

Nutrition des maladies chroniques

Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

Insuffisant Respiratoire à Domicile - IRAD



Pr. Christophe Pison

**Clinique Universitaire de
Pneumologie**

Groupe IRAD

Centre Henri Bazire

AGIRàDom

Inserm1055, Grenoble

**European Institute for Systems
Biology and Medicine - EISBM**



CHU Grenoble

Univ. J. Fourier



Sommaire

- **IRAD, maladie chronique de très mauvais pronostic liée aux interactions hypoxie-inflammation**
- **Diagnostic et prévalence dénutrition chez l'IRAD**
- **Peut-on intervenir ?**
- **Perspectives**
- ***Conflicts d'intérêts: Nutricia***

IRAD1 & 2

- **Cohorte IRAD, 744 sujets, 22 centres**
 - Cardenas D *et al.* Should a single centre for the assay of biochemical markers of nutritional status be mandatory in multicentric trials? ***Clin Nutr 2001;20:553-8***
 - Cano NJ *et al.* Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation. ***Eur Respir J 2002;20:30-7***
 - Cano NJ *et al.* C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. ***Chest 2004;126:540-6***
 - Cano NJ *et al.* Respiratory and systemic predictors of survival in chronic respiratory failure. **2011, *soumis***

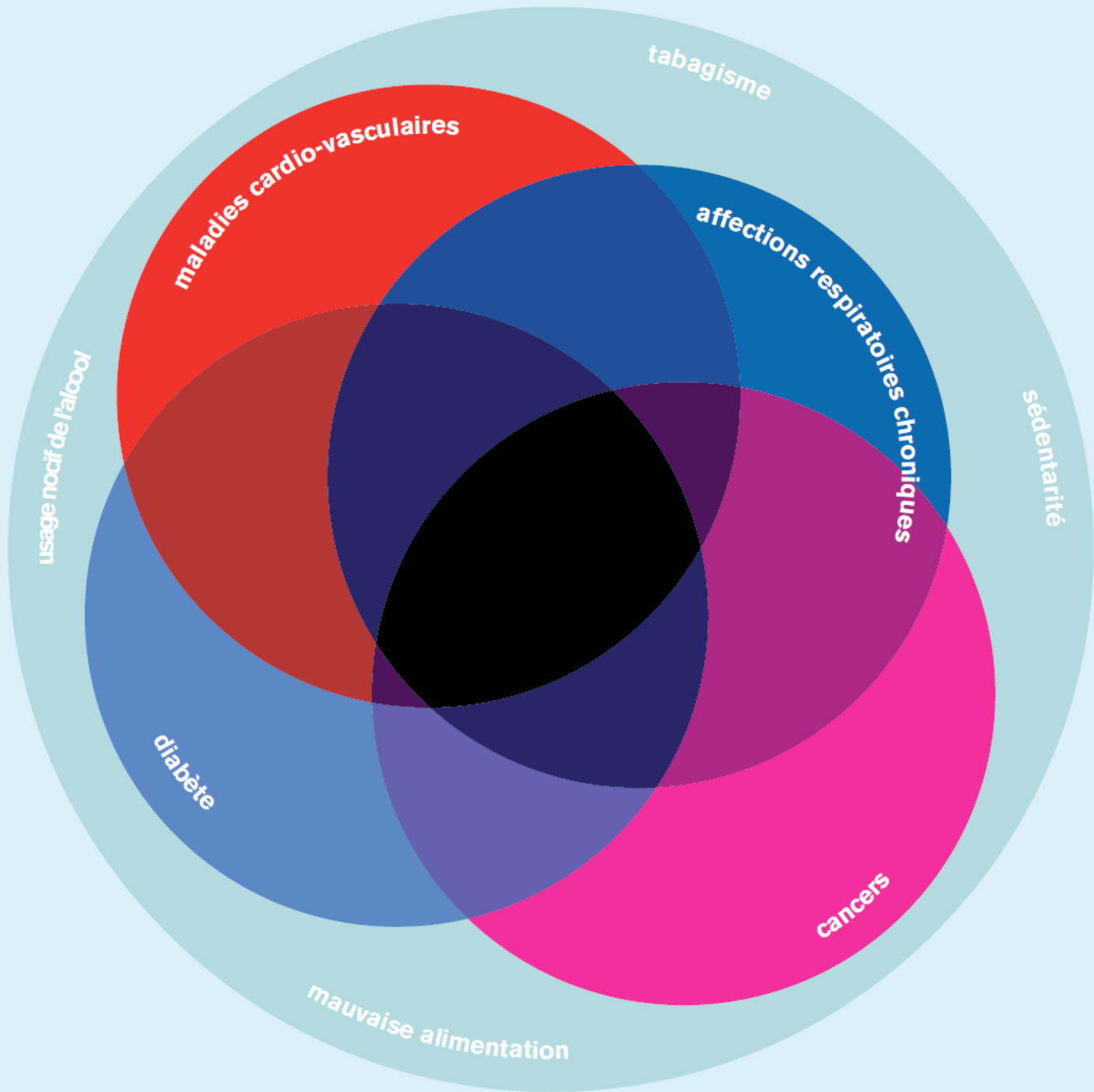
- **Essai randomisé contrôlé, 122 sujets, 8 centres**
 - Pison CM *et al.* Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. ***Thorax 2011;66:953-60***

- **Revue, Recommandations, Education**
 - Pison C *et al.* ***Rev Mal Respir 2005;22:7S88-7S99 & 2010;27:S36-69***
 - Aniwidyaningsih W *et al.* Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. ***Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008;11:435-42***
 - Theije CD *et al.* Hypoxia and muscle maintenance regulation: implications for chronic respiratory disease. ***Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011;14:548-53***
 - Pison *et al.* Un emphysémateux dénutri. ***NCM 2012; in press***

Maladie

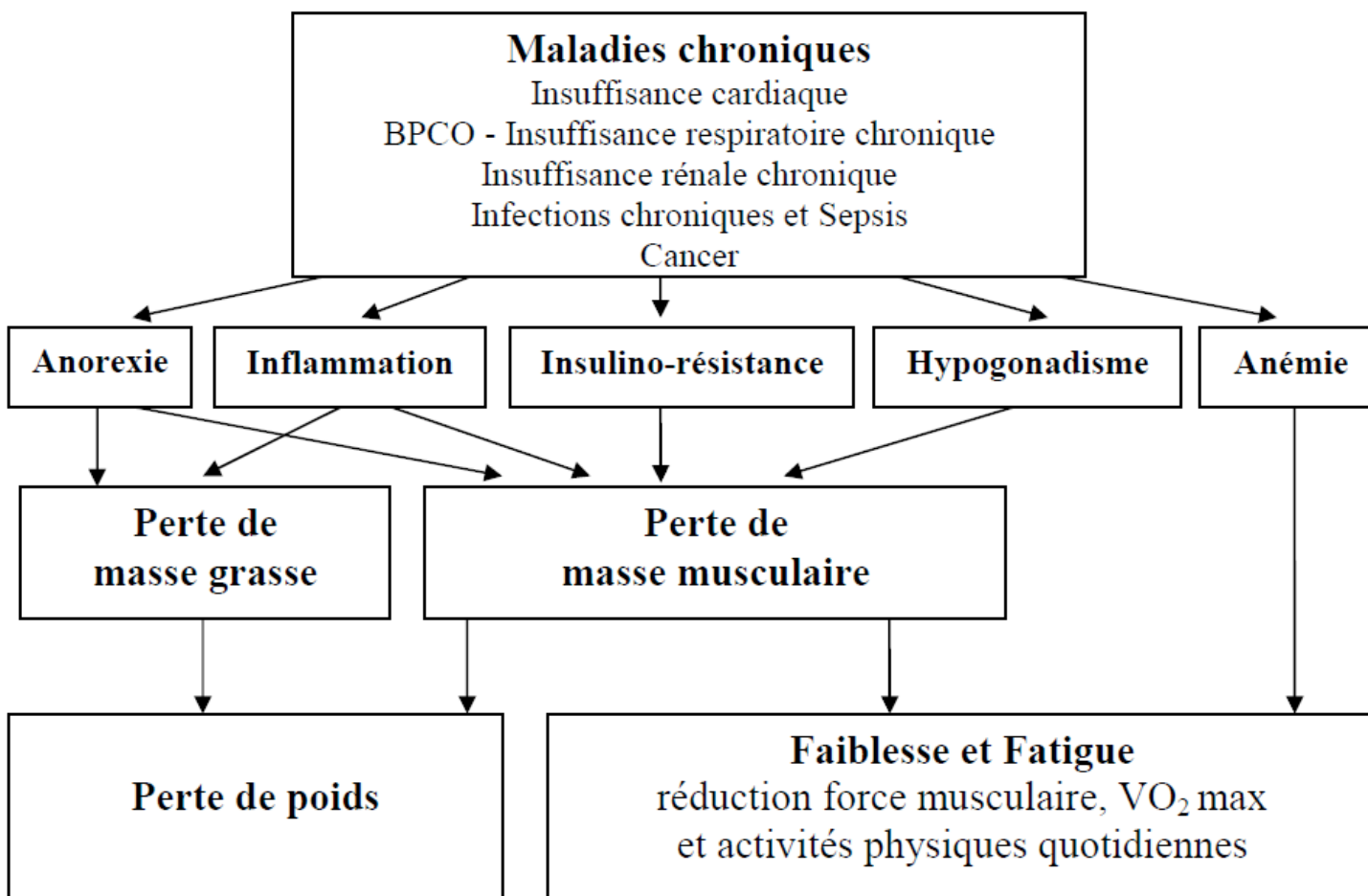
19-20 sept

Engage maladie



S

Nations
es
du monde
pour
nes par



Diagnostic de Cachexie

Perte de poids $\geq 5\%$ dans 12 derniers mois ou en moins de temps ou IMC < 21

et au moins 3 des 5 critères

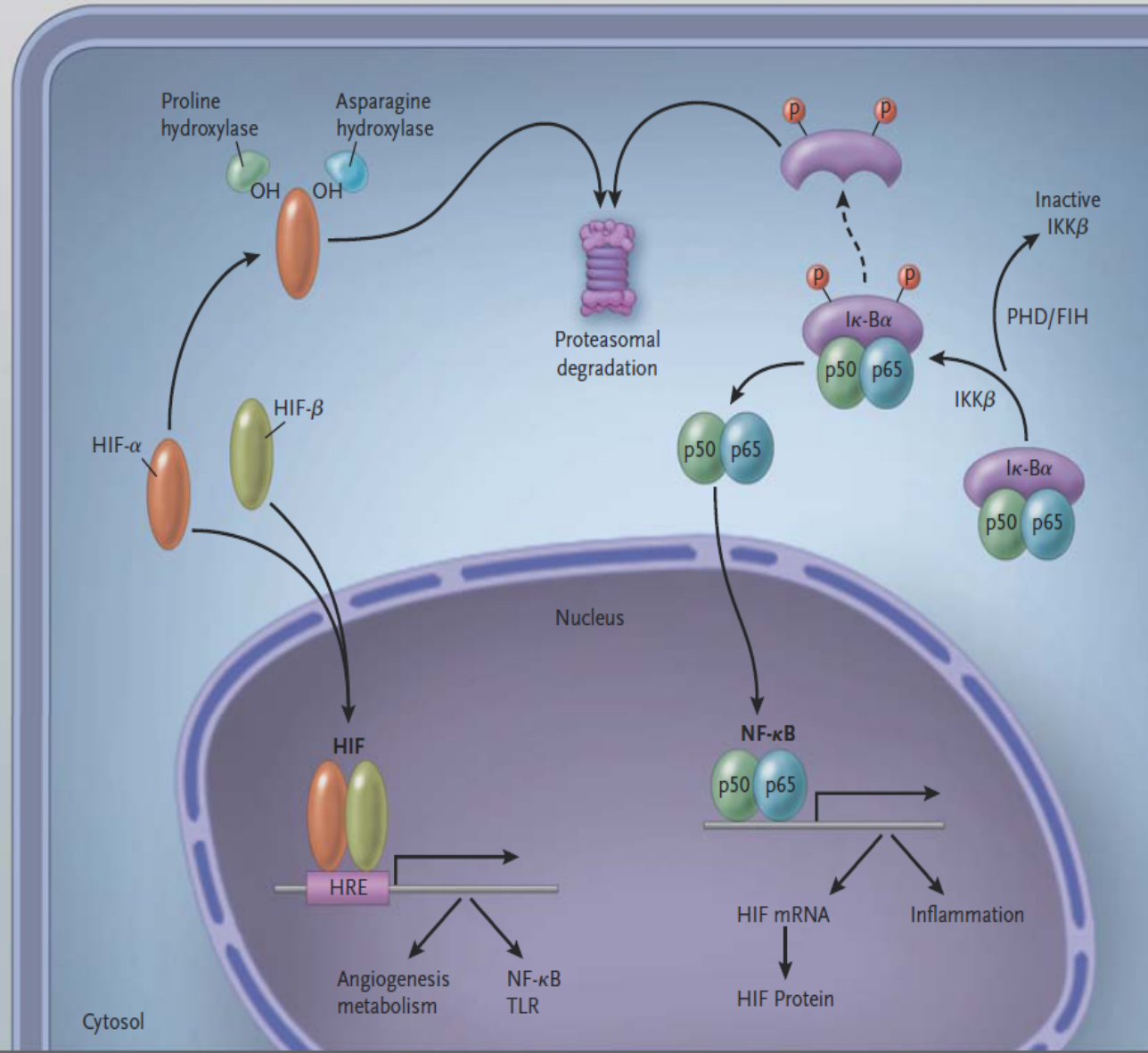
1. diminution force musculaire
2. fatigue
3. anorexie
4. index masse grasse < 15 femmes, 16 hommes
5. CRP, IL-6 \uparrow , Hb < 120 g/L, albuminémie < 32 g/L

Evans et al.
Cachexia: A new definition. Clin Nutr
2008;27:793-799

Interactions Inflammation - Hypoxie

N Eng J Med
2011;364:
656

High oxygen
Low oxygen



BPCO & IRAD, Maladie systémique

Classification Internationale du Handicap CIH-2, OMS, 2001

Déficiência

POUMON
Stress Ox-Neutrophile
Inflammation/Hypoxie

SYSTEMIQUE
Stress Ox-
Neutrophiles/Hypoxie

VEMS
SpO₂

IMC
Muscles squelettiques

Activités

Dyspnée

PM6

Participation

**Qualité de Vie - Morbidité
Mortalité**

IRAD1 - Diagnostic et Prévalence dénutrition

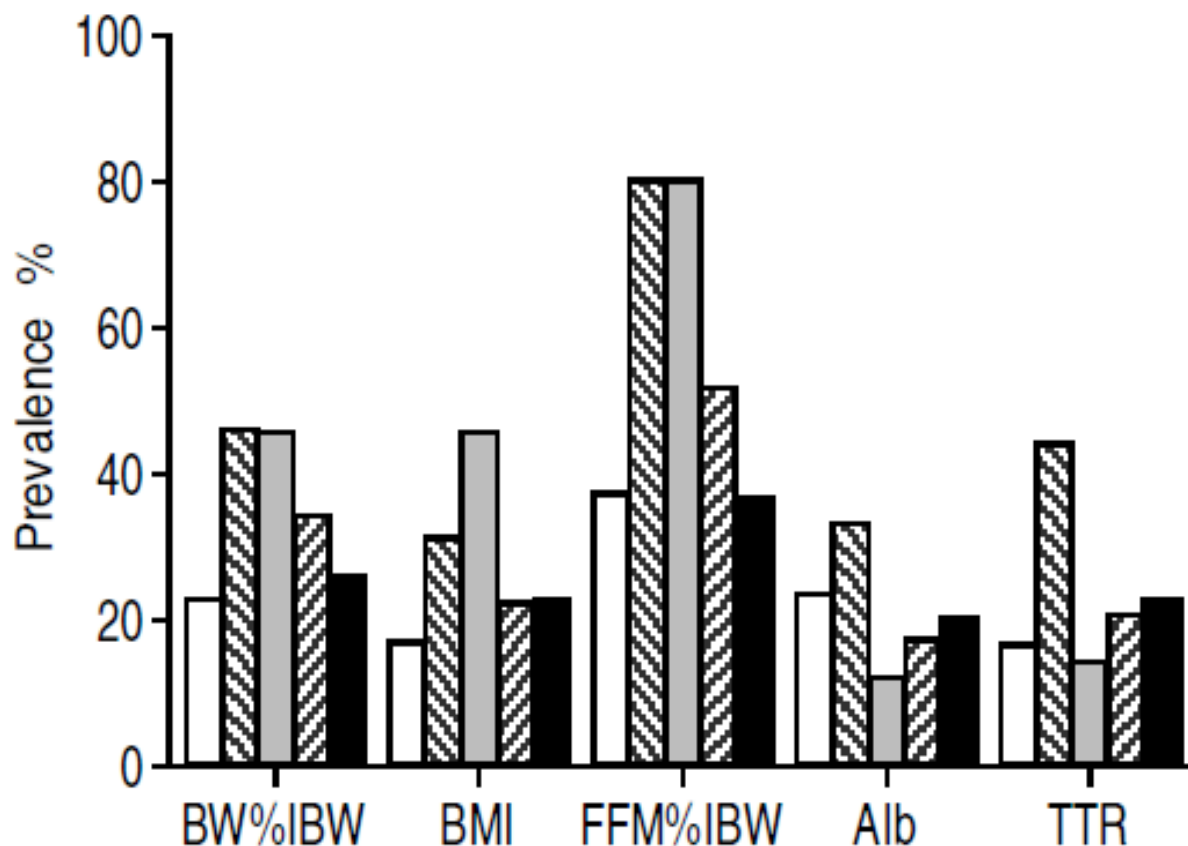


Fig. 1.—Percentage of malnourished patients as defined by per cent of ideal body weight (BW%IBW) <90%, body mass index (BMI) <20, fat-free mass expressed as a per cent of the ideal body weight (FFM%IBW) <63% in females and 67% in males, serum albumin (Alb) <35 g·L⁻¹ or serum transthyretin (TTR) <200 mg·L⁻¹, according to the disease. □: chronic obstructive pulmonary disease; ▨: bronchiectasis; ▩: neuromuscular diseases; ▤: restrictive disorders; ■: mixed respiratory failure.

Cano NJ et al. Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002;20:30-7 8

IRAD1 - Diagnostic et Prévalence dénutrition

Table 5. – Correlations of nutritional parameters with blood gases, pulmonary function tests and disability

	BMI	FFM%- IBW	Serum albumin	Serum transthyretin
P_{a,O_2} room air	-0.14 <0.001	-0.30 <0.001	0.18 <0.0001	NS
P_{a,CO_2} room air	NS	NS	NS	-0.18 <0.0001
FEV ₁ % pred	0.32 <0.0001	0.24 <0.001	NS	0.10 <0.05
FVC % pred	0.27 <0.0001	0.35 <0.0001	NS	0.10 <0.05
6-min walking test	0.12 <0.01	0.27 0.0001	NS	NS

Baisse masse non grasse
reliée au tabagisme, VEMS
et sexe féminin

BMI: body mass index; FFM%IBW: fat-free mass per cent ideal body weight; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in one second; P_{a,O_2} : oxygen tension in arterial blood; P_{a,CO_2} : carbon dioxide tension in arterial blood; NS: not significant. Correlation co-efficients and p-values between nutritional and functional parameters are given using Fisher's Z test.

Cano NJ *et al.* Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002;20:30-7

IRAD1 - Pronostic

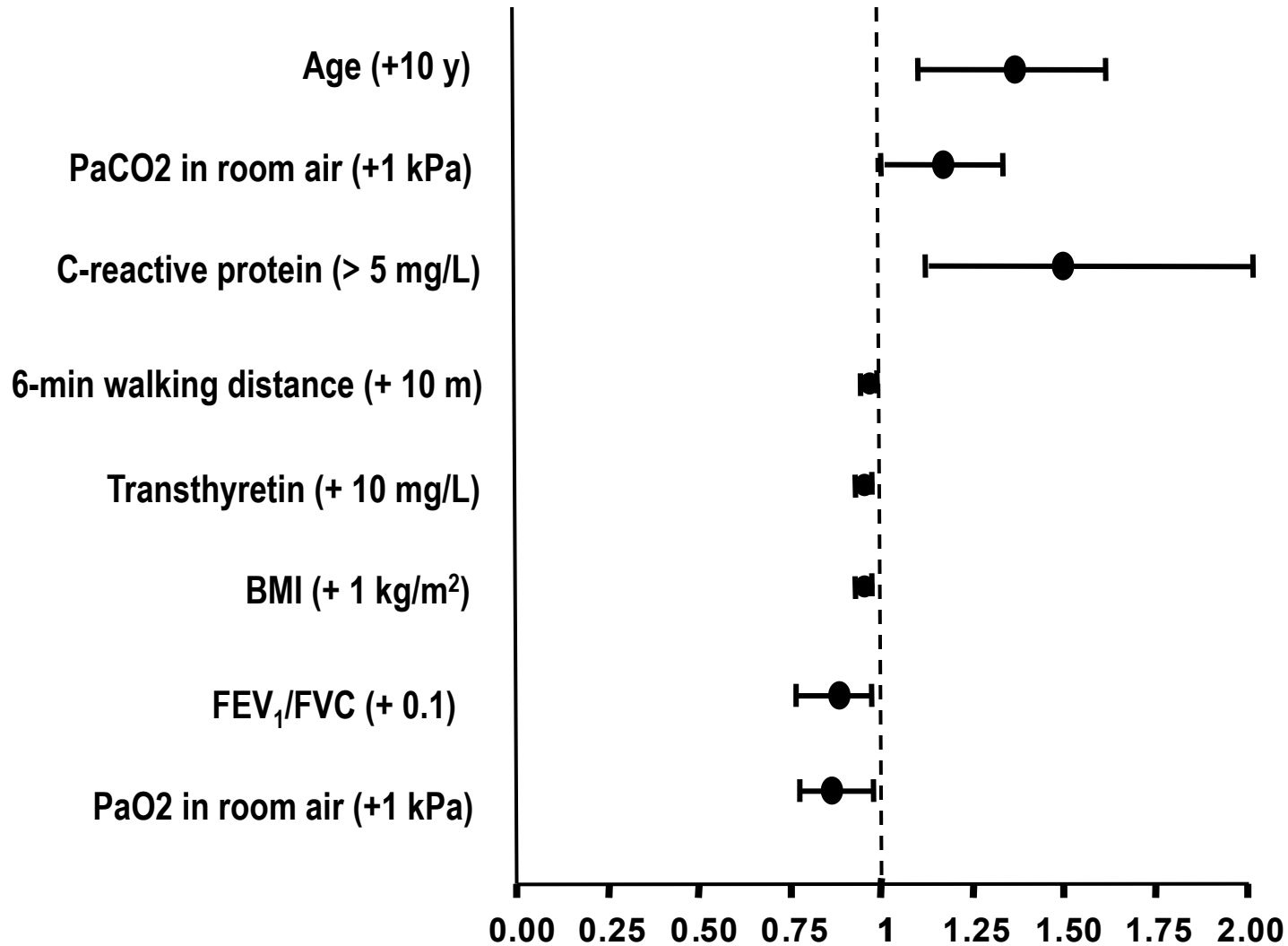
Table 3—Determinants of Survival According to Cox Univariate and Multivariate Model

Variables	p Value	χ^2
Univariate analysis		
Oral corticosteroids*	< 0.0001	
C-reactive protein	< 0.001	
PaO ₂ room air	< 0.001	
BMI	< 0.01	
Serum albumin	< 0.05	
FVC, % predicted	< 0.05	
Active smoking	< 0.05	
6-min walking test	< 0.05	
Serum transthyretin	0.05	
Multivariate analysis		
C-reactive protein	0.009	6.81
BMI	0.010	6.63
PaO ₂ room air	0.016	5.79
Oral corticosteroids*	0.018	5.60

*Corticosteroid users were defined as patients receiving oral corticosteroids for > 3 months during the previous year.

Cano NJ et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;126:540-6

IRAD, Pronostic, 637 IRAD suivis 53±31 mois



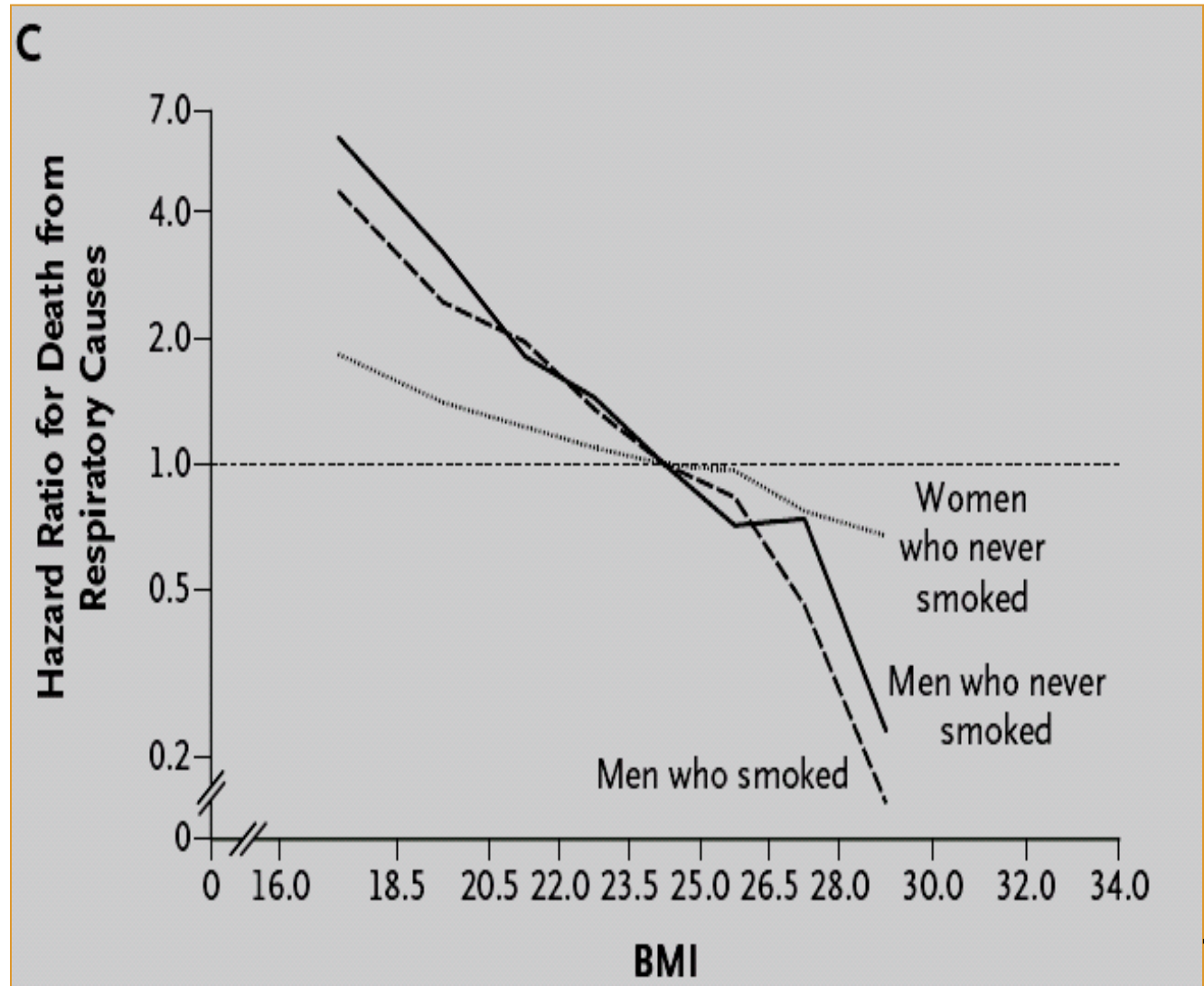
Reverse epidemiology

IMC et décès par maladie respiratoire

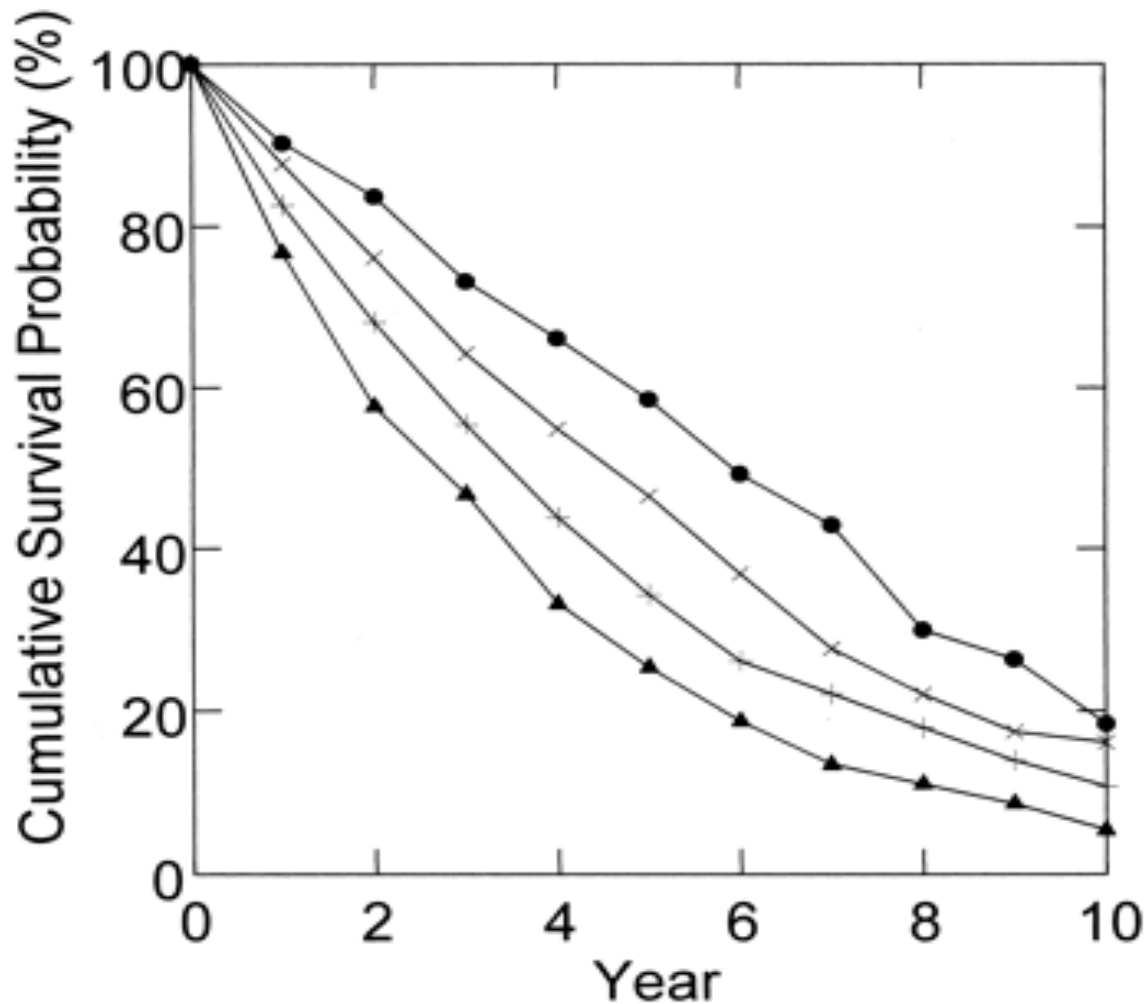
1 213 829 coréens, 30-95 ans, 12 ans de suivi

NEJM 2006;

355:779-87



IMC & Pronostic vital chez l'IRAD



4 088 BPCO

PaO₂ < 8 kPa

VEMS / CVF < 0,60

OLD 1984 - 93

BMI

● 30 & +

× 25 - 29

+ 20 - 24

▲ < 20

Recommandations

- **2006 ERS /ATS guidelines**
 - **IMC < 21**
 - **Perte de poids involontaire : >10% 6 derniers mois ou >5% mois précédent**
 - **IMNG <16-17 hommes, <15 femmes**
- **Selon leur état, les patients BPCO peuvent avoir besoin de 600 kcal/jour supplémentaires par rapport aux sujets sains**
- **La supplémentation nutritionnelle devrait initialement s'adapter aux habitudes alimentaires des patients et être étendue à l'administration de compléments énergétiques**

Baarends et al. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:549-54

Baarends et al. 1997;52:780-5

Schols et al. JPEN 1992;16: 364-8

Schols al. Am J Clin Nutr 1991;54:983-7

Nici et al. AJRCCM 2006;173:1390-1413

Recommandations

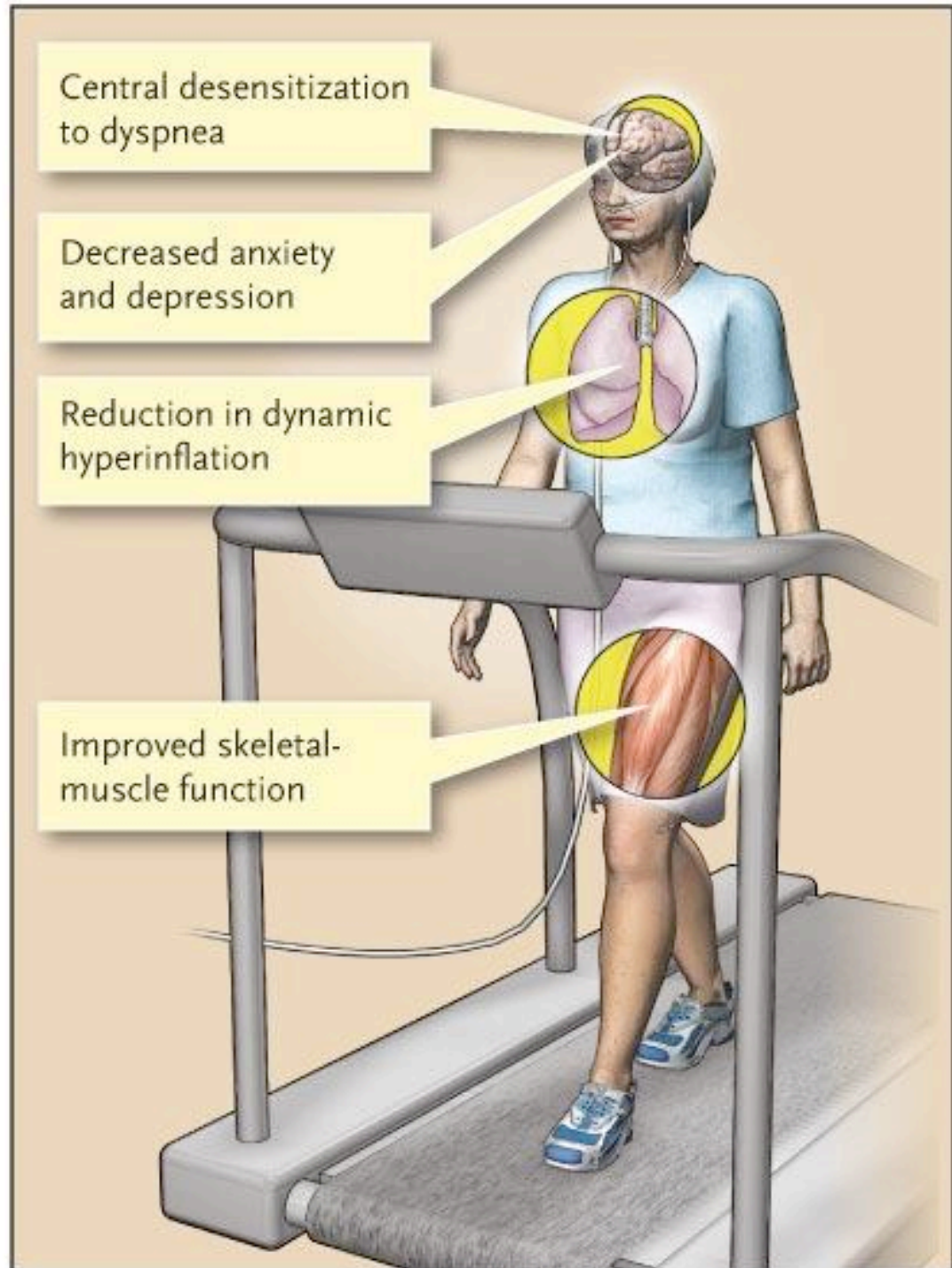
RCT, 6 études positives, 1 double-aveugle, 4 groupes

- Schols *et al.* AJRCCM 1995;152:1268-74 & 1998;157:1791-7
- Creutzberg *et al.* Nutrition 2003;19:120-7
- Steiner *et al.* Thorax 2003;58:745-51
- Weekes *et al.* Thorax 2009;64:326-31
- van Wetering *et al.* Thorax 2010;65:7-13
- Pison *et al.* Thorax 2011;66:953-60

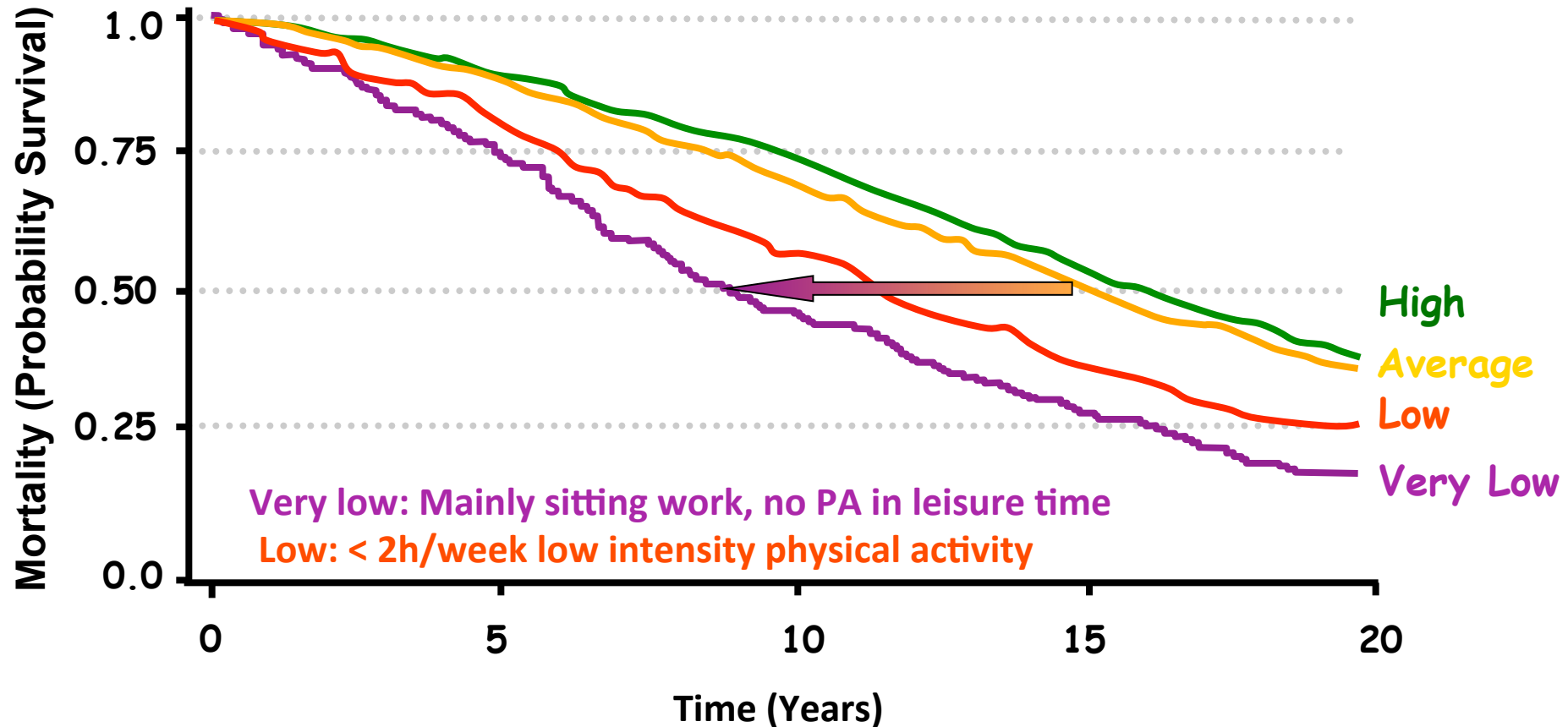
Recommandations Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) 2010

- Une évaluation nutritionnelle est nécessaire au cours de la réhabilitation respiratoire des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) car elle participe à la définition du pronostic fonctionnel et vital.
- L'évaluation nutritionnelle de la BPCO comporte une histoire du poids sur les 6 derniers mois et un calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). Un IMC < 21 engage le pronostic vital. Une impédancemétrie est utile pour dépister une baisse de la masse maigre chez les patients dont l'IMC est compris entre 21 et 25.
- Il ne faut pas chercher à faire maigrir les patients atteints de BPCO.
- Le réentraînement par l'exercice implique de façon systématique l'augmentation des apports nutritionnels, en particulier en cas de dénutrition, c'est-à-dire en cas d'IMC < 21 , de perte de poids de 10 % dans les 6 derniers mois ou d'indice de masse non grasse $< 25^{\text{ème}}$ percentile.
- Une supplémentation orale couplée au réentraînement à l'effort est recommandée car elle est capable d'augmenter le poids et la masse maigre des patients atteints de BPCO sévèrement dénutris (< 21).

Réhabilitation



Réhabilitation - *Activités Physiques & Survie*



Intervention multimodale

Steiner et al. Thorax 2003;58:745-51

Patients 42, 66 ± 9 ans, VEMS 35 ± 14 %, IMC 23.9 ± 3.5
 43, 68 ± 8 ans, VEMS 34 ± 14 %, IMC 23.5 ± 3.8

Durée 7 semaines, réhabilitation en ambulatoire

Intervention - exercice + SNO* 570 kcal/j + 394 kcal/j
 - exercice + placebo, 100 kcal/j
 marche d'endurance

Résultats

Amélioration du test navette et de la qualité de vie (QdV)

Différences dans la prise de poids

Test navette + 27 m, si IMC > 19

Intervention multimodale

IRAD2, Insuffisance Respiratoire Chronique à Domicile
Pison et al. Thorax 2011;66:953-60

Patients 60, 66,6 ± 9,6 ans, IMC 21,5 ± 3,8
 62, 65,1 ± 9,6 ans, IMC 21,4 ± 4,0

Durée 12 semaines, 12 mois de suivi

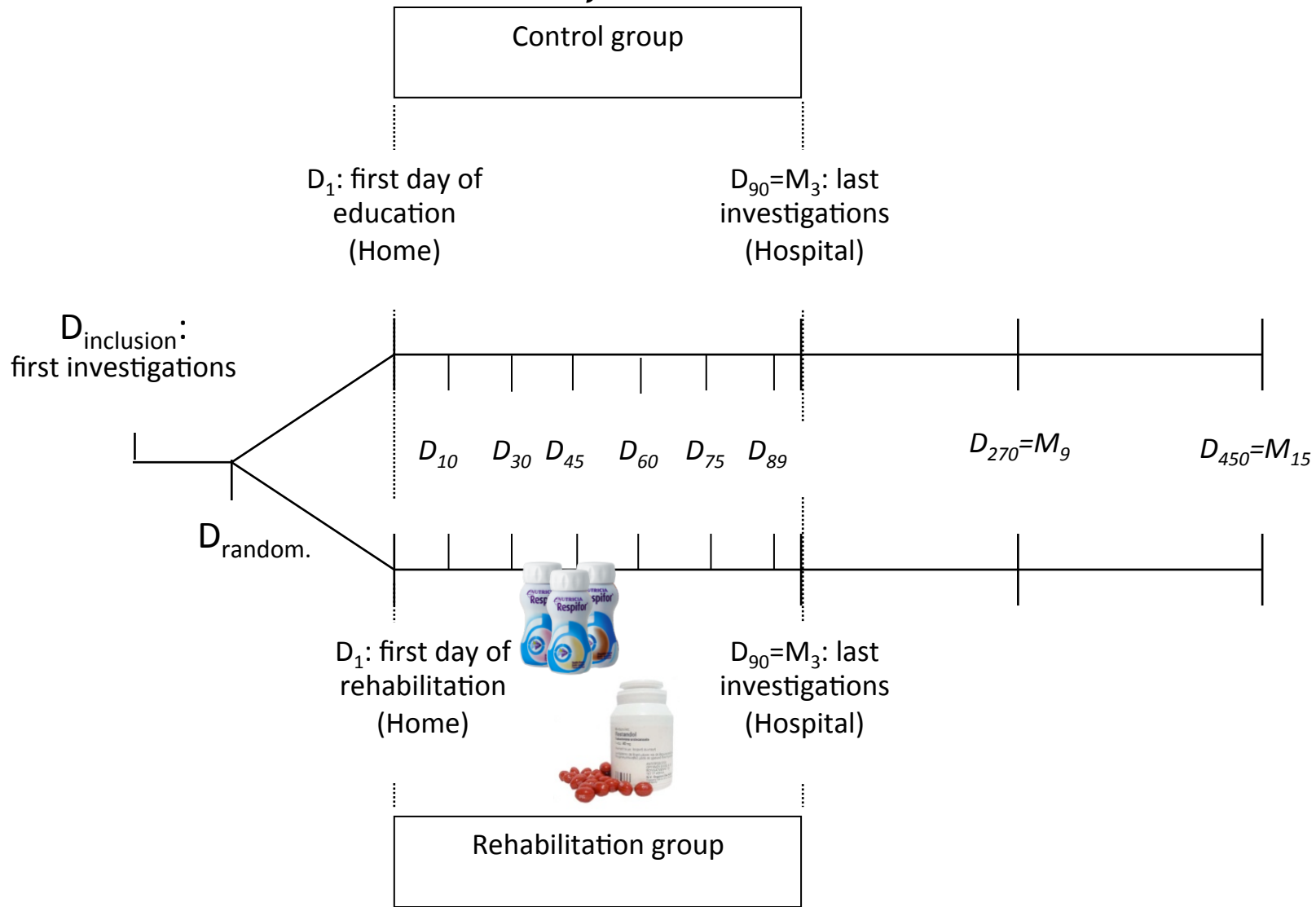
Intervention Éducation + Exercice + ONS
 + testostérone orale
 versus Éducation

Résultats

- 3 mois : prise de poids, ↑ masse musculaire, Hb, endurance, Wmax, QdV des femmes
- 15 mois : survie augmentée en per-protocole

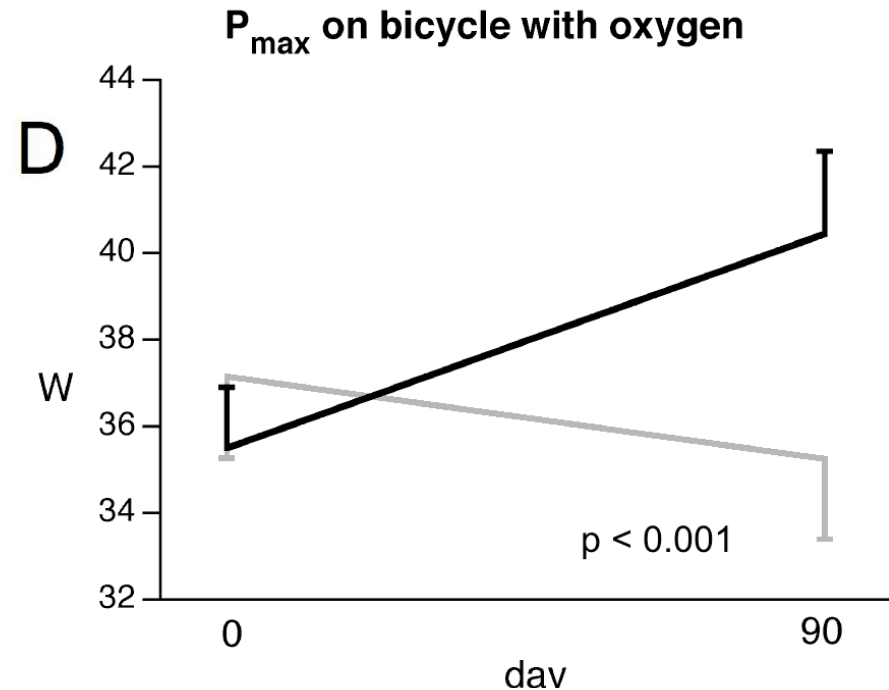
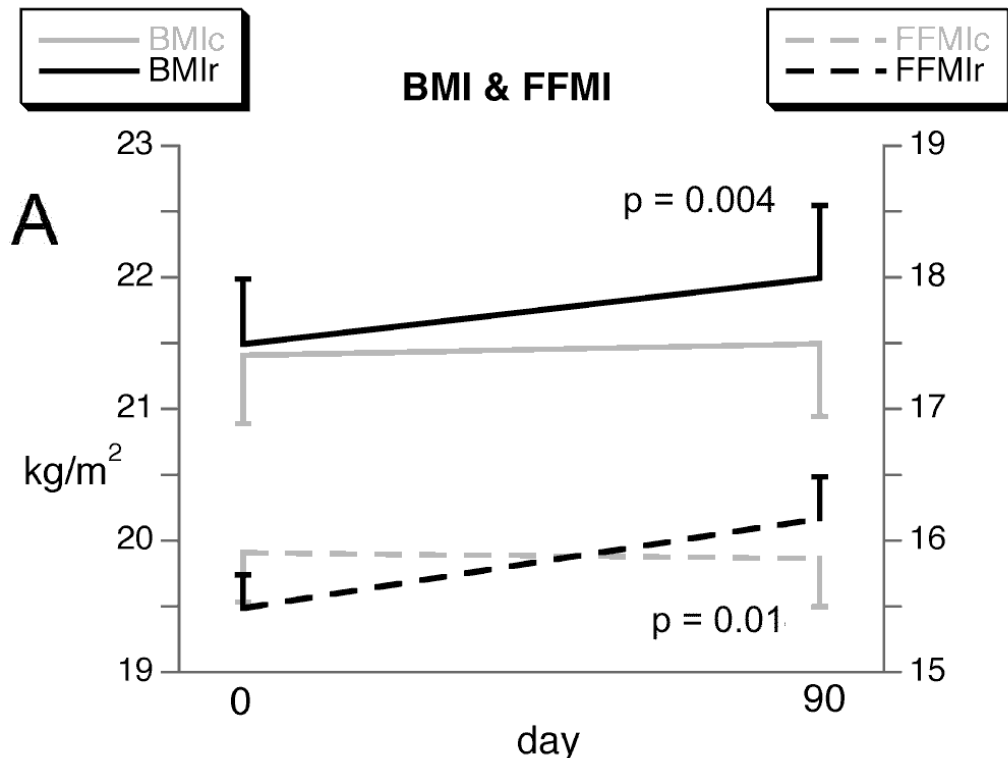
Intervention multimodale

IRAD2, Insuffisance Respiratoire Chronique à Domicile *Pison et al. Thorax 2011;66:953-60*



Intervention multimodale

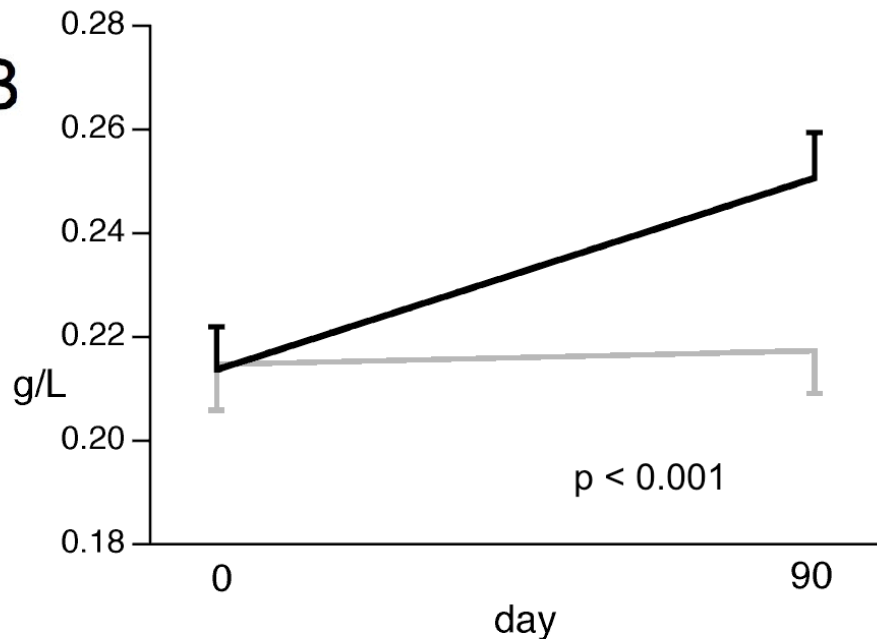
IRAD2, Insuffisance Respiratoire Chronique à Domicile
Pison et al. Thorax 2011;66:953-60



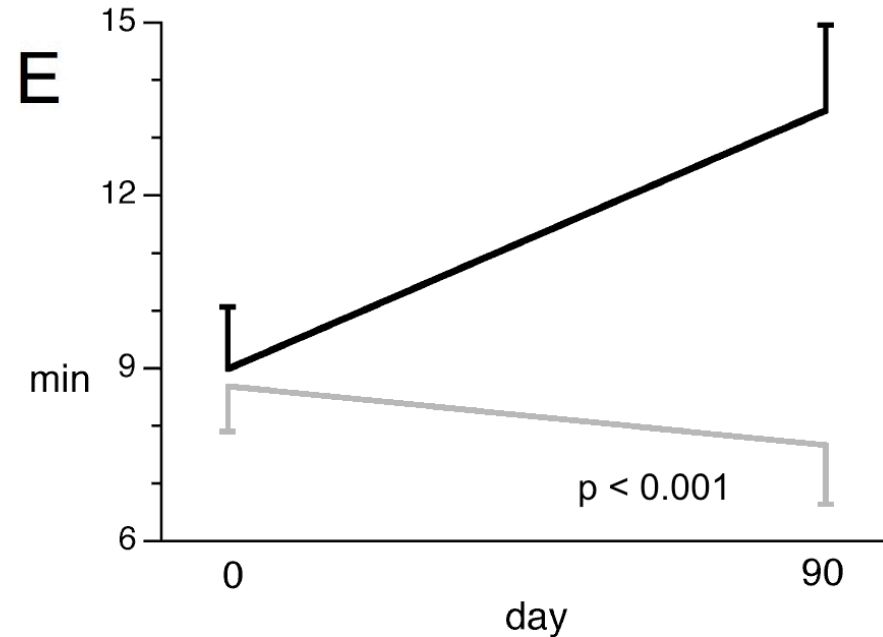
Intervention multimodale

IRAD2, Insuffisance Respiratoire Chronique à Domicile
Pison et al. Thorax 2011;66:953-60

Serum transthyretin

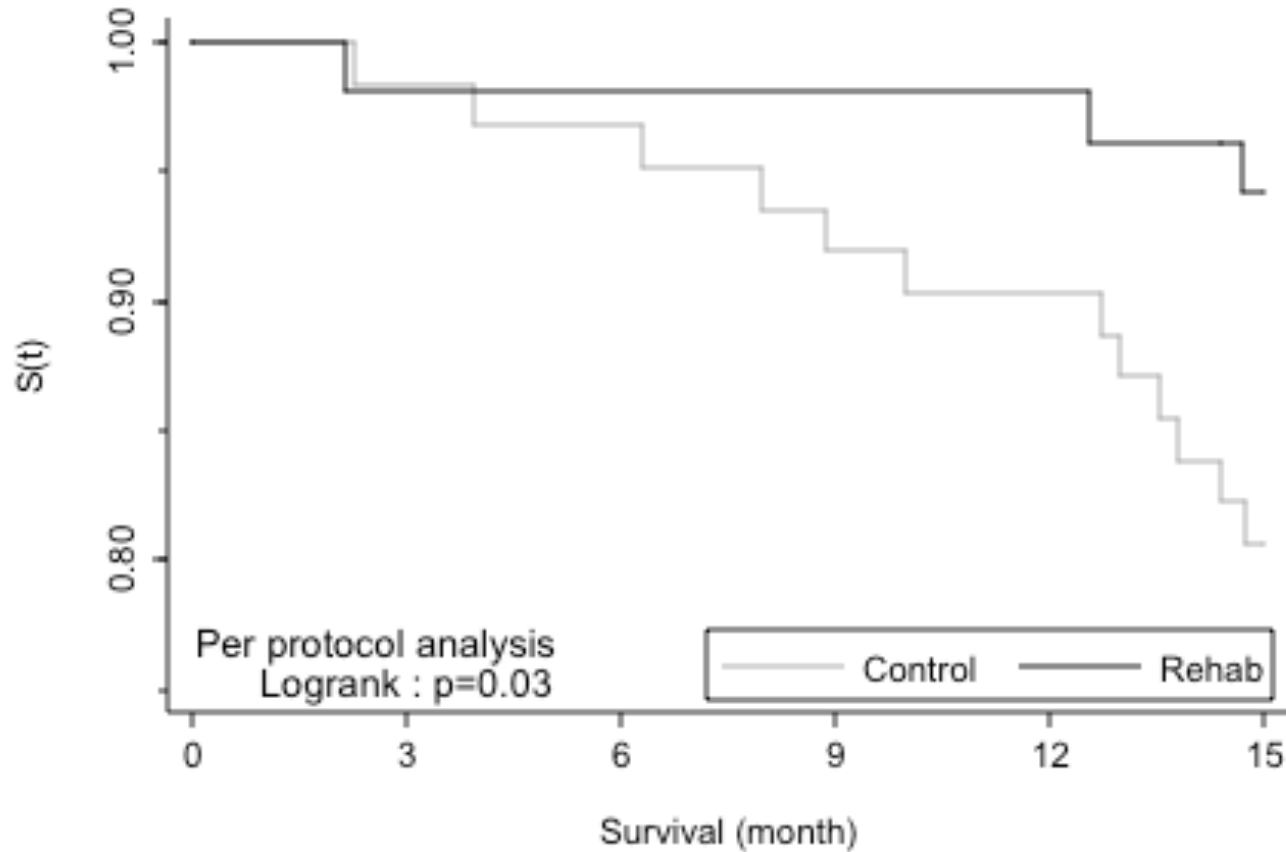


Time to exhaustion $55\%P_{max}$



Intervention multimodale

IRAD2, Insuffisance Respiratoire Chronique à Domicile
Pison et al. Thorax 2011;66:953-60



Number at risk

	0	3	6	9	12	15
Control	62	61	60	57	56	50
Rehabilitation	52	51	51	51	51	48

Intervention multimodale

INTERCOM. *van Wetering et al. Thorax 2010;65:7-13, ERJ 2010:35:79-87, J Am Med Dir Assoc 2010;11:179-187*

Patients 102, 66 ± 9 ans, VEMS 58 ± 17 %, IMC 26,1 ± 4,4
97,67 ± 9 ans, VEMS 60 ± 15 %, IMC 27,3 ± 4,7
Wmax < 70%, IMC bas chez 20%

Durée 4 mois, 20 mois

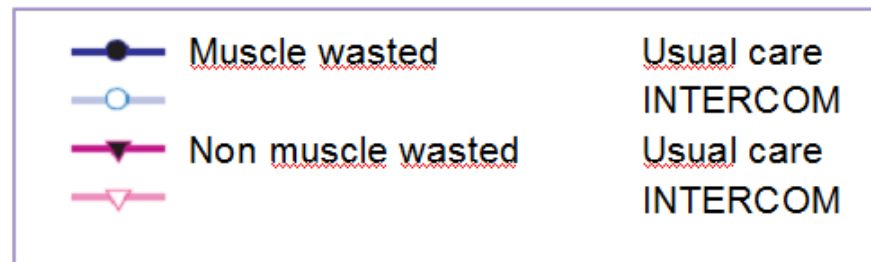
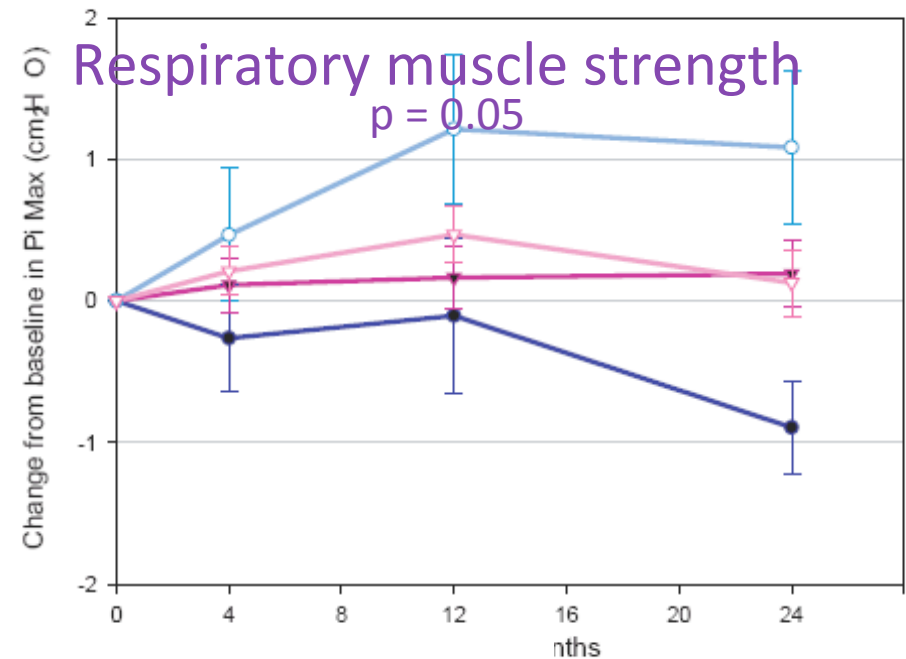
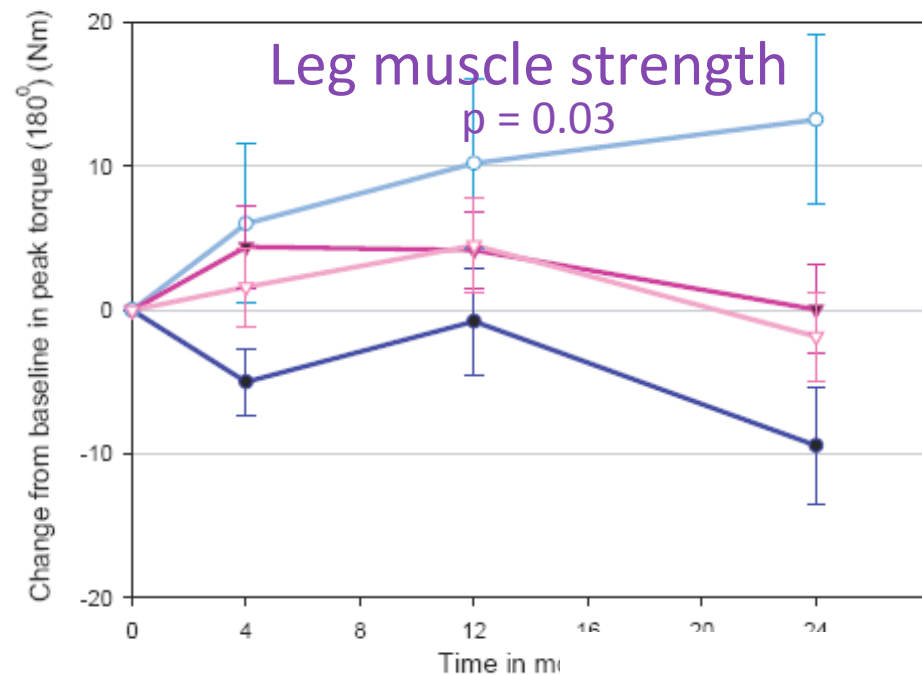
Intervention 4 mois d'intervention multimodale à domicile,
20 mois de soins de maintenance
versus soins habituels

Résultats

- 4 mois : ↑ masse musculaire, QdV, Wmax, endurance, MRC dyspnée, préhension, PM-6
- 2 ans : ↑ QdV, MRC dyspnée, endurance, PM-6

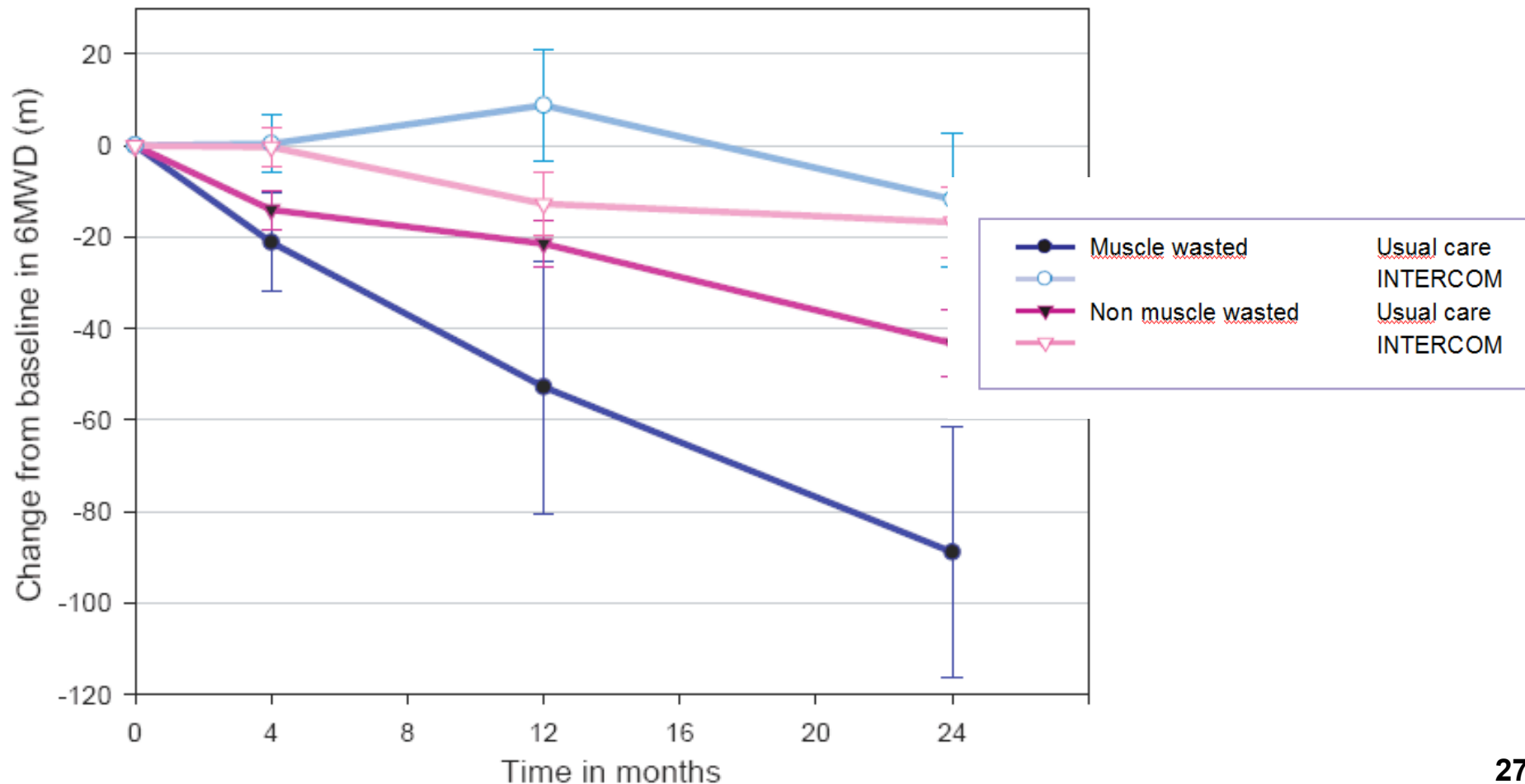
Intervention multimodale

INTERCOM. *van Wetering et al. Thorax 2010;65:7-13, ERJ 2010;35:79-87, J Am Med Dir Assoc 2010;11:179-187*



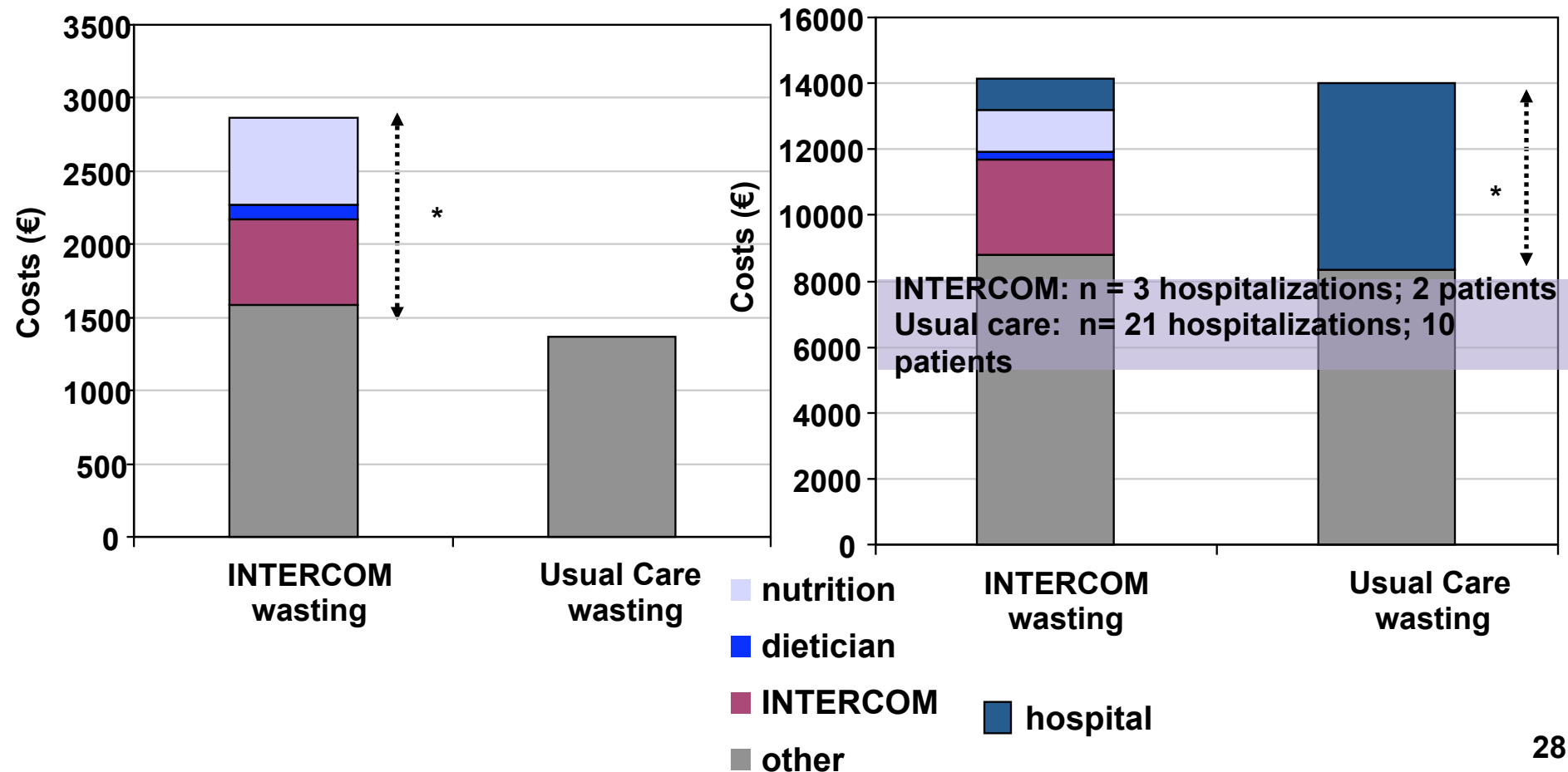
Intervention multimodale

INTERCOM. *van Wetering et al. Thorax 2010;65:7-13, ERJ 2010:35:79-87, J Am Med Dir Assoc 2010;11:179-187*



Intervention multimodale

INTERCOM. van Wetering et al. Thorax 2010;65:7-13, ERJ 2010:35:79-87, J Am Med Dir Assoc 2010;11:179-187



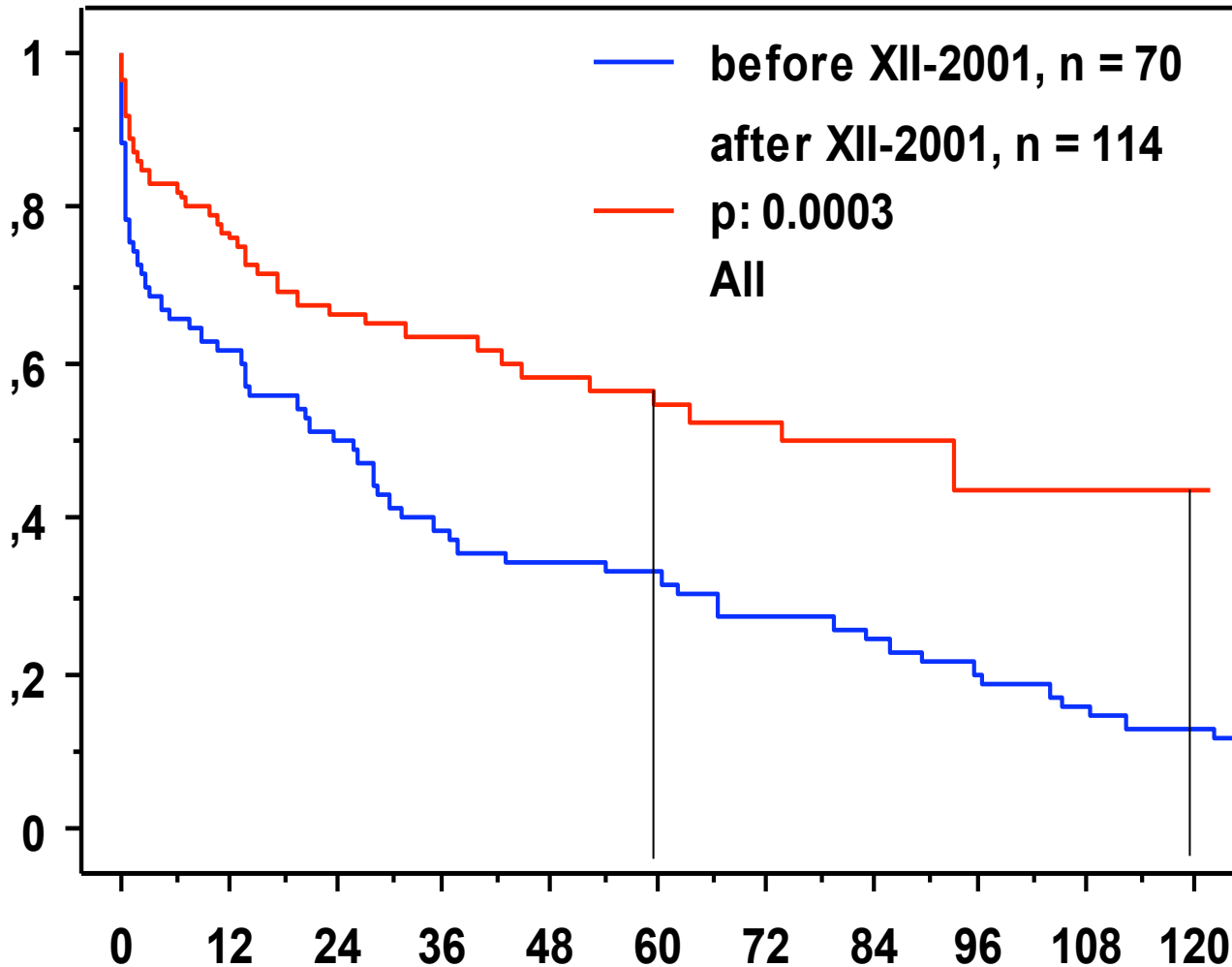
Intervention multimodale

- **Attentes des patients et objectifs, stade, co-morbidités**
- **Tabac**
- **Infection**
- **Mécanique respiratoire déficiente : LABA**
- **Hypoxémie**

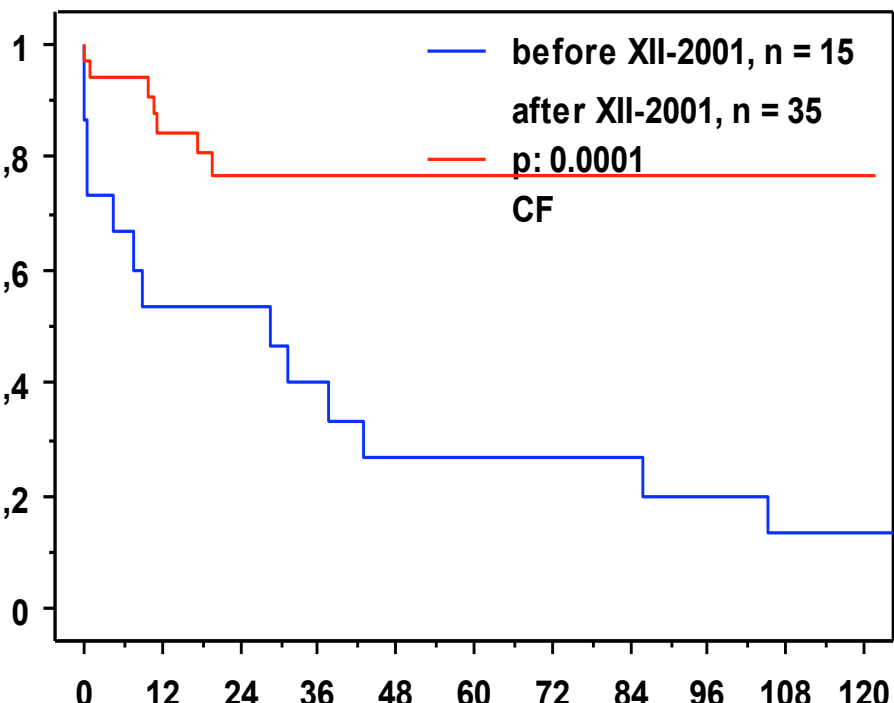
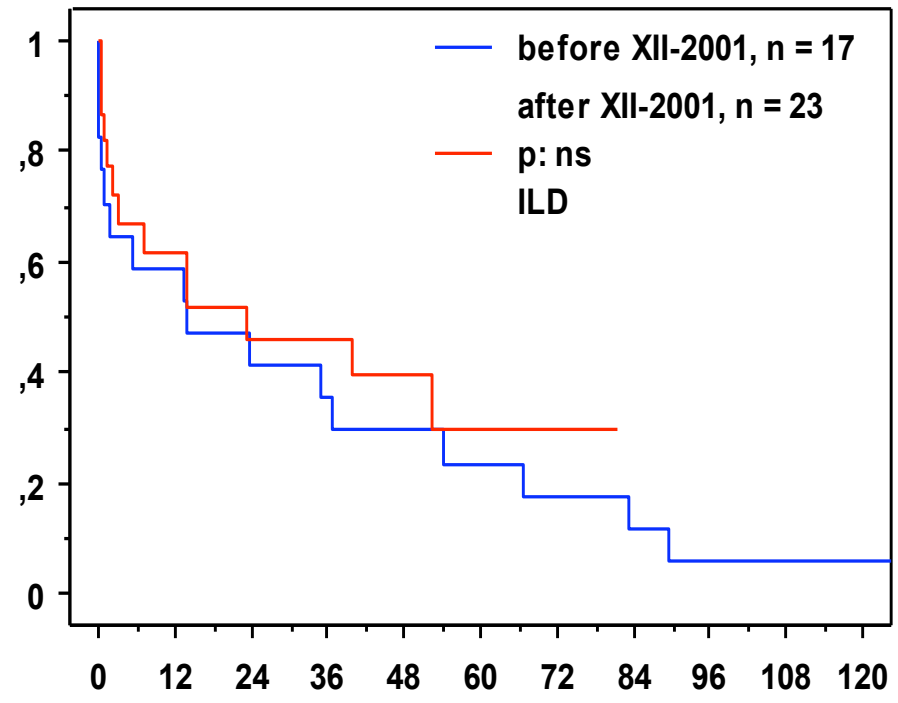
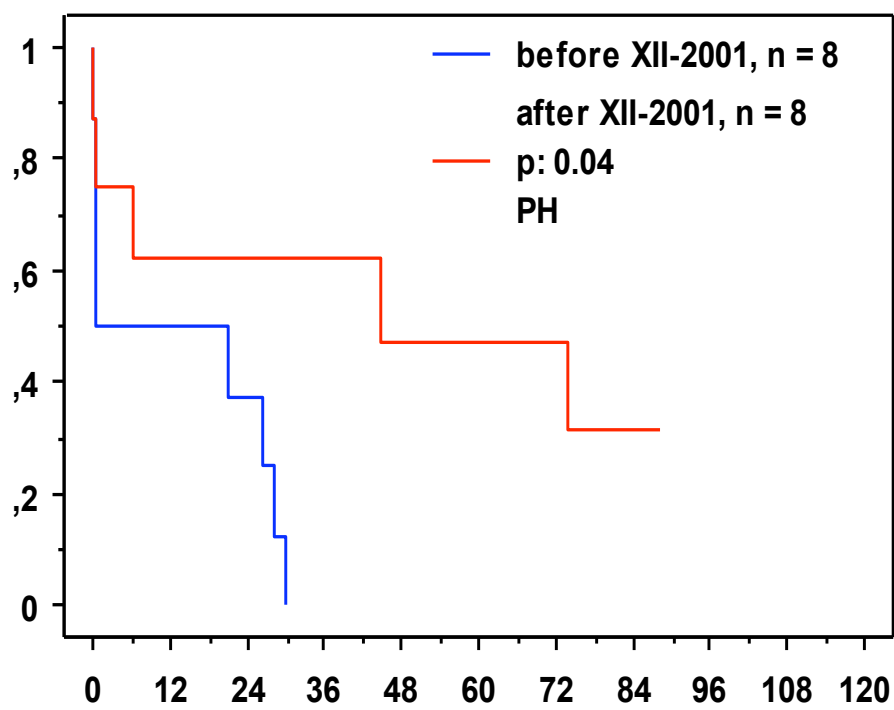
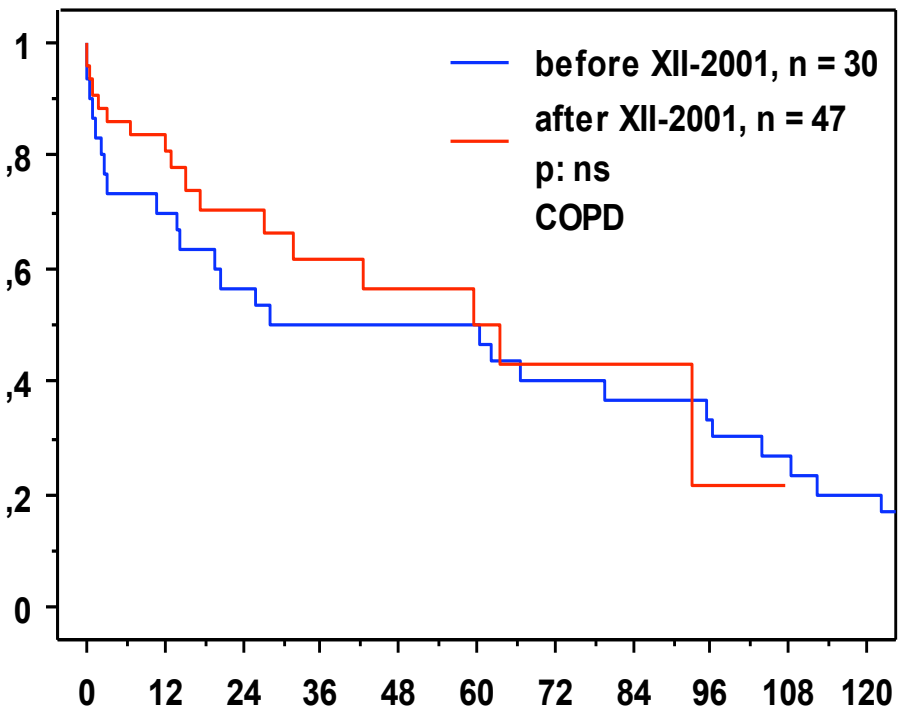
- **Consommation énergétique déficitaire**
- **Promotion des activités physiques journalières**
- **Modulation de l'inflammation systémique, *omega-3***

- ***VNI***
- ***Réduction de volume pulmonaire***
- ***Transplantation pulmonaire***

Tx pulmonaire Grenoble, VI-1990 à VI-2012



- 184 recipients
190 procedures
- 7 HL, 57 SL, 120 DL
- 121 male, 63 females
- 77 COPD
50 CF
40 ILD
18 PH



Intervention multimodale

Homme 67 ans, emphysème-HTAP, réhabilitation nutritionnelle à domicile
Réduction du volume pulmonaire par voie endoscopique LSG, 01-2010
Transplantation pulmonaire droite, 05-2010
Eur J Cardiothorac Surg 2012, June 13



Date	09-2009	02-2010	07-2010
Poids, IMC	56, 21	61, 22,9	60, 22,6
VEMS, L	0,77	1,17	2,25
CVF, L	2,27	2,86	3,31
PaO ₂ , kPa	5,36	6	12

Réhabilitation nutritionnelle à domicile

- Programme depuis 2009, J.-C. Borel, F. Frumy,
- 100 premiers patients, maintien voire amélioration composition corporelle et tolérance à l'effort



ASSISTANCE MÉDICO-TECHNIQUE À DOMICILE

Compte rendu de la réhabilitation à la nutrition et à l'activité physique

Nom : M. DANDON

Prénom : Roland

Age : 64 ans

Pneumologue : Pr. PISON/Dr. JEANJEAN/Dr. P.

Kinésithérapeute :

Médecin traitant : Dr. HADI

Planning des visites

V1 : 04/03/2010

V3 : 10/06/2010

V2 : 23/03/2010 pas de mesures prévues lors de cette visite

V4 : 07/10/2010

V5 : 14/04/2011

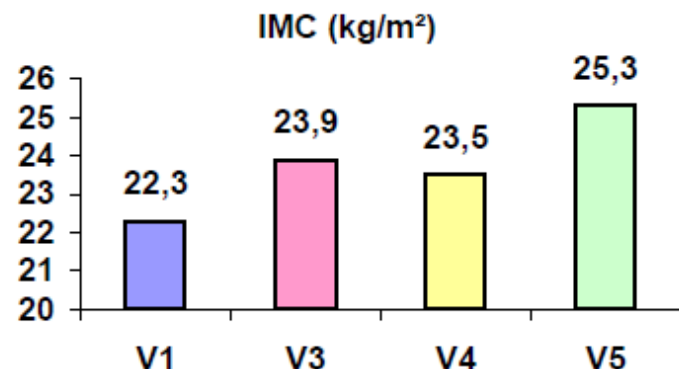
	V1	V3	V4	V5
Poids (kg) :	71,3	76,6	75	81
IMC (kg/m ²) :	22,3	23,9	23,5	25,3

Risque de dénutrition : NON NON NON NON
(oui/non)

BOD 5a

1 : bon état de santé → 8 : mauvais état de santé

a : PaO₂ ≥ 60 mmHg ; b : PaO₂ < 60 mmHg



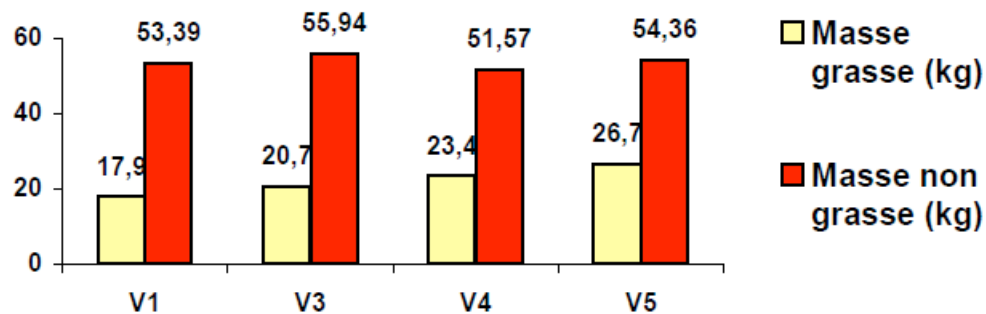
Percentile masse grasse : 50à75 50à75 75à90 75à90

Percentile masse non grasse : 10à25 25à50 5à10 25à50

Impédancemétrie

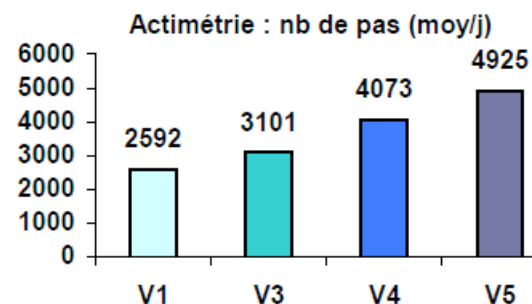
	V1	V3	V4	V5
Masse grasse (Kg) :	17,9	20,7	23,4	26,7
Masse non grasse (Kg) :	53,39	55,94	51,57	54,36

(mucles + os)

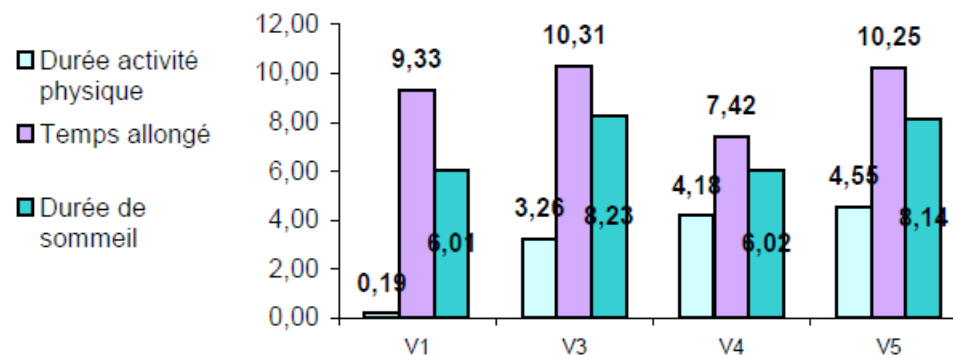


Actimétrie

	V1	V3	V4	V5
Durée actimétrie (j) :	3	4	6	4
Durée activité physique : (moy/j, h.min)	0,19	3,26	4,18	4,55
Nb de pas (moy/j) :	2592	3101	4073	4925
Temps allongé : (moy/j, h.min)	9,33	10,31	7,42	10,25
Durée de sommeil : (moy/j, h.min)	6 01	8 23	6 02	8 14



Actimétrie : moy/j, heures et minutes



Perspectives - Intervention

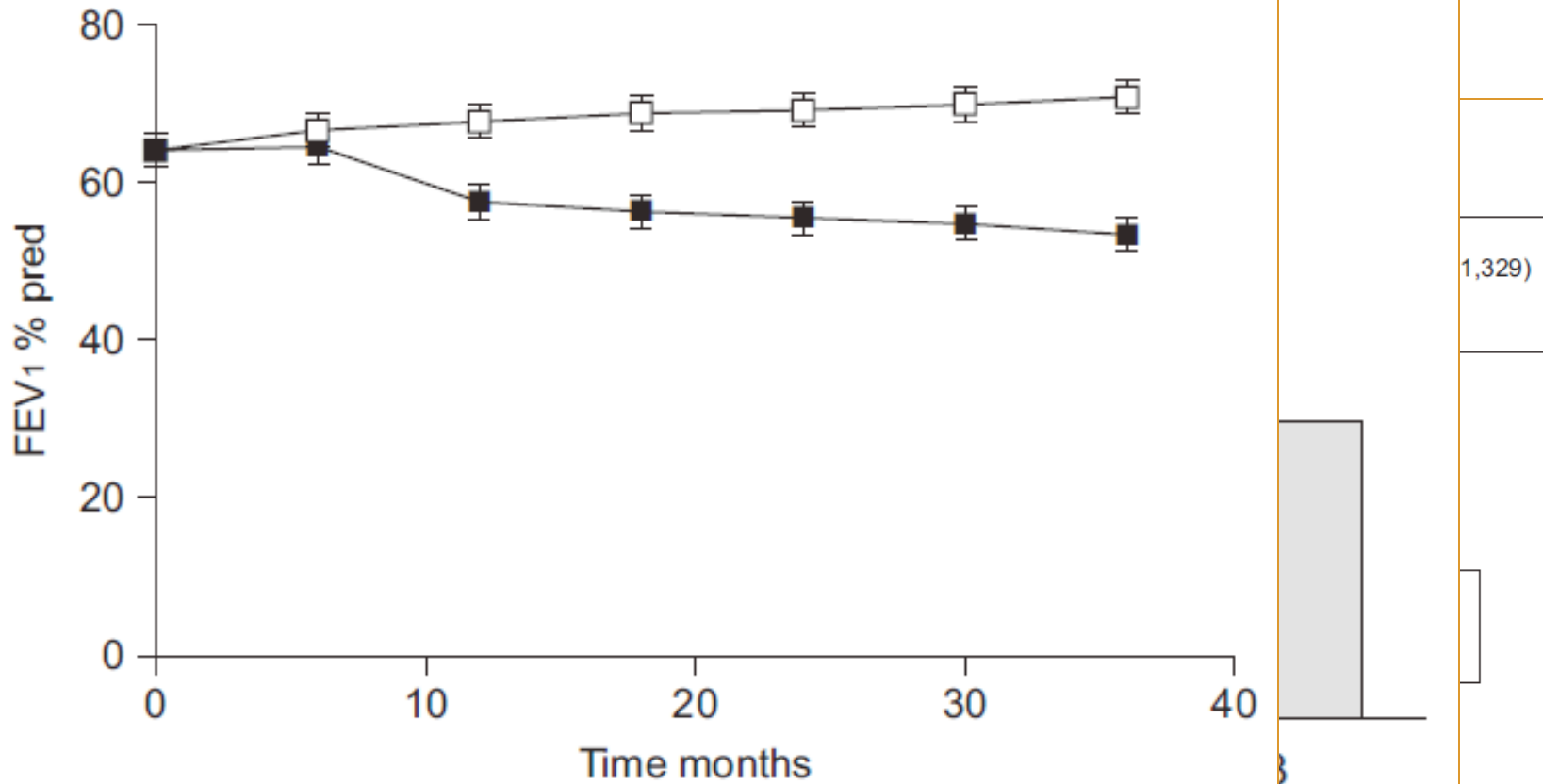
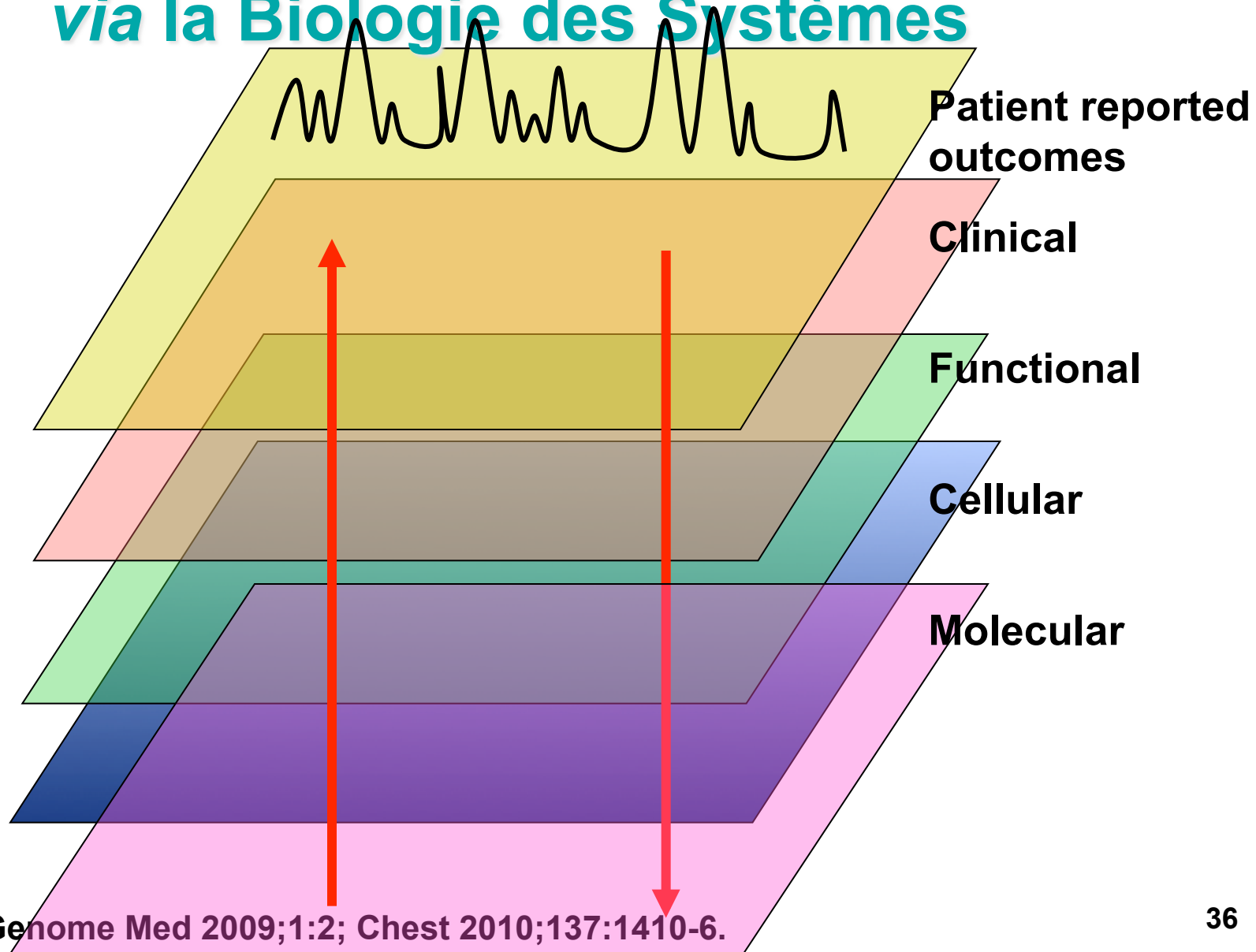


FIGURE 4. Change in forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) over the 3-yr dietetic intervention study period in patients who followed a diet rich in fruit and vegetables (□) and in those who followed a free diet (■). Data are presented as mean \pm SEM. The difference in mean annual decline in FEV₁ between the two groups obtained by a general linear model for repeated measures with Bonferroni adjustment gave a p-value of 0.03. % pred: % predicted.

Comprendre la non réponse à la réhabilitation via la Biologie des Systèmes

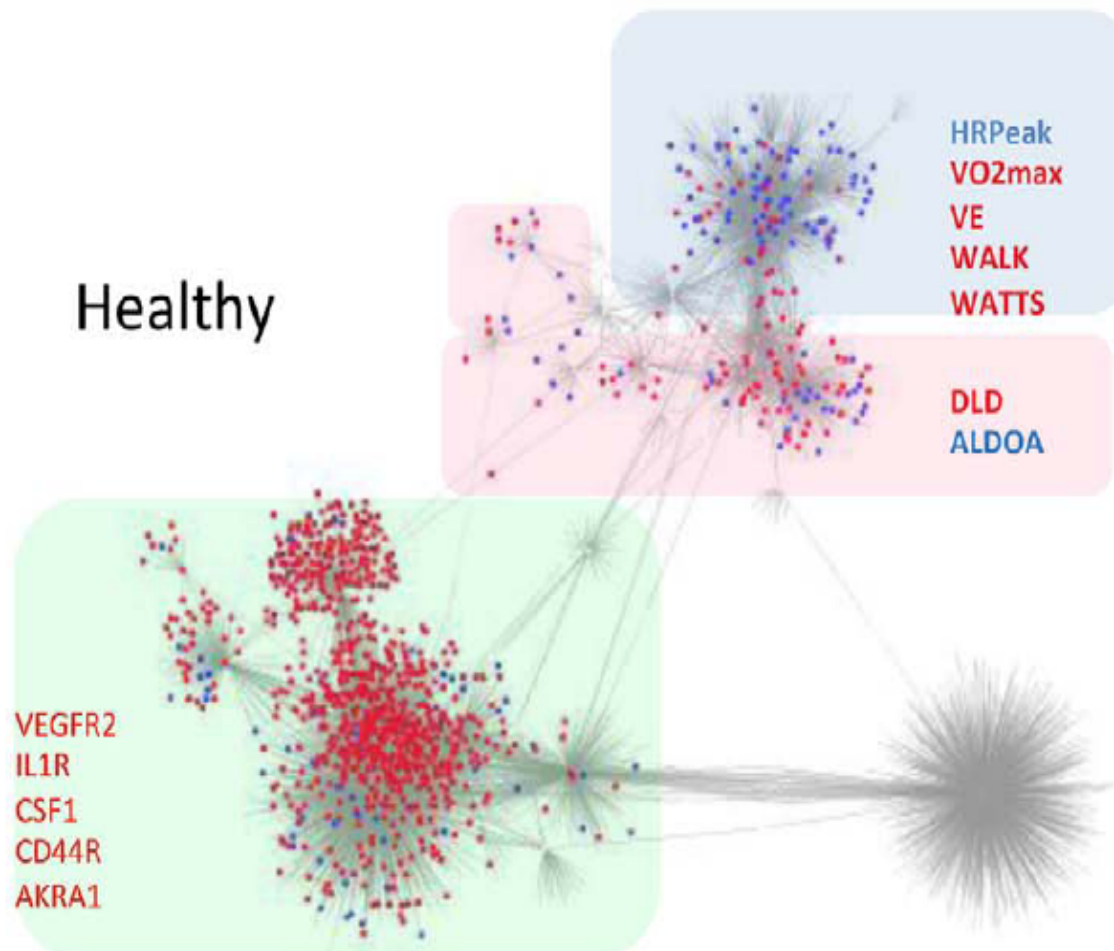


A Systems Biology Approach Identifies Molecular Networks Defining Skeletal Muscle Abnormalities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Nil Turan¹, Susana Kalko², Anna Stincone¹, Kim Clarke¹, Ayesha Sabah¹, Katherine Howlett³, S. John Curnow³, Diego A. Rodriguez², Marta Cascante⁴, Laura O'Neill³, Stuart Egginton³, Josep Roca², Francesco Falciani^{1*}

1 School of Biosciences, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom, **2** Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), (CIBERES), University of Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Institute of Biomedical Research, School of Immunity and Infection, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom, **4** Department of Biochemistry and Molecular Biology, Biology Faculty, Universitat de Barcelona, Biomedicine Institute from Universitat de Barcelona (IBUB), Barcelona, Catalonia, Spain

Healthy



GOBP generation of precursor metabolites and energy (8)
GOCC mitochondrial inner membrane (6)
GOCC respiratory chain complex I (3)
GOCC ribonucleoprotein complex (9)
GOMF Cadmium ion binding (4)

KEGG oxidative phosphorylation (10)
GOCC Mitochondrion (29)

GOBP cell adhesion (85).
GOCC ECM (47).
KEGG Focal adhesion (28).
GOBP cell motility (41).
GOBP development process (173).
GOBP intracellular signalling cascade (86).
GOBP Cell proliferation (53).
GOBP inflammatory response (25)
GOBP blood vessel development (21)

COPD_N



DLD

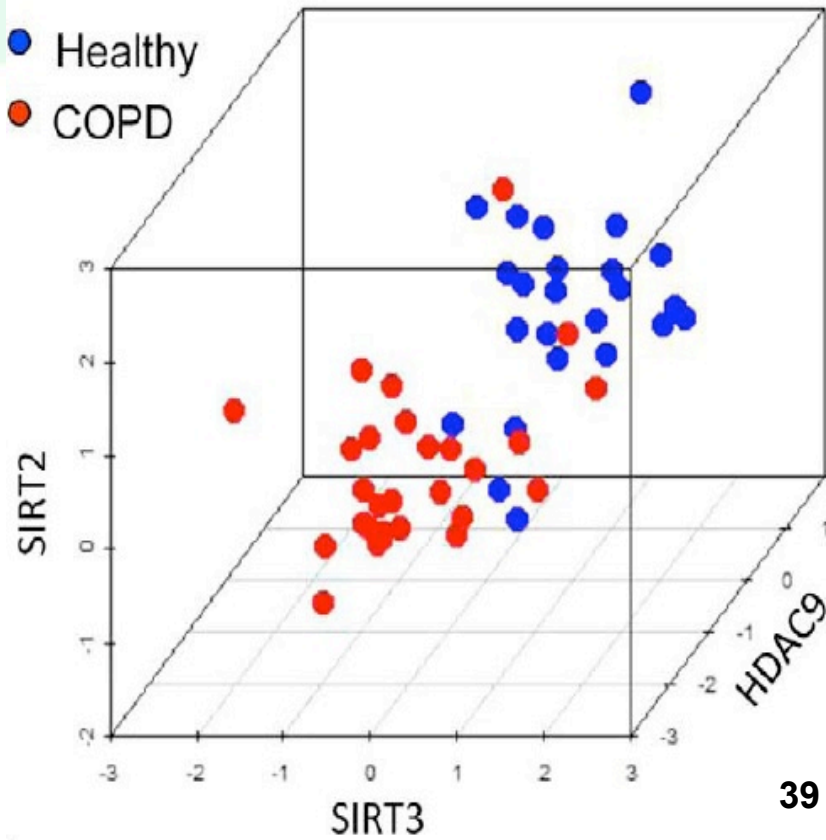
VEGFR2

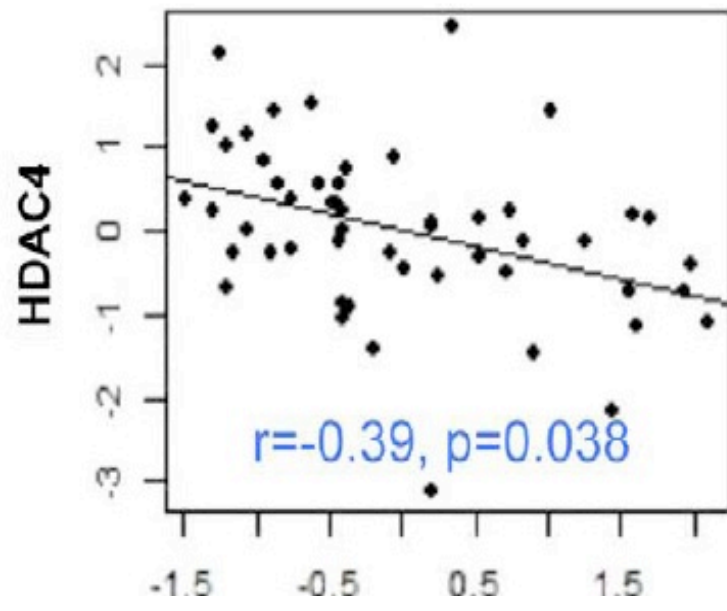
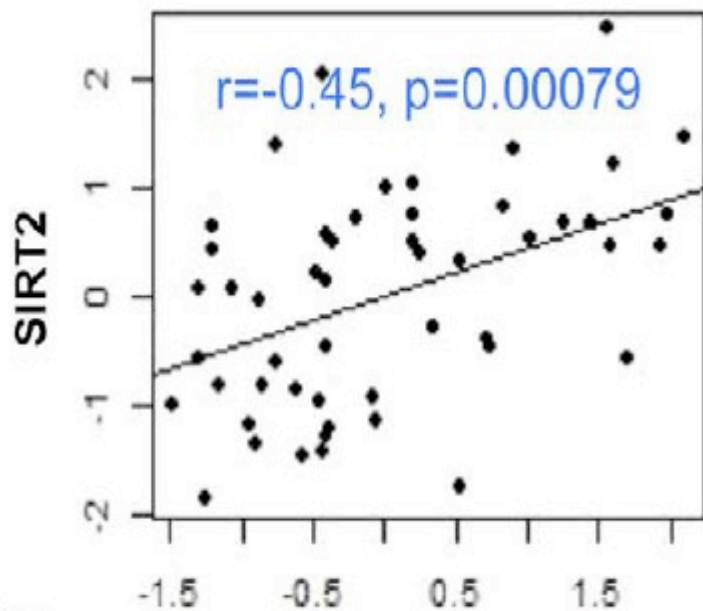
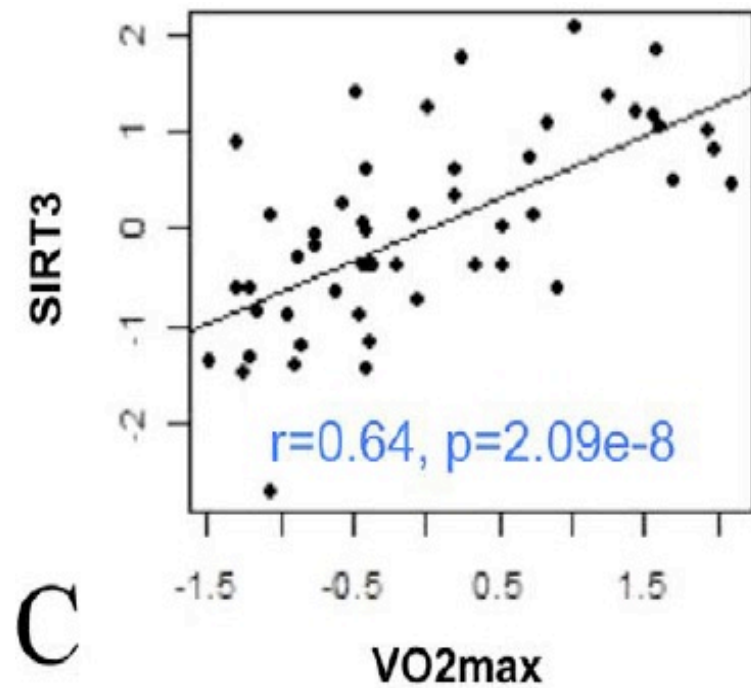
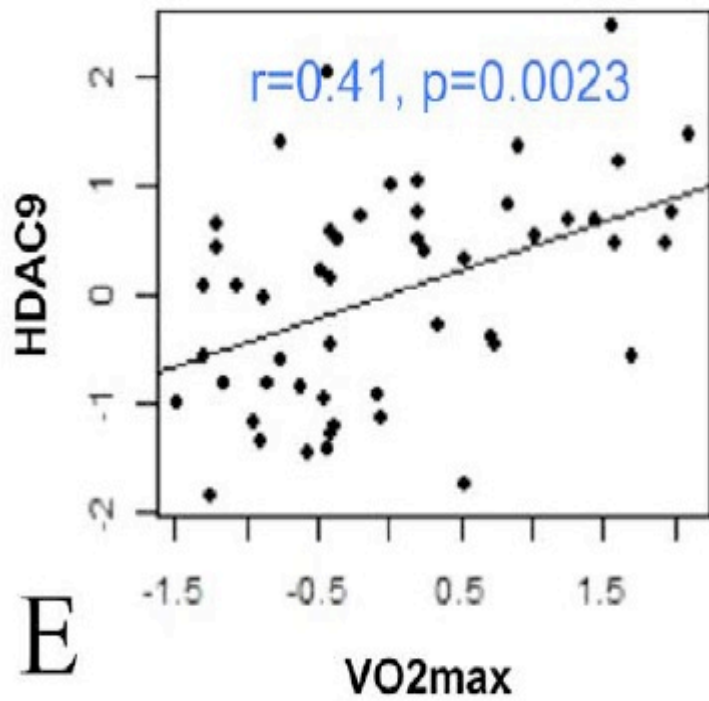
COPD_L

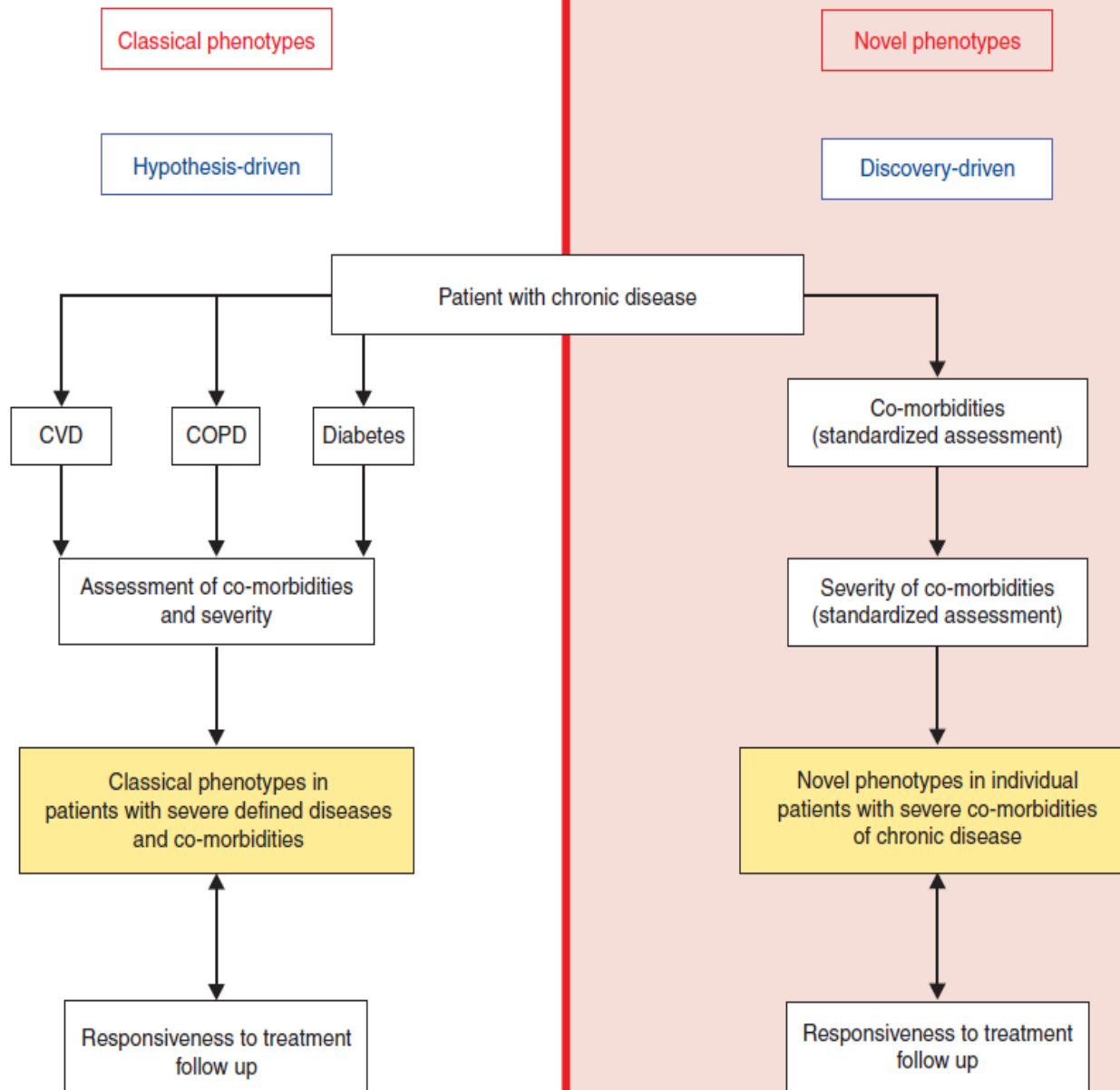


- GOCC ECM (15)
- GOCC collagen (9)
- KEGG Focal adhesion (15)
- GOBP organ development (32)
- GOBP localization of cell (13)
- GOBP Regulation of cell proliferation (16)

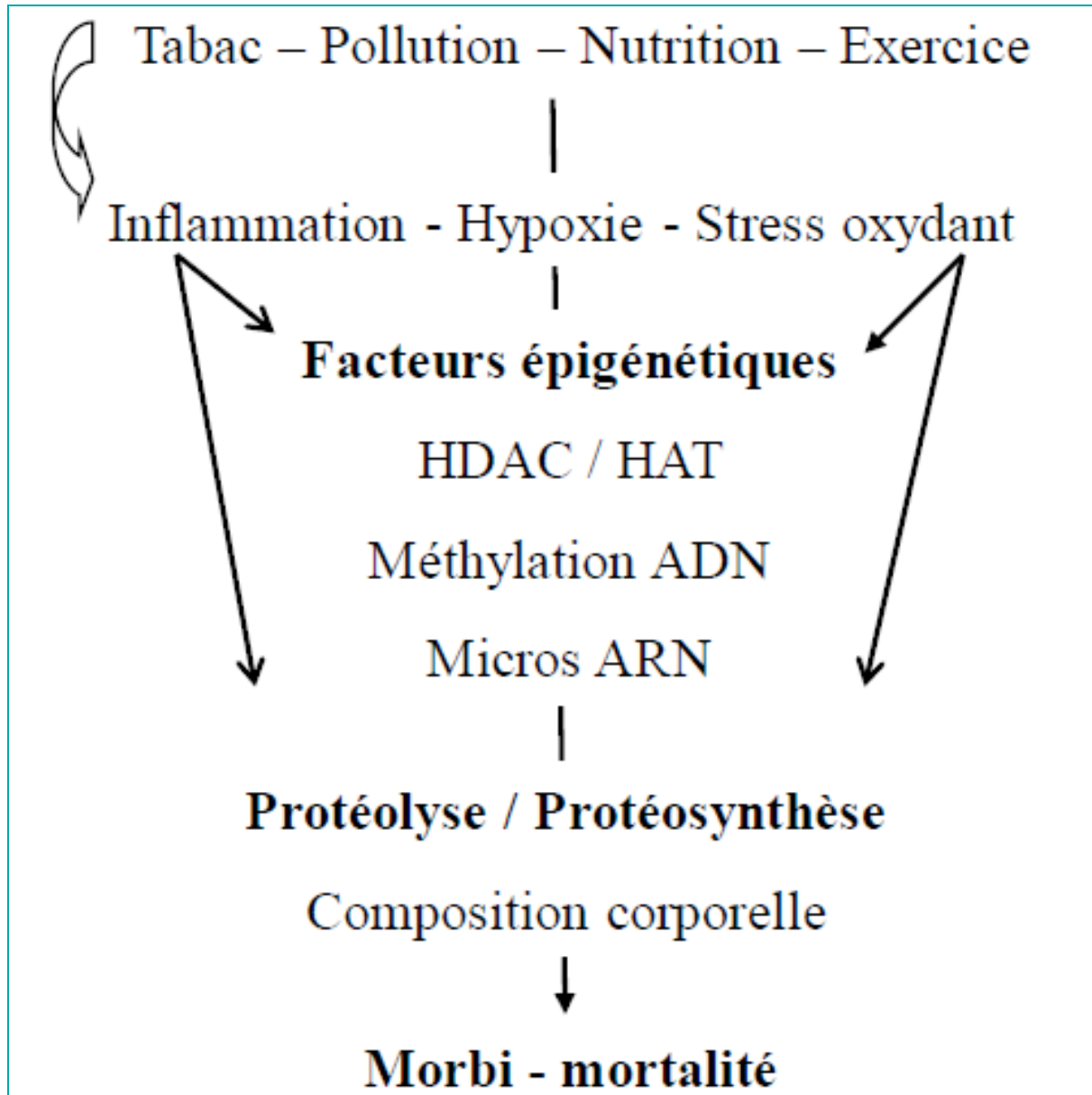
- Healthy
- COPD







Comprendre la non réponse à la réhabilitation



Conclusions

- **Évaluation multimodale nécessaire**
- **Intervention multimodale, si possible précoce**
 - **améliore les résultats cliniques**
 - **est efficace à la fois aux stades avancés et précoces de la maladie**
 - **mais nécessite d'être personnalisée selon les attentes du patient**
- **Rôle de la prise en charge à domicile - Coordination**
- **Perspectives, alicaments oméga-3, vitD, modulation épigénétiques**
- **Prévention du tabagisme à l'École Primaire**

**BIEN MANGER, BOUGER,
PROTÈGE VOTRE SANTÉ.**

**Eau à
volonté**



5 par jour
au moins



Fruits & légumes

A chaque
repas
selon l'appétit

**Bouger
au moins
30 minutes
par jour !**



Féculents

3 par jour



Produits laitiers

1 ou **2** fois
par jour



Viandes, œufs et poissons

Sucré

Gras

Salé



**limiter
la consommation**



Pour plus d'informations

www.mangerbouger.fr



Remerciements

- **N. Cano, C. Chérion, Cl. Pichard, H. Roth**

- **Centres**
 - Genève, J.-P. Janssens, Cl. Pichard
 - Clermont-Ferrand, N. Cano
 - Grenoble, J.C. Borel, E. Maclet, I. Vivodzev, A.S. Michallet, B. Wuyam, C. Pison
 - Limoges, B. Melloni, M.T. Antonini, JC. Desport
 - Montpellier, L. Meziane, M. Hayot, Ph. Godard, C. Préfaut
 - Pitié Salpêtrière, J. Gonzalez, T. Similowski
 - Poitiers, F. Caron, J. Augustin, J.Cl. Meurice
 - Rouen, L. Molano, C. Tardif, A. Cuvelier, J.F. Muir
 - Saint Etienne, I. Court Fortune, F. Costes, M. Charles, B. Januel

- **Pharma, Associations & Academic Funds**
 - NUTRICIA-Danone, Organon
 - ANTADIR, AGIR@dom
 - PHRC, DIRRC, SFNEP, CNMR