techniques et connaissances spécifiques (mesure du métabolisme protéique musculaire par l'utilisation d'isotopes stables) et disposait des infrastructures nécessaires (l'animalerie expérimentale). L'UNH a également réalisé des expérimentations chez l'Homme, c'est-à-dire chez des sujets âgés sains, en lien avec l'Université Descartes, afin de valider l'effet de la citrulline.

Les propriétés de l'ingrédient Prolacta

L'ingrédient Prolacta[®] développé par Lactalis, est issu des procédés développés, articulés et ajustés de manière originale par l'UMR STLO de l'INRA de Rennes (microfiltration et ultrafiltration). Prolacta est fabriqué après microfiltration du lait écrémé puis ultrafiltration à froid afin de ne pas dénaturer les protéines et séchage afin de produire une poudre. Le procédé Prolacta[®] a été breveté par Lactalis en 2000 et la marque Prolacta[®] déposée en 2003. Prolacta[®] est un concentré de protéines sériques issues du lait dont le taux protéique avoisine 90%. L'ingrédient Prolacta[®] a été fourni par Lactalis à l'unité UNH (Equipe Nutrition, Métabolisme et Masse Musculaire) afin d'en valider les propriétés nutritionnelles. Lactalis a financé une thèse CIFRE entre 2006 et 2009 (C. Gryson). Dès 2004, l'UNH a réalisé des expérimentations sur modèle rat âgé et des études cliniques (sujet âgé) au sein de la plateforme du CRNH Auvergne, afin d'étudier l'effet de protéines de lactosérum sur l'anabolisme, la force et la fatigue musculaire. L'effet chez l'homme âgé d'hydrolysats de protéines versus la même protéine entière a été investigué grâce à une collaboration avec une unité de recherche australienne (Université de Melbourne).

Ostéoporose :

En ce qui concerne la thématique relative à la santé osseuse, l'équipe Alimentation Squelette et Métabolisme de l'Unité de Nutrition Humaine a développé des recherches sur ressources propres qui ont débouché sur la découverte du potentiel ostéoprotecteur de l'oleuropéine, un polyphénol spécifique des produits de l'olivier. Le modèle animal initialement utilisé est la ratte ovariectomisée, modèle expérimental d'ostéoporose reconnu et maîtrisé par l'équipe. L'UNH disposait par ailleurs, de techniques et connaissances spécifiques (mesure du métabolisme osseux, diagnostic d'ostéopénie⁷, ainsi que des infrastructures nécessaires (l'animalerie expérimentale). Un scientifique de l'Université d'Athènes a fourni l'oleuropéine à

⁵ De Bandt JP & Cynober LA (1998) Amino acids with anabolic properties. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1, 263-27

⁶ <http://www.citrage.com/synthese-scientifique>

⁷ microCT (Microtomographie à rayons X) pour l'architecture osseuse, DEXA (absorption biotonique à rayons X) pour la densité minérale osseuse, biochimie, biologie cellulaire et moléculaire, études cliniques)

l'INRA. L'INRA a alors étudié le potentiel ostéo-protecteur de l'huile d'olive et de son principal constituant polyphénolique (l'oleuropéine). Ce travail a ensuite été complété par une étude dose-réponse de l'efficacité de ce composé, ainsi que par l'investigation de l'effet biologique des olives et des co-produits de fabrication de l'huile d'olive, toujours sur la cible osseuse.

OUTPUTS DES RECHERCHES

Les connaissances actionnables et solutions technologiques qui correspondent aux outputs des recherches décrites plus haut s'appuient sur des résultats scientifiques publiés par des chercheurs INRA et leurs partenaires, dans de nombreuses revues internationales.

Des connaissances actionnables pour lutter contre la dénutrition :

- **Des indicateurs de comportement alimentaire**

Spécifiquement, le programme Aupalesens a permis de **mesurer l'impact de facteurs sensoriels, psychologiques et sociologiques sur le comportement alimentaire et le statut nutritionnel du senior**. Aupalesens a en particulier mis en évidence que la satisfaction associée aux repas diminue avec la perte d'autonomie et que les stratégies nutritionnelles actuelles (conseils nutritionnels, utilisation de compléments nutritionnels) restent souvent insuffisantes⁸. L'impact de facteurs sensoriels sur le comportement alimentaire a été évalué en mesurant deux indicateurs :

- La prise alimentaire ou quantités consommées (pesées des assiettes avant et après consommation)
- Le plaisir alimentaire en utilisant une échelle qui va de « je n'ai pas du tout aimé ce repas » à « j'ai beaucoup aimé ce repas ».

Bien qu'utilisés aujourd'hui seulement par la recherche (et contribuant à la définition de la dénutrition dans le réseau européen en cours de développement), ces indicateurs sont simples d'utilisation et contribuent à faire prendre conscience aux parties prenantes de la faisabilité d'évaluer la dénutrition en dehors de projets de recherche. Des recommandations d'actions sur la qualité sensorielle et le rite du repas ont été proposées.

- **Deux leviers pour améliorer l'appétence et le plaisir associés aux repas pour les seniors dépendants ont été identifiés suite à Aupalesens**

Ces leviers sont la qualité sensorielle des aliments proposés aux seniors (contenu de l'assiette) et le contexte du repas (réappropriation du repas). Face à l'enjeu considérable que représente la dénutrition chez les seniors en matière de qualité de vie et de santé publique, le projet AUPALESENS a démontré l'efficacité de stratégies contribuant ainsi au « bien-vieillir » de nos aînés.

Les résultats de l'ANR Aupalesens sur les comportements alimentaires ont notamment donné lieu aux publications suivantes :

Maître I, Van Wymelbeke V, Amand M, Vigneau E, Issanchou S, Sulmont-Rossé C. Food pickiness in the elderly: Relationship with dependency and malnutrition. *Food Qual Pref* 2014, 32:145-151.

Divert C, Laghmaoui R, Crema C, Van Wymelbeke V, Sulmont-Rossé C. Improving meal context in nursing homes: impact of four strategies on food intake and meal pleasure. *Appetite*, 2014;84:139-147.

Des solutions technologiques pour la formulation d'aliments fonctionnels contre la sarcopénie

⁸ Combattre la dénutrition des seniors. Catherine Ducruet. Les Echos. Le 28/06/2012. http://www.lesechos.fr/28/06/2012/LesEchos/21215-036-ECH_combattre-la-denutrition-des-seniors.htm#HB1SZX7MECpJpxaQ.99

- **La Citrulline, principe actif efficace contre la sarcopénie**

Les travaux de l'INRA chez le rat âgé dénutri, en collaboration avec l'Université Paris Descartes, ont permis en particulier de montrer qu'un apport oral de citrulline permet d'augmenter de plus de 20 % le contenu protéique musculaire et de plus de 90 % le taux de synthèse protéique musculaire. Sur ce même modèle, une complémentation orale en citrulline permet d'augmenter la force musculaire de 37 %.

Le principe actif L-citrulline a fait l'objet de brevets co-déposés par l'université Paris Descartes et l'INRA (10%) :

C. Moinard, M. Jourdan, S. Walrand, L. Cynober. «Utilisation de la citrulline au cours des altérations de la synthèse protéique musculaire». Déposé le 17/10/2006 sous le n°FR 06/09077.

C. Moinard, S. Walrand, Y. Boirie, L. Cynober. « Utilisation de la citrulline pour le traitement des pathologies liées à une augmentation de la carbonylation des protéines ». Déposé le 22/03/2007 sous le n°FR 07/02090.

Ce principe actif est à la base de 2 produits commercialisés par une start-up Citrage créée par les chercheurs de l'Université Paris Descartes : Myocit (complément alimentaire, adapté à la prévention de la sarcopénie) et Proteocit (ADDFMS : Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales, destinés à des usages curatifs).

Publications sur le principe actif de la citrulline :

Moinard C, Maccario J, Walrand S, Lasserre V, Marc J, Boirie Y, Cynober L. Arginine behaviour after arginine or citrulline administration in older subjects. *Br J Nutr.* 2016 Feb;115(3):399-404.

Le Plénier S, Walrand S, Noirt R, Cynober L, Moinard C. Effects of leucine and citrulline versus non-essential amino acids on muscle protein synthesis in fasted rat: a common activation pathway? *Amino Acids.* 2012 Sep;43(3):1171-8. Epub 2011 Dec 13.

Oowska S, Duchemann T, Walrand S, Paillard A, Boirie Y, Cynober L, Moinard C. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 291(3):E582-6. Epub 2006 Apr 11.

- **Prolacta[®], ingrédient laitier efficace contre la sarcopénie**

L'UNH a montré que toutes les protéines alimentaires ne sont pas équivalentes en ce qui concerne leur effet non seulement sur le métabolisme protéique musculaire, mais également sur la fonction musculaire (capacité contractile, force et fatigue). Ainsi, l'utilisation d'une protéine laitière à digestion, absorption et assimilation rapides (protéines de lactosérum) est plus efficace pour activer le taux de synthèse des protéines musculaires au cours de la phase postprandiale chez l'individu âgé, et ainsi améliorer la force musculaire et diminuer la fatigue. L'intérêt du profil protéique de l'ingrédient laitier Prolacta[®] pour prévenir la sarcopénie a donc été validé. L'efficacité de Prolacta pour prévenir la dénutrition est en cours d'étude à l'UNH dans le cadre de l'ANR Presage (un produit hospitalier –ADDFMS- est envisagé pour commercialisation courant 2016).

Publications sur Prolacta[®] et la perte musculaire :

Walrand S, Zangarelli A, Guillet C, Salles J, Soulier K, Giraudet C, Patrac V, Boirie Y. Effect of fast dietary proteins on muscle protein synthesis rate and muscle strength in ad libitum-fed and energy-restricted old rats. *Br J Nutr.* 2011 Dec;106(11):1683-90.

Co-publications INRA-Lactalis :

Walrand S, Gryson C, Salles J, Giraudet C, Migné C, Bonhomme C, Le Ruyet P, Boirie Y. Fast-digestive protein supplement for ten days overcomes muscle anabolic resistance in healthy elderly men. *Clin Nutr.* 2015 May 8. pii: S0261-5614(15)00130-2.

Gryson C, Ratel S, Rance M, Penando S, Bonhomme C, Le Ruyet P, Duclos M, Boirie Y, Walrand S. Four-month course of soluble milk proteins interacts with exercise to improve muscle strength and delay fatigue in elderly participants. *J Am Med Dir Assoc.* 2014 Dec;15(12):958.e1-9.

Gryson C, Walrand S, Giraudet C, Rousset P, Migné C, Bonhomme C, Le Ruyet P, Boirie Y. "Fast proteins" with a unique essential amino acid content as an optimal nutrition in the elderly: growing evidence. *Clin Nutr* 2014 Aug; 33(4):642-8. (Copublication avec Lactalis)

Publication générale sur la sarcopénie:

Tardif N, Salles J, Guillet C, Gadéa E, Boirie Y, Walrand S. Obésité sarcopénique et altérations du métabolisme protéique musculaire. *Nutrition clinique et métabolisme* 25 (2011) 138–151. (Journal de la Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale).

Des solutions technologiques pour la formulation d'aliments fonctionnels contre l'ostéoporose

- **L'oleuropéine, polyphénol biodisponible efficace contre l'ostéoporose :**

La mise en évidence de l'efficacité du polyphénol oleuropéine issu de l'olivier pour limiter les pertes osseuses et prévenir l'ostéoporose a fait l'objet d'un dépôt de brevet et de savoir-faire par l'INRA. Brevet P954PCT portant sur une formulation nutritionnelle ou thérapeutique contenant le composé oleuropéine ou l'un de ses dérivés (Coxam V, Skaltsounis A, Puel C & Mazur A (2003)).

Publications sur l'oleuropéine et la perte osseuse :

Puel C, Quintin A, Agalias A, Mathey J, Obled C, Mazur A, Davicco Mj, Lebecque P, Skaltsounis L & Coxam V (2004). Olive oil and its main phenolic micronutrient (oleuropein) prevent inflammation-induced bone loss in the ovariectomised rat. *Br J Nutr*, 92, 119-127.

Puel C, Mardon J, Agalias A, Davicco M, Lebecque P, Mazur A, Horcajada M, Skaltsounis A & Coxam V (2008). Major phenolic compounds in olive oil modulate bone loss in an ovariectomy/inflammation experimental model. *J Agri Food Chem*, 56, 9417-9422.

Puel C, Mathey J, Agalias A, Kati-Coulibaly S, Mardon J, Obled C, Davicco M, Lebecque P, Horcajada M, Skaltsounis A & Coxam V (2006). dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clin Nutr*, 25, 859-868.

Cette dernière publication scientifique a permis une diffusion large des résultats de recherches auprès de praticiens (500 abonnés papier, 100 abonnés électroniques et 60 000 consultations d'articles année).

- **La start-up Bioactor :**

Le brevet oleuropéine est à la base de la création de la start-up Bioactor en 2005, grâce à une licence exclusive mondiale octroyée par l'INRA sur le brevet, qui sera à l'origine du produit Bonolive.

CIRCULATION DES CONNAISSANCES ET INTERMEDIAIRES

Les acteurs impliqués dans la diffusion des outputs liés à la lutte contre la dénutrition

Les initiatives suivantes ont permis de diffuser les résultats de recherche de l'INRA, notamment ceux issus du projet Aupalesens :

- Organisation du CIAG (Carrefour de l'Innovation AGronomique⁹), en partenariat avec le Pôle de Compétitivité Vitagora® Alimentation des seniors. Le public du CIAG est principalement composé de professionnels des IAA et de la restauration, professionnels de santé mais aussi étudiants et enseignants des filières concernées. Un volume de la revue Innovations Agronomiques a été publié suite au colloque, rassemblant l'ensemble des articles présentés.
- Organisation du colloque "L'alimentation des seniors et le bien vieillir"¹⁰, Novembre 2013. 23 participants sur 90 étaient des industriels.
- Création d'un site web destiné au grand public : <http://www2.dijon.inra.fr/senior-et-sens/index.php>

Vers le Grand Public :

- Participation à des conférences grands publics sur la dénutrition des personnes âgées (intervention à l'exposition Universelle de Milan en été 2015, conférence grand public à Caen à l'automne 2015 dans le cadre de la semaine Bleue, ou aux salons Seniors à Dijon en 2014 et 2015) ou à des conférences à destination de parties prenantes précis (intervention au forum de la restauration collective publique en juillet 2014 à Millau, ou auprès de la fondation Alzheimer en 2015).

- L'INRA a organisé une conférence de presse et réalisé un dossier de presse (23 septembre 2014)¹¹.
- De nombreux articles¹² ont été publiés dans la presse papier et numérique grand public. Les retombées presse de la conférence de presse et du colloque de restitution du projet Aupalesens ont été comptées:
 - 31 occurrences dans la Presse Quotidienne Régionale
 - 3 Presse nationale
 - 8 TV
 - 4 Radios
 - 3 dans la presse internationale (B-CH-CND)

Parmi ces articles :

- Le Bien Public (2012). Lutter contre la dénutrition, édition du 20 février 2012.
- Les Echos (2012). Combattre la dénutrition des seniors, édition du 28 juin 2012.
- Dépêche AFP (2012). Cuisiner sans dépendance, la meilleure façon de bien vieillir, édition 28 juin 2012.
- Le Républicain Lorrain (2014). Bien se nourrir pour bien vieillir, édition du 22 octobre 2014.
- Internet, IDERCO (2014). Des propositions simples pour lutter contre la dénutrition des personnes âgées, publié le 29 septembre 2014. <https://iderco.wordpress.com/2014/09/29/des-propositions-simples-pour-lutter-contre-la-denutrition-des-personnes-agees/>
- Internet, Le Figaro (2014). La santé des seniors passe par leur assiette, publié le 30 septembre 2014, <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/09/30/22843-sante-seniors-passe-par-leur-assiette>
- Internet, La Parisienne (2015). Séniors : l'alimentation mixée, un enjeu d'avenir contre la dénutrition, publié le 16 janvier 2015. <http://www.leparisien.fr/laparisienne/sante/seniors-l-alimentation-mixee-un-enjeu-d-avenir-contre-la-denutrition-16-01-2015-4452331.php>
- Internet, Le Quotidien (2015). Dénutrition chez les seniors : des repas mixés avec du goût. <http://www.lequotidien.lu/denutrition-chez-les-seniors-des-repas-mixes-avec-du-gout/>
- Internet, Le Télégramme (2015). La fin des «bouillies» seniors, publié le 21 janvier 2013.

⁹ <http://www6.inra.fr/ciag/Colloques-Alimentation/Bien-vieillir>

¹⁰ <http://www6.inra.fr/ciag/Revue/Volumes-publies-en-2013/Volume-33-Decembre-2013>

¹¹ <http://presse.inra.fr/Ressources/Communiques-de-presse/Les-chercheurs-se-mettent-a-la-table-des-seniors>

¹² <http://www2.dijon.inra.fr/aupalesens/compress.php>

Vers les professionnels et futurs professionnels :

- Organisation d'une conférence finale de restitution des résultats, en français, largement ouverte aux EHPAD, gériatres, services d'aide à la personne, Industries Agro-Alimentaires. Un DVD et une plaquette des résultats marquant de cette conférence ont été diffusés gratuitement à toutes les parties prenantes intéressées (à ce jour environ 200).
- Internet, Sciences et Avenir (2014). Des chercheurs misent sur l'alimentation pour améliorer la santé des seniors, publié le 30 septembre 2014. <http://www.sciencesetavenir.fr/sciences/20140930.AFP7176/des-chercheurs-misent-sur-l-alimentation-pour-ameliorer-la-sante-des-seniors.html>
- Les Marchés (2012). Dénutrition : la recherche au chevet des seniors, édition 22 mars 2012.
- Presse écrite, Nutriform (2010). A l'écoute des âges, n°44.
- Vitaneews N38, juin 2011 : le Défi du bien Vieillir
- Nutrition Infos, Aupalesens : le plaisir contre la dénutrition, avril 2015
- Vieillesse de la population : Quelles solutions pour le maintien à domicile en 2016 ? Comment impulser la prévention par l'alimentation ? Saveurs et Vie Paris 24/03/2016 De l'indépendance à la dépendance, comment évoluent les besoins nutritionnels du senior ? Avignon Quels aliments pour quels seniors ? 7/04/2016

Les chercheurs de l'INRA ont dispensé des formations pour diffuser leurs connaissances sur la dénutrition. En particulier en formation initiale devant des étudiants-ingénieurs (en Master Nutrition Santé à AgroParisTech et Vieillesse à Dijon ; en partenariat avec l'Ifross de l'Université Lyon 3; dans le cadre du DIU de Nutrition des personnes âgées à Paris), des élèves infirmiers de l'école des Cadres de Santé à Sens (2h/an, 20 étudiants depuis 2011), et en formation continue organisée par le Centre Régional d'Innovation et de Transfert de Technologies de Dijon (CRITT) devant des industriels agro-alimentaires (3h/an, 5 à 10 participants, depuis 2012).

Le pôle de compétitivité Vitagora a largement diffusé les messages de l'INRA auprès de ses adhérents :

Le pôle de compétitivité Vitagora compte 180 adhérents, à qui sont diffusés les résultats de recherche de l'INRA. Vitagora a également organisé le Vitagora Café en 2014 sur le thème « Gérontofoods », au cours duquel des chercheurs INRA sont intervenus.

Les acteurs impliqués dans la diffusion des outputs liés à la lutte contre la sarcopénie

La start-up Citrage a développé deux produits sur la base du brevet citrulline :

La start-up Citrage, créée en 2009 par les chercheurs de l'équipe de l'Université Paris Descartes, a négocié une licence d'exploitation sur les brevets citrulline. Citrage a réalisé une première levée de fonds en 2009 et après avoir été hébergée dans l'incubateur d'entreprises Paris Biotech Santé de 2009 à 2011, elle est actuellement en hôtel d'entreprises. Durant ces phases de développement, le rôle d'intermédiaire de Citrage a inclus la conception de compléments alimentaires : définition de la dose de citrulline de chacun des produits, de son statut, de son nom, l'élaboration des packagings primaire et secondaire, la notification de mise sur le marché, la conception de tous les supports de communication et commercialisation, le référencement auprès des grossistes...

Lactalis a formulé des préparations commerciales à base de Prolacta :

Plusieurs initiatives de Lactalis ont facilité le succès commercial de Prolacta : une prise de risque industriel importante avec des investissements lourds (création d'un atelier dédié au procédé Prolacta), la création d'une force de vente dédiée à Prolacta, la création et formation d'une équipe R&D dédiée, le financement d'études cliniques sur l'intérêt nutritionnel.

Les acteurs impliqués dans la diffusion des outputs liés à la lutte contre l'ostéoporose

L'INRA et les partenaires du projet ERA-SME ont activement participé au développement de la start-up Bioactor et de son produit Bonolive

Exploitant la licence exclusive sur le brevet oleuropéine déposé par l'INRA, la start-up Bioactor a développé le produit Bonolive. Le développement de l'entreprise repose aussi sur le développement de sa gamme Scordiant et Naxus¹³).

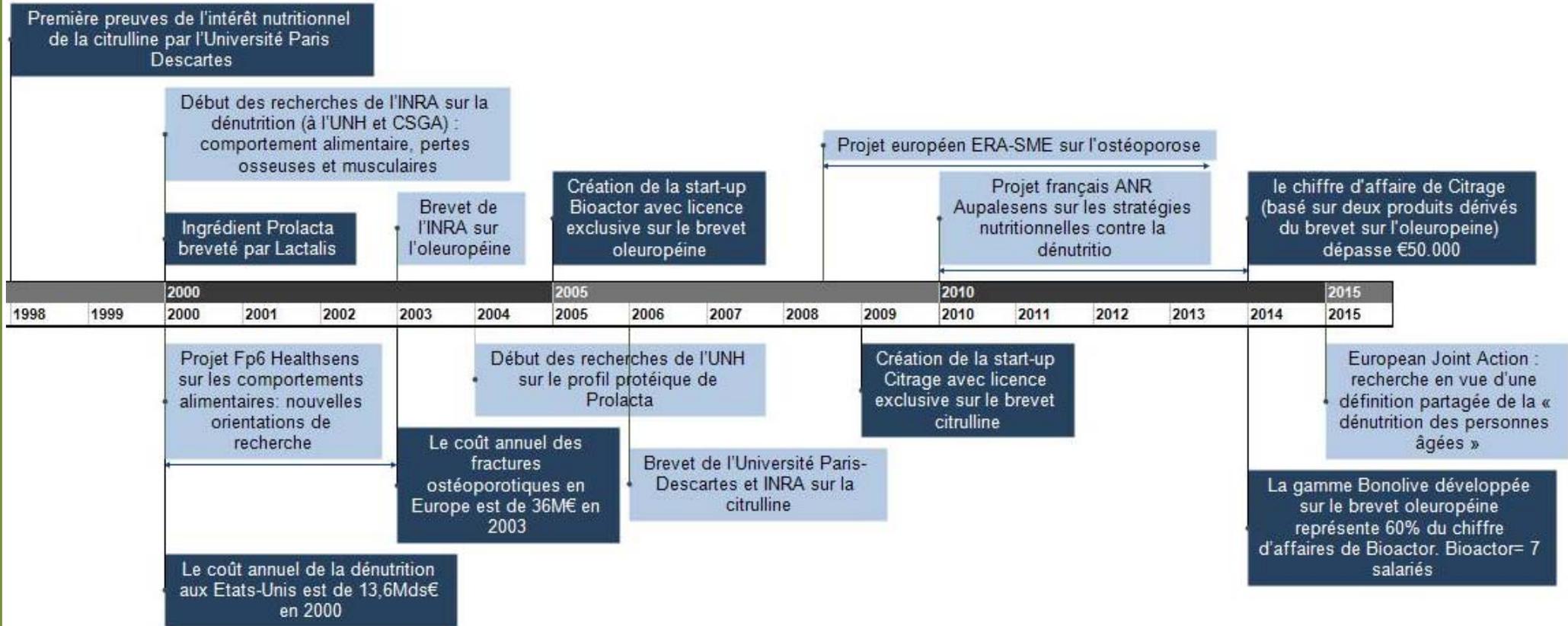
L'INRA a contribué à la promotion des résultats de l'oleuropéine, en particulier lors du CIAG et du colloque « alimentation des seniors ».

Le projet européen « Bone Health and Olive Polyphenols –Bonolive- » (2006-2011) a été établi dans le cadre de l'appel d'offre ERA-SME. Dans le cadre de ce projet, entre 2008 et 2010, une étude clinique sur l'efficacité de l'oleuropéine a été conduite en collaboration entre l'INRA, la Société Bioactor et l'entreprise Ferrer. L'objectif était de valider la possibilité d'extrapoler les résultats obtenus dans le cadre d'expérimentations précliniques à la femme ménopausée et ainsi consolider le brevet. Ce financement ERA-SME a été déterminant pour Bioactor, puisqu'il a permis un accès à des patients (sous encadrement médical), et le développement de partenariats pour les études cliniques comme pour la mise en production¹⁴.

¹³ <http://www.bioactor.com/products/>

¹⁴ <http://www.eurobio-event.com/DocBD/speaker/pdf/85.pdf>

CHRONOLOGIE



Légende

- Les événements dans lesquels l'INRA est directement impliqué
- Les événements contextuels

IMPACTS 1

Economique :

L'impact de premier niveau correspond à l'impact sur les entreprises.

Bioactor (ostéoporose):

En 2011, Bioactor a levé 2M€ et recruté du personnel pour lancer la commercialisation de la gamme Bonolive. Bonolive a reçu en 2014 deux allégations santé au Canada, délivrées par Santé Canada suite à un examen des preuves scientifiques les supportant. Les propriétés de Bonolive sur la formation et le métabolisme des os ont ainsi été validées (« helps stimulates bone formation” et “helps in the metabolism of bone”¹⁵). Ces allégations peuvent désormais figurer sur l'étiquette ou dans la publicité de Bonolive au Canada. Bonolive est commercialisé au Canada seul ou en formulation avec des vitamines D et K (<http://www.jamiesonvitamins.com/products/bodyguard-bone-builder>). Le premier complément alimentaire de la gamme Bonolive a été mis sur le marché aux Etats-Unis fin 2012. Ont suivi deux autres lancements aux Etats-Unis en 2013, 1 à Taïwan et 2 en Europe en 2014. Bonolive est peu commercialisé à ce jour en Europe, faute d'avoir obtenu d'allégation santé européenne par l'EFSA (voir tableau ci-dessous). En effet, l'obtention d'allégations santé dans le cadre de la réglementation européenne impose la démonstration de l'efficacité par des effets sur d'autres marqueurs que ceux requis au Canada. Or l'intérêt commercial de Bonolive est limité si l'étiquette du produit ne porte pas d'allégation santé.

Liste des produits Bonolive commercialisés en 2016 :

COUNTRY	COMPANY NAME	PRODUCT NAME	HEALTH CLAIM
USA	Swanson	Swanson Ultra Bonolive®	(a) World's first olive--based bone health supplement* (b) Supports healthy bone metabolism* (c) Long--term, natural solution for maintaining healthy bones*
USA	Swanson	Ultimate Bone Health Formula	(a) Ultimate Bone Health Formula with Bonolive™ and KoACT®. (b) Features vitamins D3 and K2, calcium, magnesium and boron, as well as special herbal blend. (c) Great--tasting, sugar--free formula
USA	Xymogen	Osaplex Vegan	(a) MK--7 (active vitamin K2) supports bone metabolism, calcium utilization, and bone integrity. (b) Vitamin D3 (vegan suitable) regulates the metabolism of calcium and phosphorus, minerals required for bone growth and strength. (c) Bonolive® provides olive polyphenols, which are associated with support of bone mineral density and bone maintenance.*
USA	Healthy Directions	Post--M Support	(a) Balance hormone levels (b) Support optimal bone strength and density (c) Enhance calcium absorption (d) Reduce stress and anxiety (e) Strengthen the immune system
Canada	Jamieson Laboratories	Bodyguard Bone Builder	(a) Helps protect against bone loss in individuals with vitamin K deficiency. (b) Helps stimulate bone formation. * (c) Helps in the maintenance of bones. (d) Helps in the development and maintenance of bones and teeth. (e) Helps in the metabolism of Bone.*
Taiwan	Tgt -Chinese Medical Corporation	Bone Health Advanced Formula	

¹⁵ <http://www.nutraingredients.com/Product-innovations/Health-Claim-approval-for-Bonolive>

Malaysia	Alpro Pharmacy	Power Life Synergistic Bone Maker	(a) To support healthy balance in bone metabolism*
Italy	Capietal	Capiost	

Bonolive représente aujourd'hui 60% du chiffre d'affaires de Bioactor. L'activité de Bioactor repose aujourd'hui sur 3 ingrédients commercialisés et 3 en cours de développement. La gamme est pour l'instant développée sous forme de compléments alimentaires mais des boissons et médicaments sont en cours de développement. Bioactor compte aujourd'hui 7 salariés.

Citrage (sarcopénie):

La start-up Citrage commercialise Proteocit (aliment diététique, complément nutritionnel oral adjuvant des traitements de la dénutrition et de la sarcopénie) et Myocit (complément alimentaire destiné aux personnes de plus de 50 ans pour préserver leur capital musculaire) depuis 2012. Myocit et Proteocit sont principalement commercialisés en France en B to C (boutique internet), mais aussi en B to B pour Proteocit (pharmacies, grossistes, EHPAD, hôpitaux). Depuis sa création, Citrage a levé près d'1M€ et développe une activité de R&D importante avec des partenariats hospitalo-universitaires. Son effectif est en augmentation. La R&D est aujourd'hui son activité principale pour continuer à proposer des solutions innovantes pour traiter ou prévenir les pathologies dégénératives.

Prolacta (sarcopénie):

Lactalis commercialise Prolacta depuis 2003. De par sa composition intéressante en acides aminés et sa vitesse d'assimilation, Prolacta est vendu comme ingrédient nutritionnel à des industries agroalimentaires. Il rentre dans la composition de produits de nutrition infantile (poudres), clinique, diététique ou pour sportifs. Prolacta est aussi utilisé en interne par le groupe Lactalis pour différentes applications, dans ses filiales infantiles et cliniques. Depuis 10 ans, les volumes de production et les ventes de Prolacta augmentent.

Un produit dédié aux personnes âgées hospitalisées sera prochainement disponible.

Sanitaire et Social :

La réduction de la dénutrition est un enjeu sanitaire majeur. Les recommandations d'Aupalesens concernant la nutrition des seniors influencent lentement les changements de pratiques en institution (hôpitaux et EPHAD) du fait de très nombreux freins, dont

- l'insuffisance de prise de conscience des besoins et de l'importance des enjeux par les praticiens,
- des contraintes économiques ou organisationnelles qui sont de véritables verrous

Toutefois, la **prise de conscience** de l'enjeu de la dénutrition progresse. Les impacts potentiels des travaux de l'INRA sont très importants. En effet, les résultats cliniques issus du test sur 100 repas expérimentaux dans le cadre du projet Aupalesens indiquent que la mise à disposition d'assaisonnement peut augmenter de 10% la prise alimentaire (Van Wymelbeke et al en cours).

En termes de dénutrition, il demeure difficile de mesurer l'effet des publications dans les médias grand publics (presse) sur l'information des seniors et de leurs familles et l'évolution de l'alimentation des seniors.

En revanche, le succès commercial des produits alimentaires innovants (Myocit, Proteocit, Bonolive, mais aussi Prolacta bien que vendu en B to B) traduit des changements de pratique des particuliers.

Ostéoporose :

Les compléments alimentaires de la gamme **Bonolive** ont prouvé leur capacité à limiter la résorption osseuse et stimuler les cellules contribuant à la synthèse osseuse. Bien que Bonolive n'ait pas obtenu

d'allégation santé au niveau européen, des études cliniques¹⁶ ont démontré l'intérêt sanitaire de ces compléments en validant le concept du potentiel de l'oleuropéine sur la santé osseuse. En effet, la supplémentation, pendant 1 an, de femmes ménopausées avec un extrait titré en oleuropéine a permis d'éviter la déminéralisation du squelette classiquement observée dans ce type de population. Ainsi, la masse osseuse des volontaires ayant reçu le polyphénol était supérieure à celle du groupe placebo. Ce résultat s'explique notamment par une stimulation de l'activité ostéoblastique (cellules responsables de la formation d'os).

Sarcopénie

Les compléments et aliments nutritionnels de Citrage permettent d'augmenter la citrullinémie. Une citrullinémie comprise entre 650 et 900 $\mu\text{mol/l}$ est associée à une augmentation de 25 % de la vitesse de synthèse protéique fractionnaire musculaire¹⁷. L'ingestion d'une dose de Myocit permet de relever la citrullinémie à 900-1000 μM . Une complémentation en L-citrulline augmente également la production d'arginine et le bilan azoté chez l'Homme, qui sont des marqueurs d'efficacité de la synthèse protéique musculaire¹⁸.

IMPACTS 2

Il s'agit ici de l'impact sur la population.

La population affectée correspond en France à plus d'un million de personnes âgées dénutries, autour de 3 millions de français atteints d'ostéoporose et plus de 550 000 femmes atteintes de sarcopénie.

La population à risque d'ostéoporose, particulièrement visée par les stratégies de prévention, est estimée¹⁹ à 3,2 millions (30 %) de femmes françaises de plus de 50 ans qui auraient au moins un facteur de risque et 785 000 (7,5 %) au moins deux facteurs de risque face à l'ostéoporose. Cette population constitue la cible des actions de sensibilisation et des aliments nutritionnels et compléments alimentaires.

Cette population est la cible d'un impact en partie potentiel car d'une part les recommandations en matière de nutrition ne sont pas totalement diffusées, et d'autre part la législation bloque le développement des ventes en Europe.

Economique.

Ostéoporose :

L'ostéoporose est à l'origine des fractures de hanche, de vertèbres, etc.... Or les coûts totaux de soin des fractures de hanche représentaient en France 560M€ en 1999 pour environ 150 000 prothèses totales de hanche en 2010. Ainsi, si le nombre d'opérations de prothèses de hanche était réduit d'1% par an, alors les dépenses publiques et privées liées aux fractures de hanche réduiraient annuellement de 5,6M€, soit une économie de plus de 110M€ sur une période de 20 ans. Concrètement, 2.7% d'opérations de prothèses de hanche en moins signifie que 0.01% des personnes âgées (>60ans) françaises en 2013 (source INSEE) ne se fracturent plus la hanche car leur prise alimentaire est plus importante.

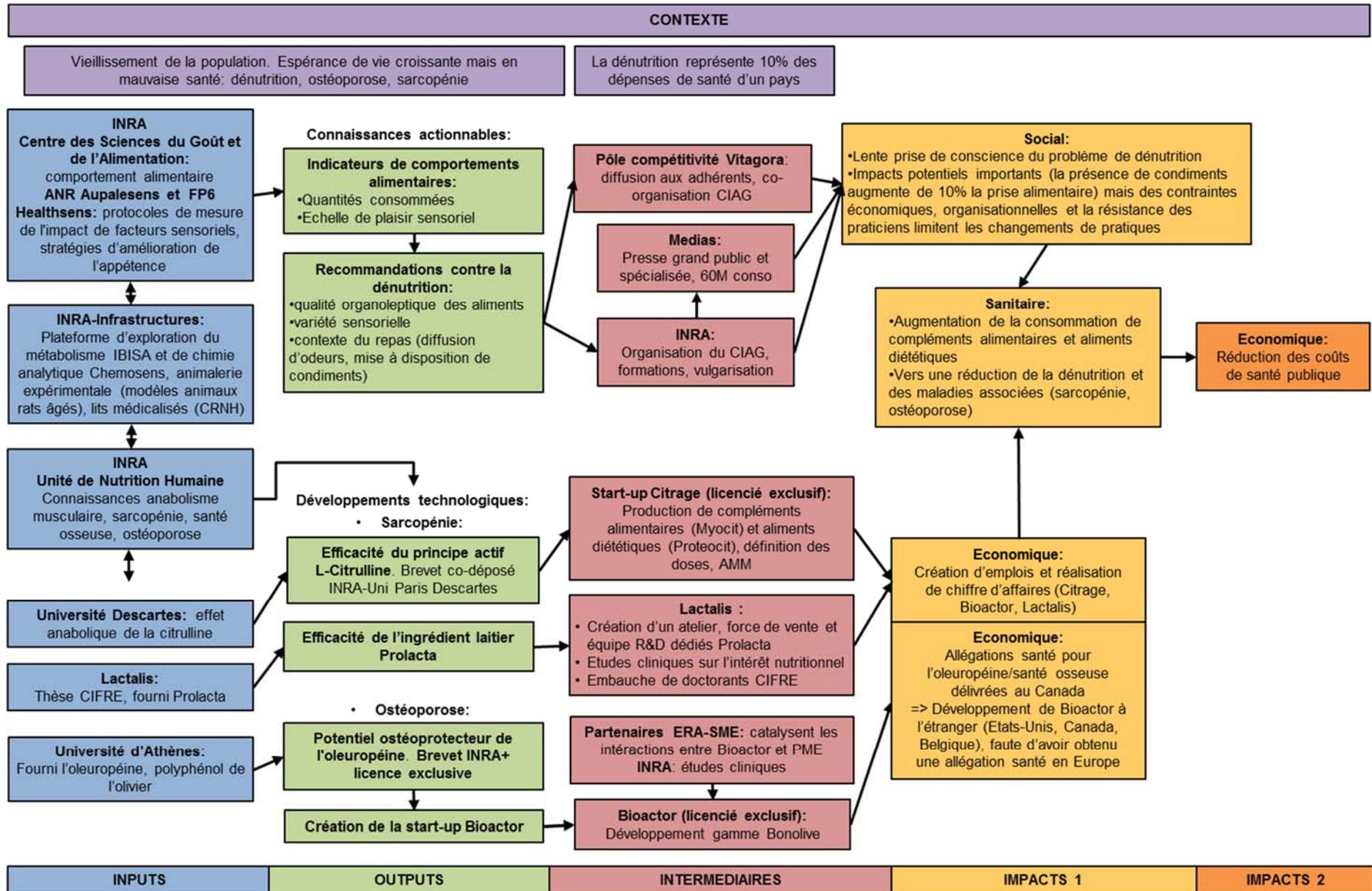
¹⁶ Filip R, POSSEMIERS S, DAVICCO MJ, VAN DER SAAG H & COXAM V (2014). An olive polyphenolic extract increases serum levels of the bone formation marker osteocalcin and improves serum lipid profiles in a 12-month study with postmenopausal women with osteopenia. *J Nutr Health Aging*. 2015 Jan;19(1):77-86. doi: 10.1007/s12603-014-0480-x.

¹⁷ Jourdan M, Nair KS, Ford C, Shimke J, Ali B, Will B, et al. Citrulline stimulates muscle protein synthesis at the post-absorptive state in healthy subjects fed a low protein diet. *Clinical Nutrition* 2008;3 Supplement 1:11-2 (abstract)

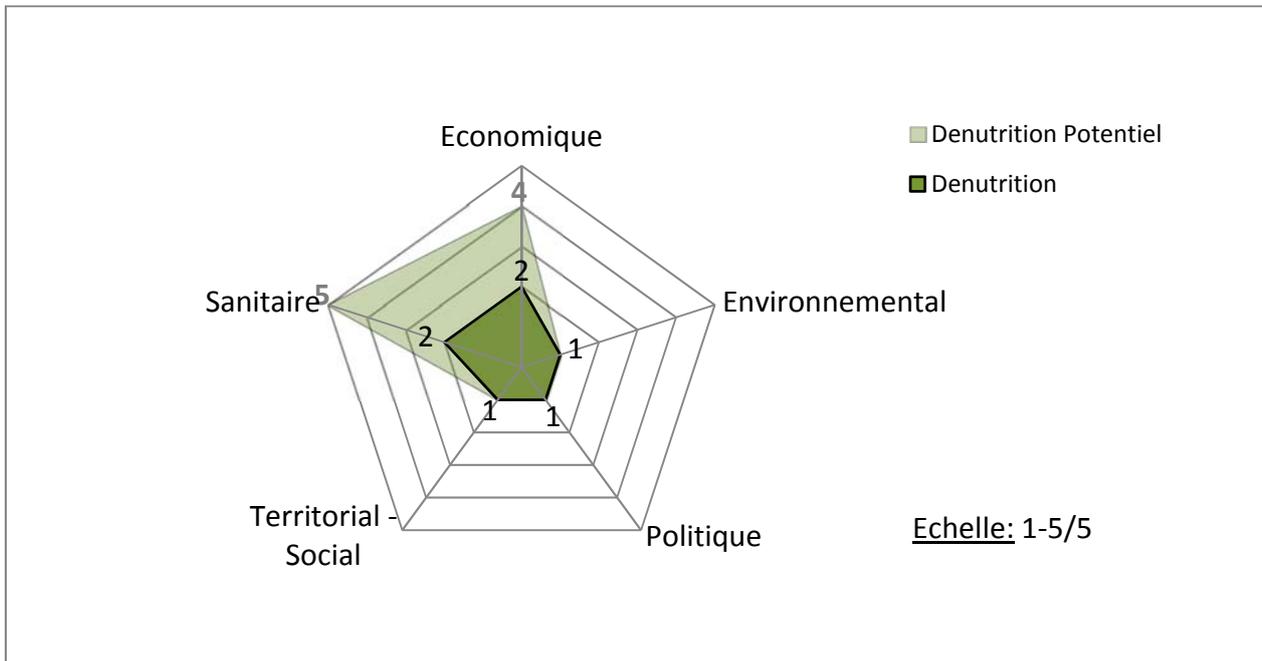
¹⁸ Moinard C, Nicolis I, Neveux N, Darquy S, Benazeth S, Cynober L. Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citrudose pharmacokinetic study. *Br J Nutr* 2008;99:855-62.

¹⁹ N. Amamra et al. / *Revue du Rhumatisme* 71 (2004) 790–800

IMPACT PATHWAY



VECTEUR D'IMPACT



Dimension d'impact	Importance	
Economique*	2/5	Bioactor : levée de fonds 2M€ en 2011 et recrutement de 7 salariés Citrage: levée de fonds 1M€ depuis sa création Lactalis : depuis 2003, les volumes de production et les ventes de Prolacta augmentent
	potentiellement 4/5	Potentiellement 1% des 150 000 prothèses de hanche en moins par an en France= -5,6M€ de dépenses de santé publique/privée, soit 110M€ économisés sur 20 ans
Sanitaire	2/5	1 dose de Myocit= +25% de la vitesse de synthèse protéique fractionnaire musculaire Bonolive= limite la résorption osseuse et stimuler les cellules contribuant à la synthèse osseuse
	potentiellement 5/5	Réduction attendue de la dénutrition des personnes âgées, de l'ostéoporose et de la sarcopénie
Territorial-Social	1/5	Prise de conscience de la dénutrition en cours mais difficile chez les praticiens. Peu de changements de pratiques en institution.

*Impact probablement sous-estimé du fait du manque de données disponibles

SOURCE DES DONNEES / ENTRETIENS REALISES :

Chercheurs:

INRA : V Coxam, S Walrand, C Sulmont-Rossé, S Issanchou

CHU Dijon : V Van Wymelbeke

Industriels :

Bioactor: H. Van der Saag, Chief executive officer

Citrage: C. Loï, président