



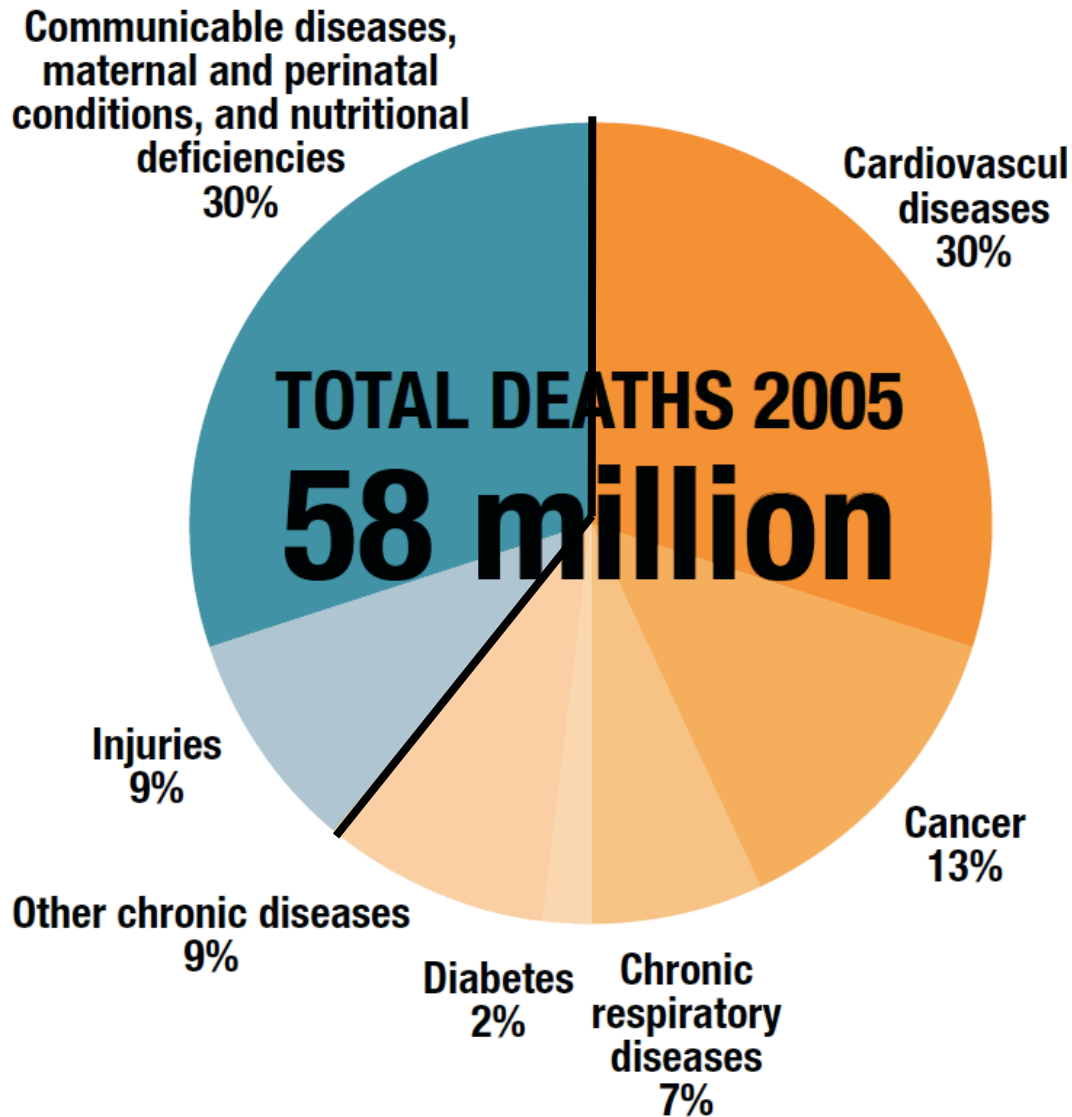
Phénotype nutritionnel des maladies chroniques d'organe

Pr Noël J Cano

Centre de recherche en Nutrition Humaine d'Auvergne

UMR 1019 INRA-Université d'Auvergne

Service de Nutrition Clinique, CHU de Clermont-Ferrand

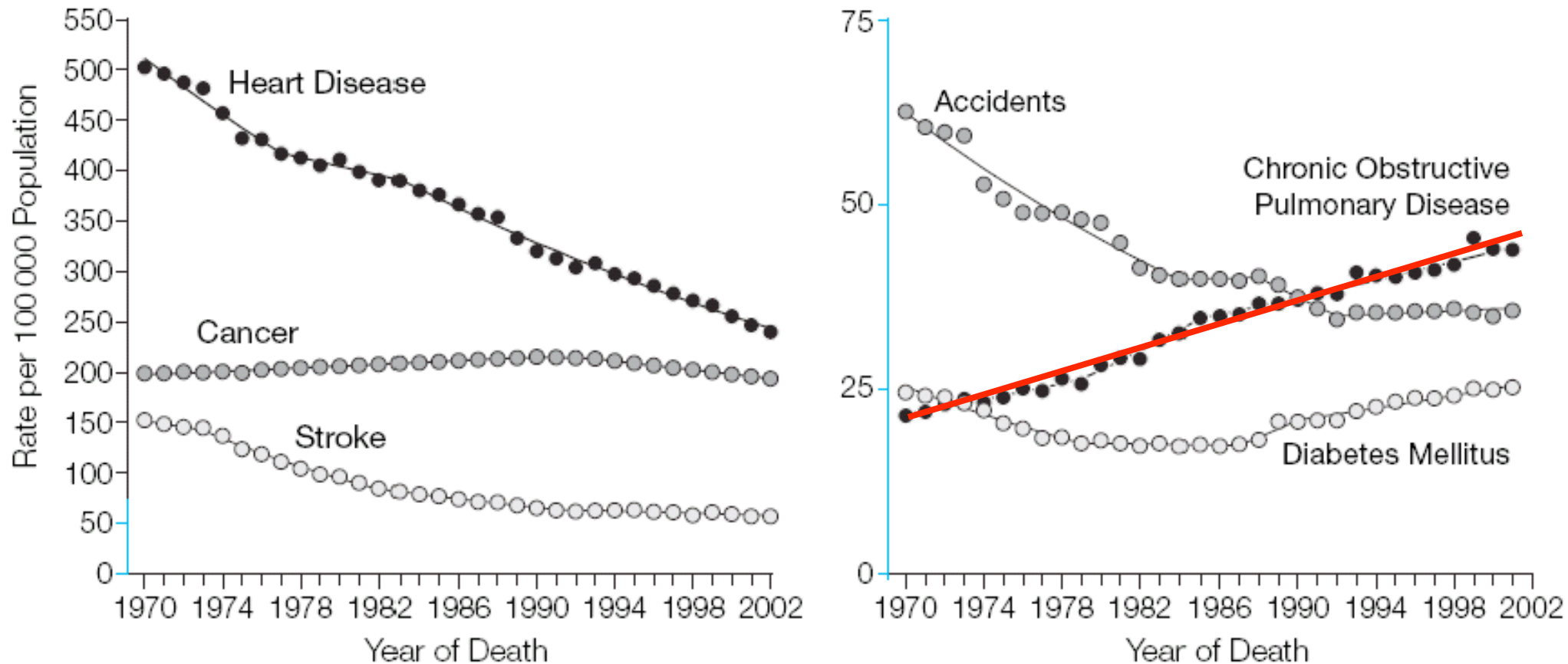


Chronic diseases 61%

Chronic organ failure 16%

Maladies chroniques d'organe : un déficit de santé publique

Figure 1. Trends in Age-Standardized Death Rates for the 6 Leading Causes of Death in the United States, 1970-2002



Rates are age-adjusted to the 2000 US standard population.

**Plan pour l'amélioration
de la qualité de vie
des personnes atteintes
de maladies chroniques
2007-2011**

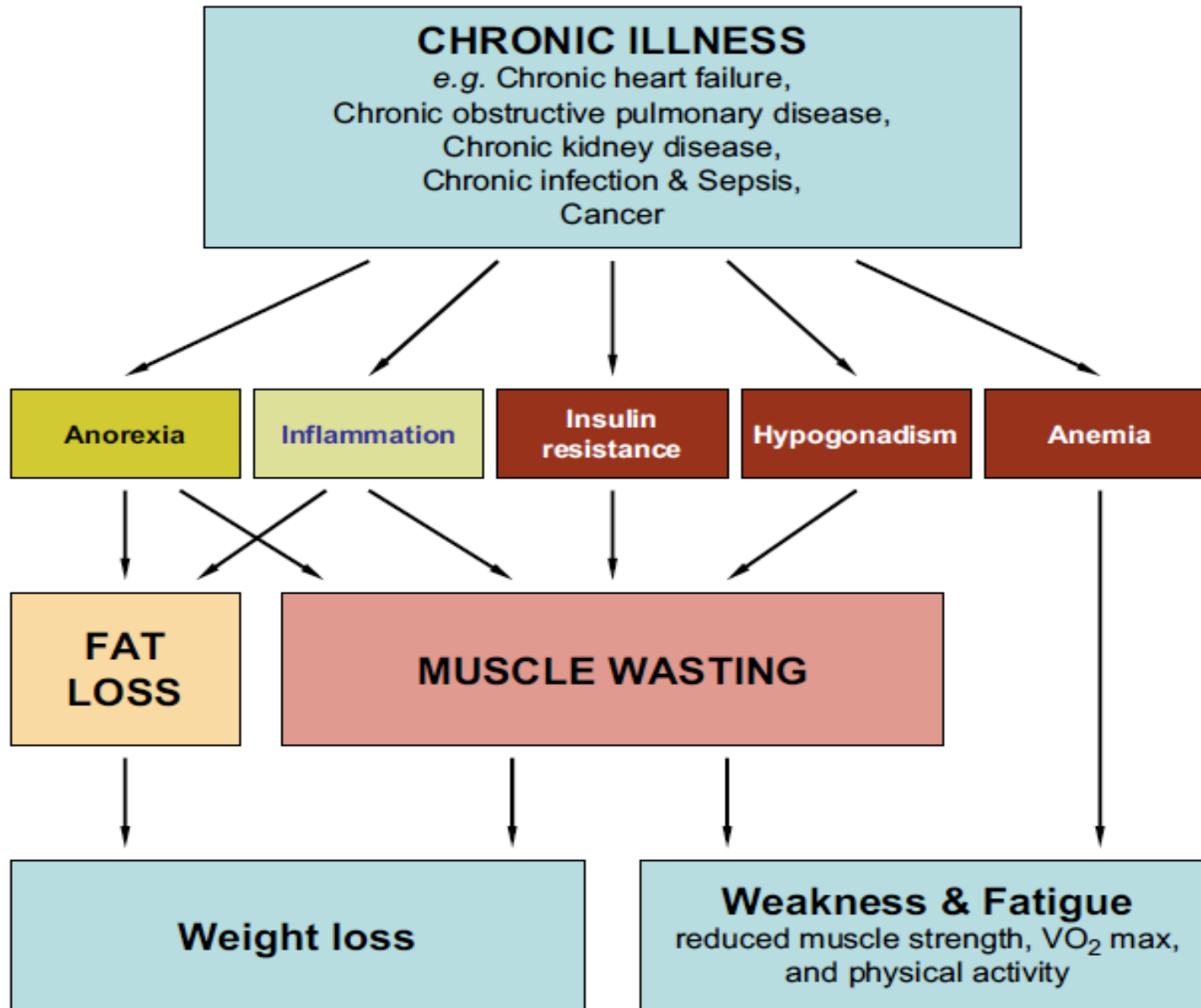
Œuvrer en partenariat pour lutter contre les quatre maladies non transmissibles – maladies cardio-vasculaires, diabète, cancers, affections respiratoires chroniques – et les quatre facteurs de risque communs – tabagisme, sédentarité, mauvaise alimentation, usage nocif de l'alcool.

Plan d'action 2008-2013
pour la Stratégie mondiale
de lutte contre les maladies
non transmissibles

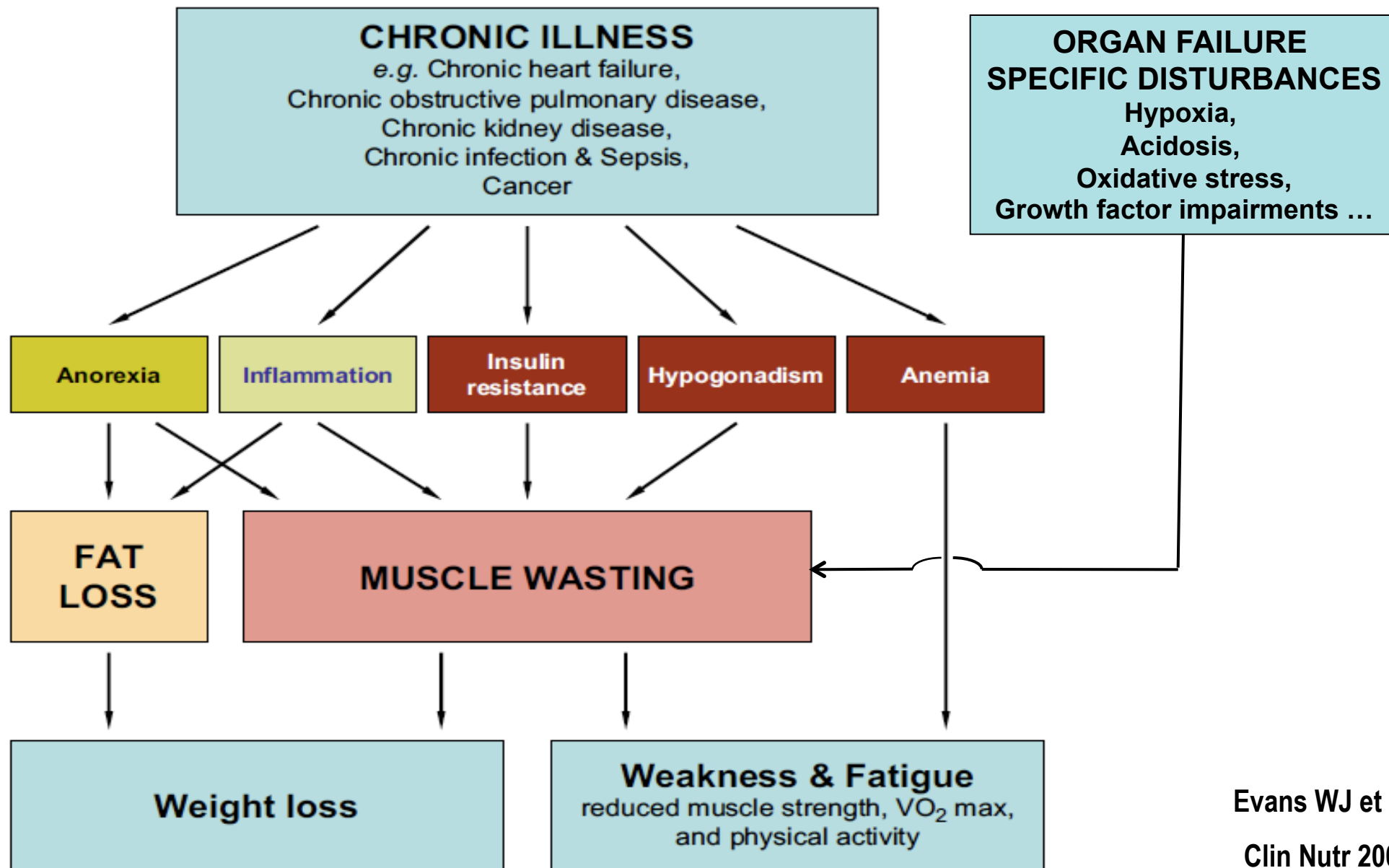


**Organisation
mondiale de la Santé**

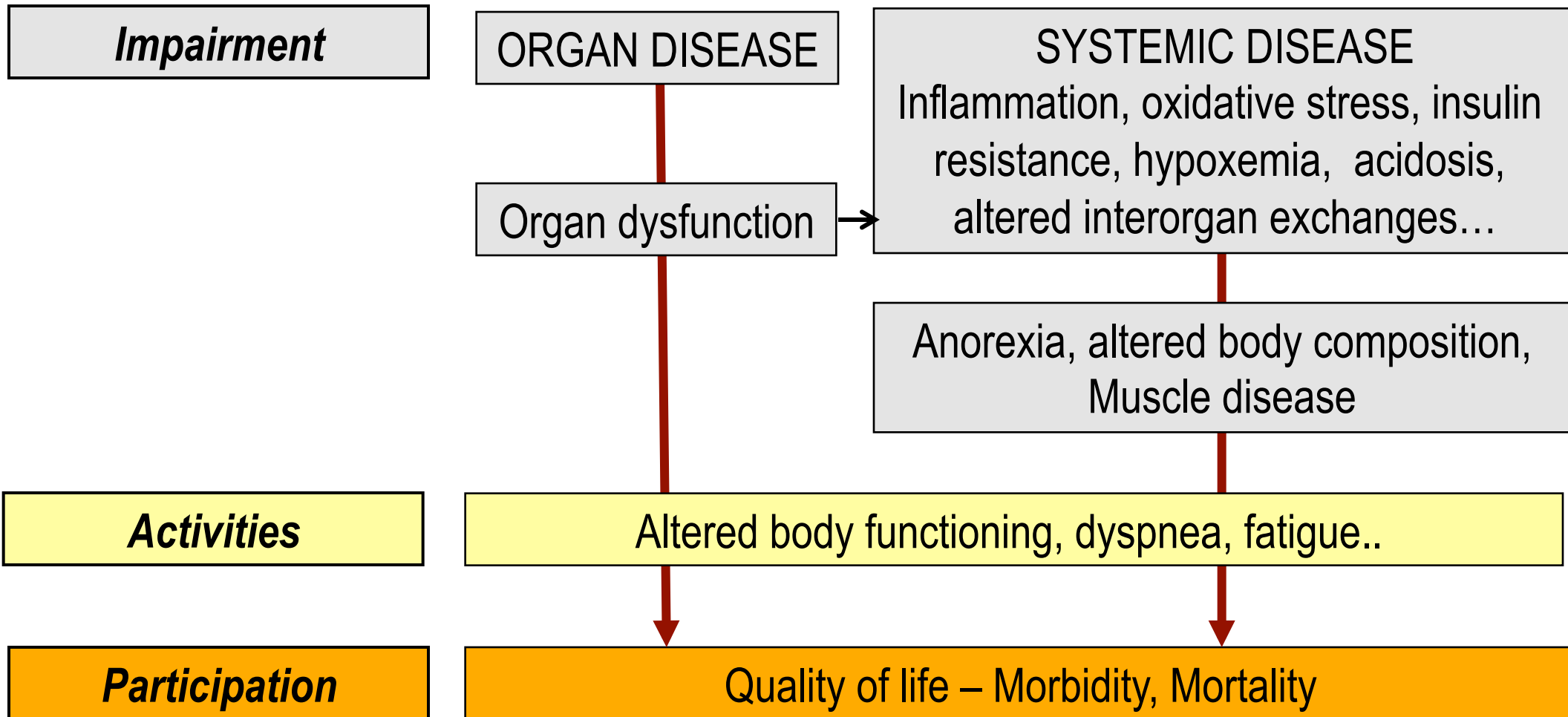
Phénotype nutritionnel des maladies chroniques d'organe



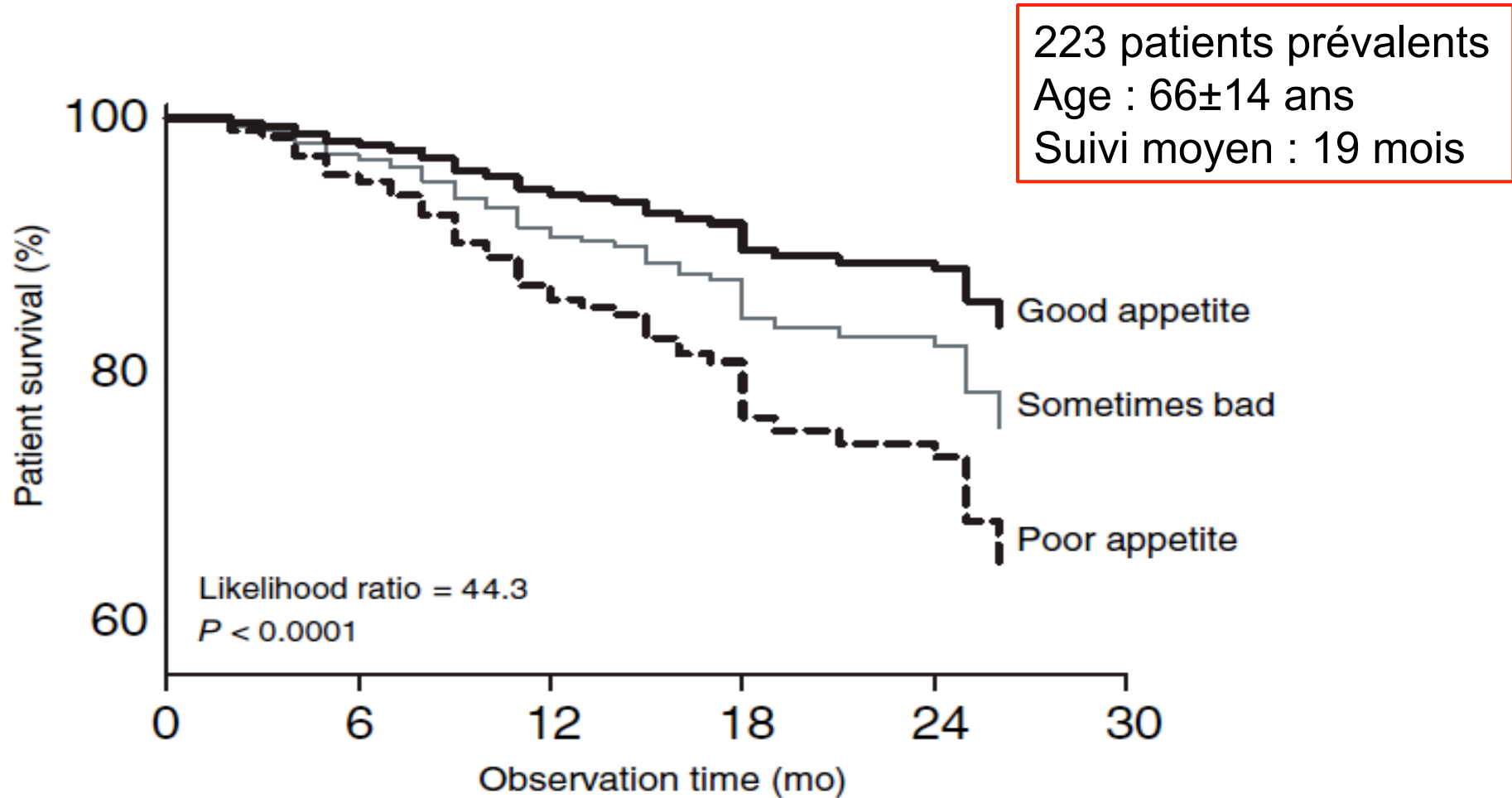
Phénotype nutritionnel des maladies chroniques d'organe



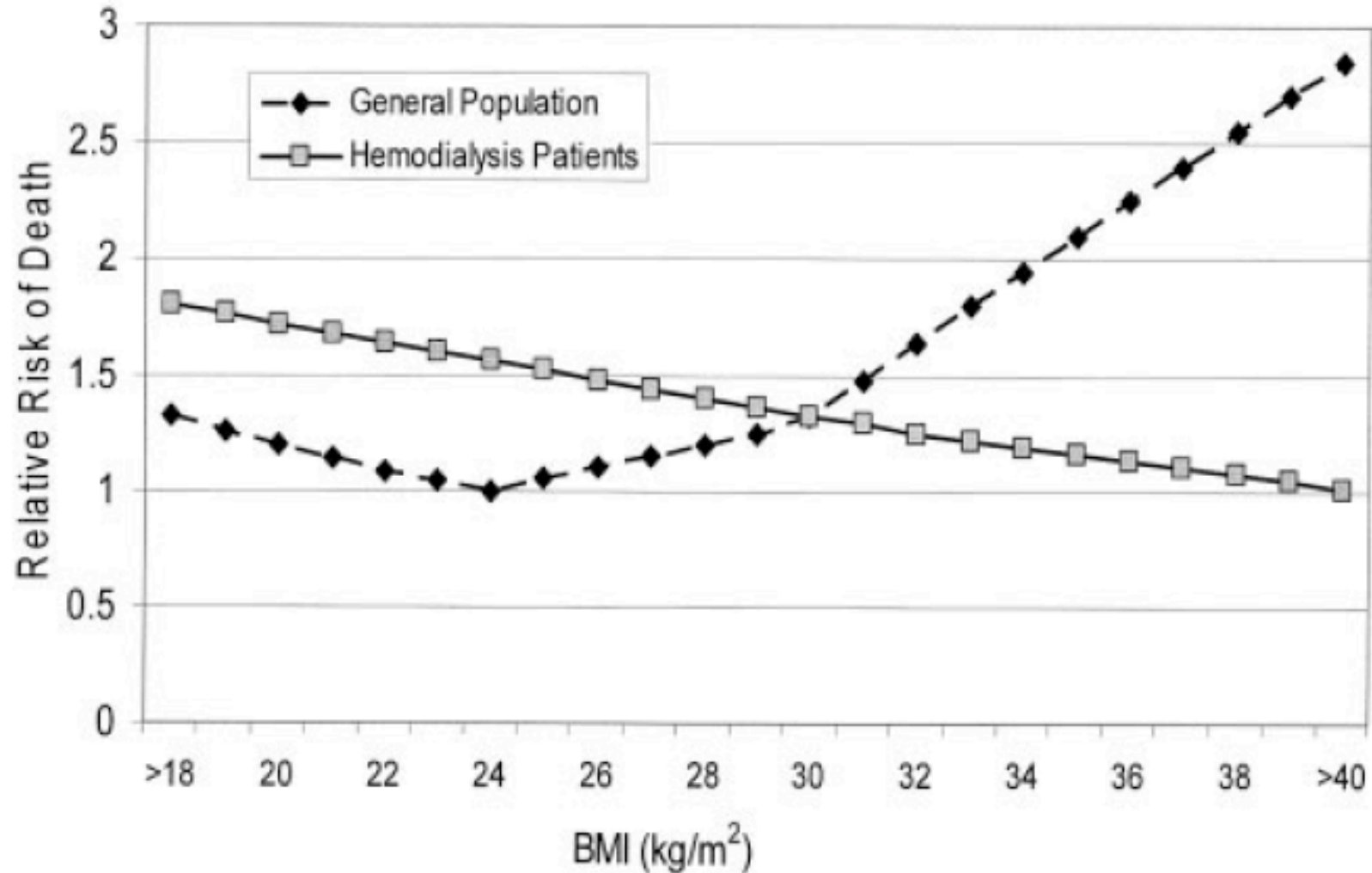
Phénotype nutritionnel des maladies chroniques d'organe



Appetit et survie chez le patient hémodialysé

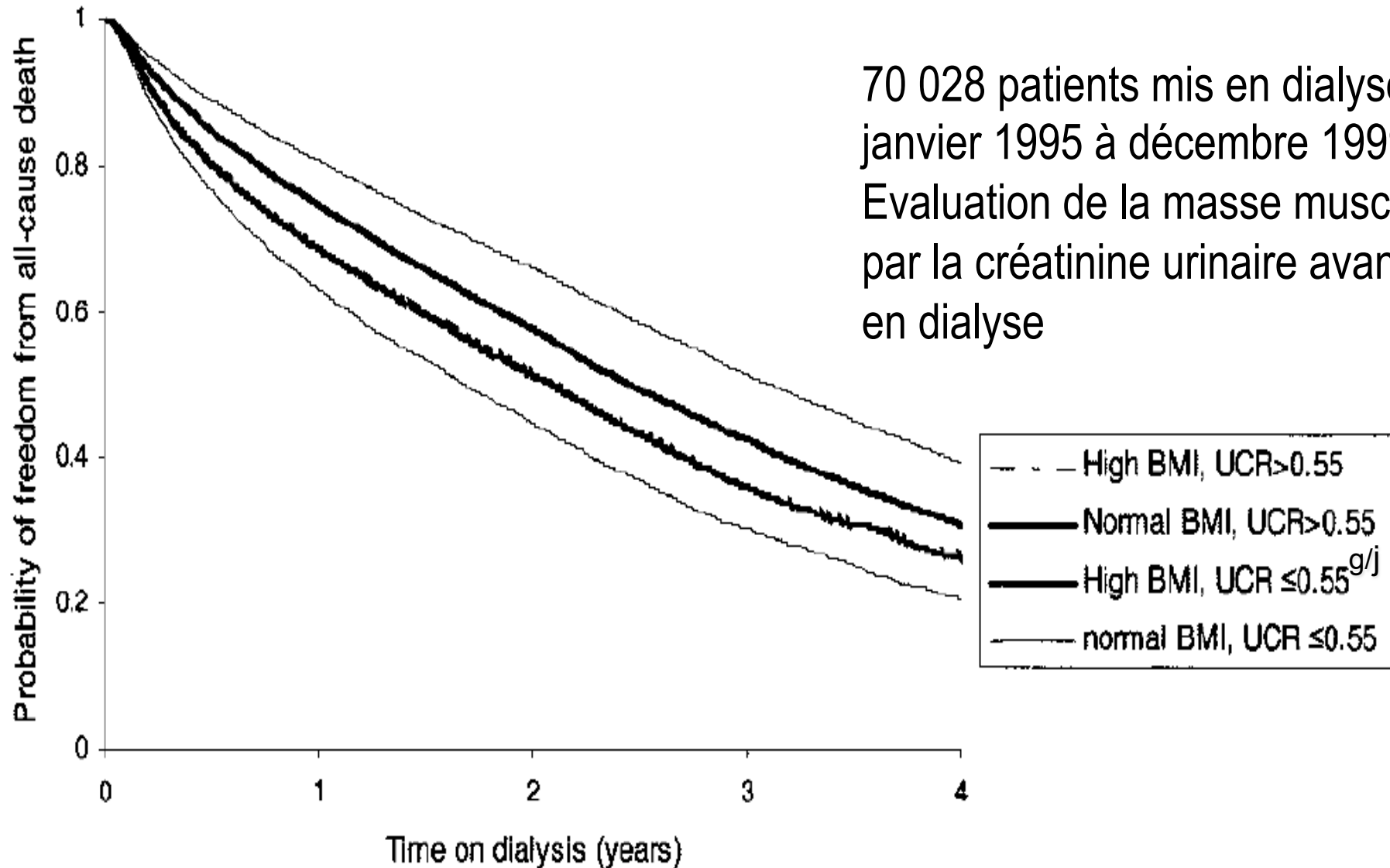


Phénotype nutritionnel des maladies chroniques d'organe



Composition corporelle et survie à long terme

70 028 patients mis en dialyse de janvier 1995 à décembre 1999
Evaluation de la masse musculaire par la créatinine urinaire avant mise en dialyse

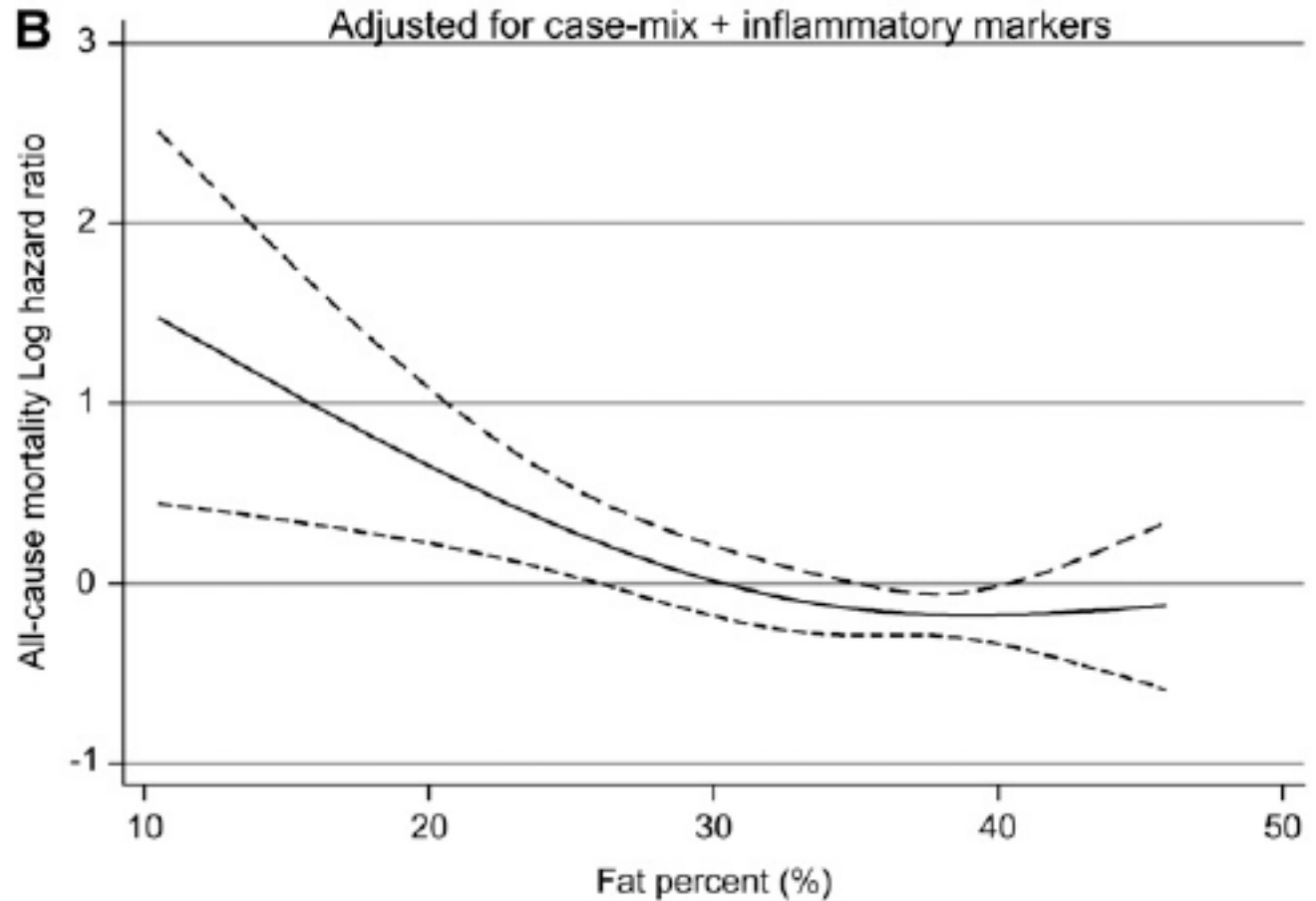


Composition corporelle et survie à long terme

Patients hemodialysés prévalents

742 MHD patients,

- age of 54 ± 15 y
- men (n = 391)
- women (n = 351)
- LBM and FM measured by near-infrared interactance



Phénotype nutritionnel des maladies chroniques d'organe

Structure musculaire au cours des maladies chroniques d'organe:

↓ Fibres de type I (oxydatives) et ↑ type II (glycolytiques)

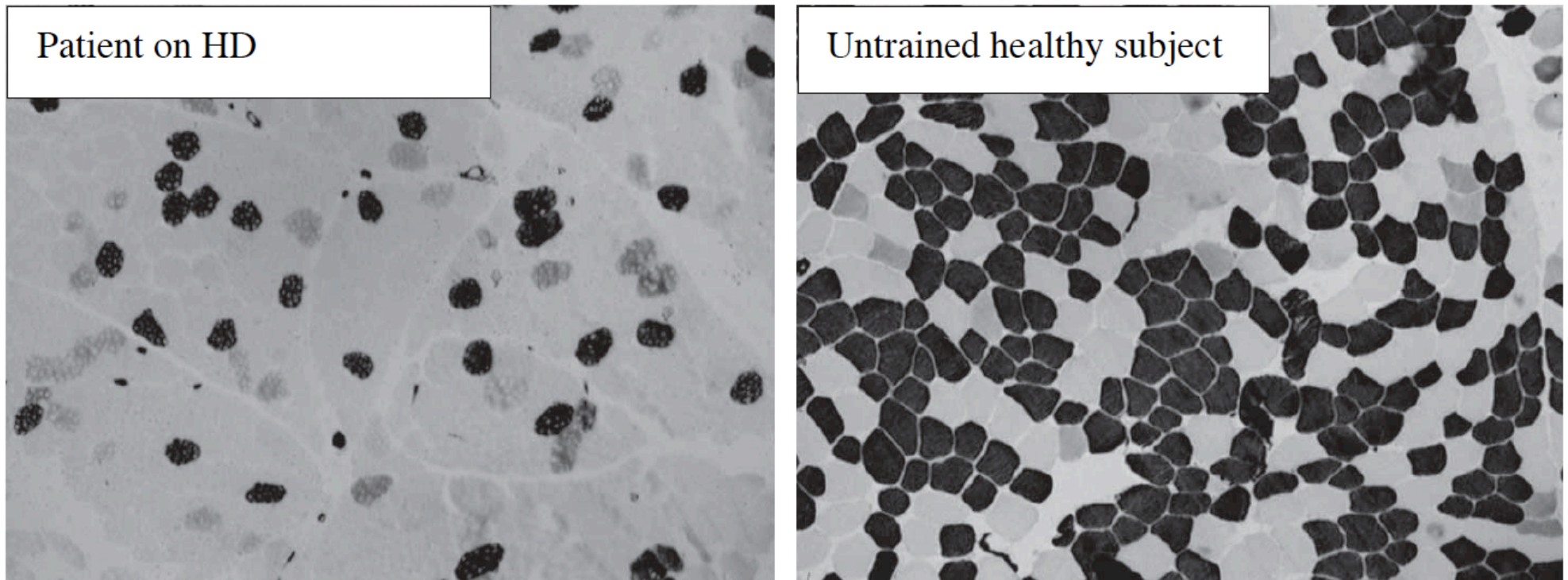
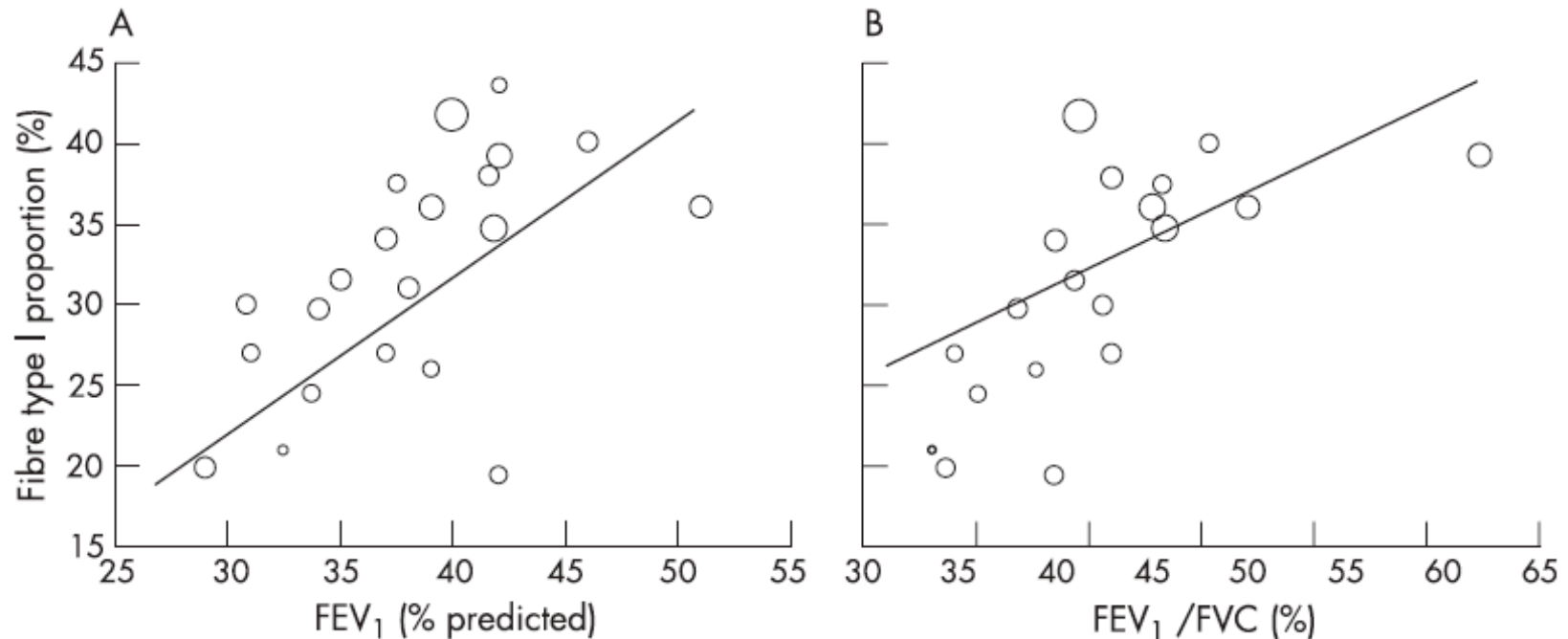


Figure 1. ATPase staining (pH 4.30) of cryosections of muscle biopsies from the vastus lateralis muscle of a patient on HD and an untrained healthy subject. Dark fibres = type 1 fibres; white fibres = type 2 fibres (2a, 2ax and 2x); grey fibres = type 1/2a fibres. Notice that there are significantly fewer type 1 fibres in the skeletal muscle of the patient on haemodialysis compared with the healthy subject.

Phénotype nutritionnel des maladies chroniques d'organe

Revue systématique et méta-analyse de 8 études portant sur les types de fibres musculaires et les marqueurs de gravité de la BPCO

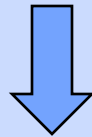
- Diminution de la capacité oxydative
- Altération de la respiration mitochondriale
- ↓ fibres de type 1 corrélée avec la sévérité de la maladie respiratoire



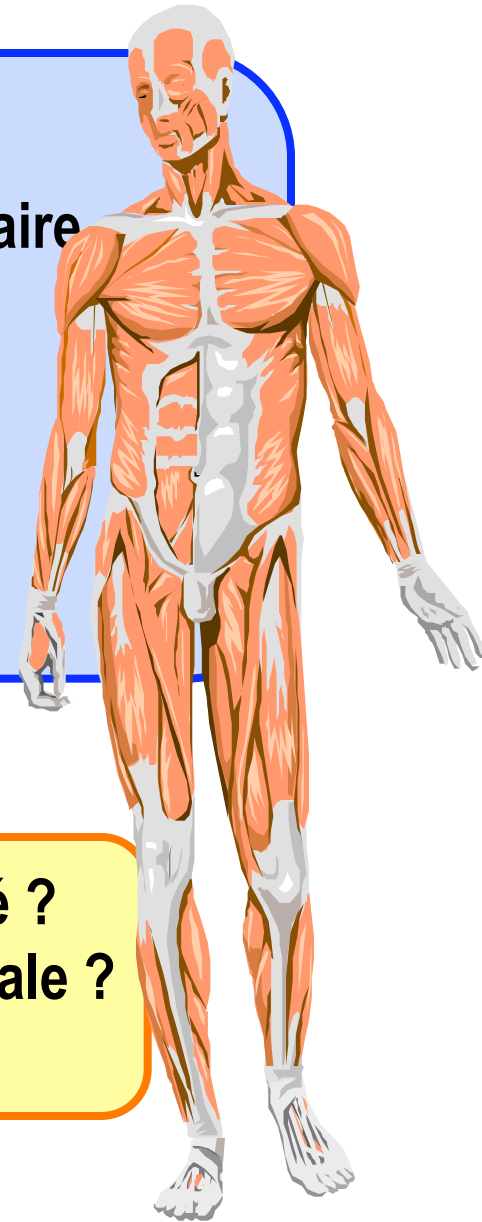
Phénotype nutritionnel des maladies chroniques d'organe

- ◆ Anorexie
- ◆ Anémie
- ◆ Inflammation, stress oxydatif
- ◆ Insulino résistance, hypogonadisme
- ◆ Activité physique réduite
- ◆ Fonte musculaire et perte de masse grasse
- ◆ Altération de la structure et du métabolisme oxydatif musculaire
- ◆ Contexte
 - ✓ Dépression, solitude, pauvreté
 - ✓ Hospitalisations et médicaments multiples

But de la prise en charge :
Maintenir (restaurer) la masse et la fonction musculaire



**Améliorer le fonctionnement corporel,
la qualité de vie et la survie**



- ◆ **Que peut-on attendre du support nutritionnel isolé ?**
- ◆ **Quel est le rationnel pour une approche multimodale ?**
- ◆ **Perspectives dans cette approche**

Effet des compléments nutritionnels au cours des BPCO :

Revue systématique des études randomisées

14 études présentant les critères d'inclusion

9 études de bonne qualité

2 études en double aveugle

Pas d'effet du support nutritionnel sur les mesures anthropométriques, la fonction respiratoire et la capacité d'exercice.

Bien que quelques indices de qualité de vie aient été améliorés significativement, ils émanent d'un seul essai qui n'était pas conduit en double aveugle.

FineS: predictors of mortality in 186 malnourished maintenance hemodialysis patients receiving a nutritional support

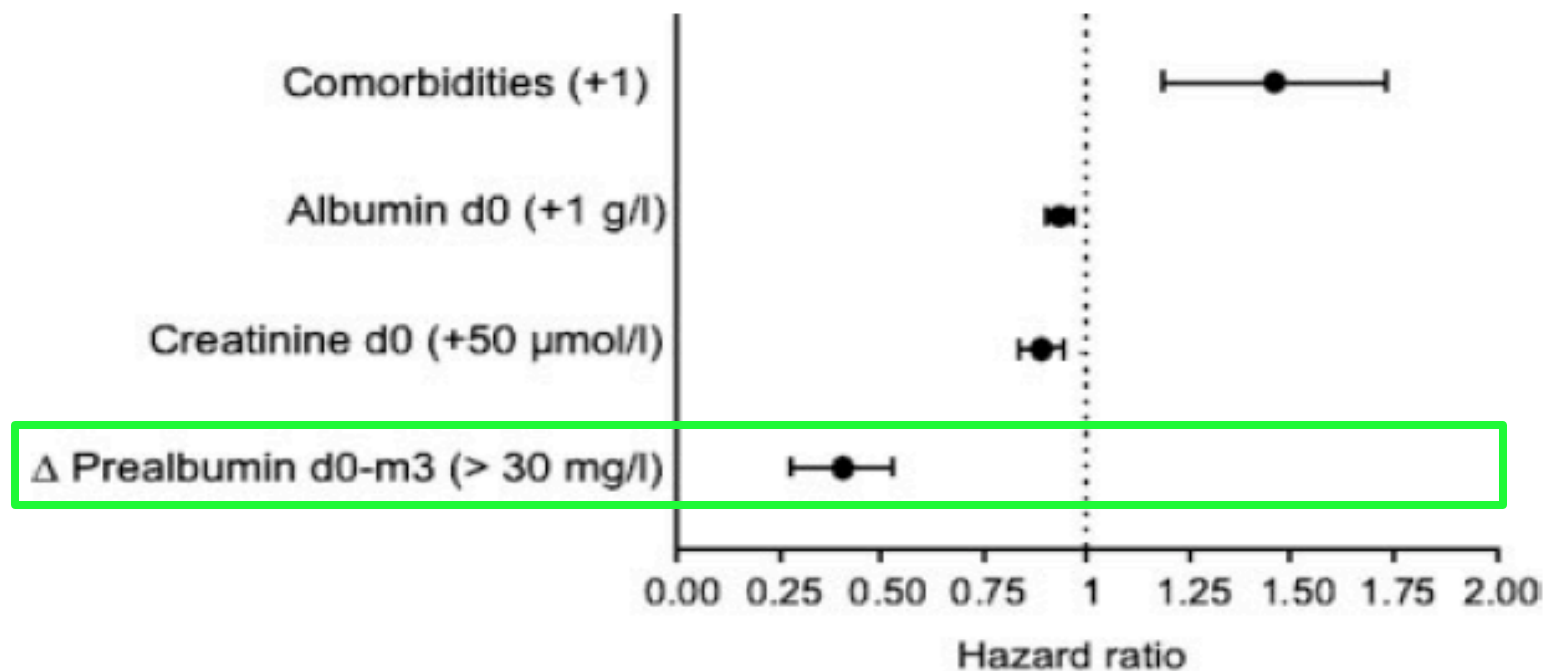


Figure 4. Independent predictors of mortality: Multivariate Cox regression analysis.

FineS: predictors of mortality in 186 malnourished maintenance hemodialysis patients receiving a nutritional support

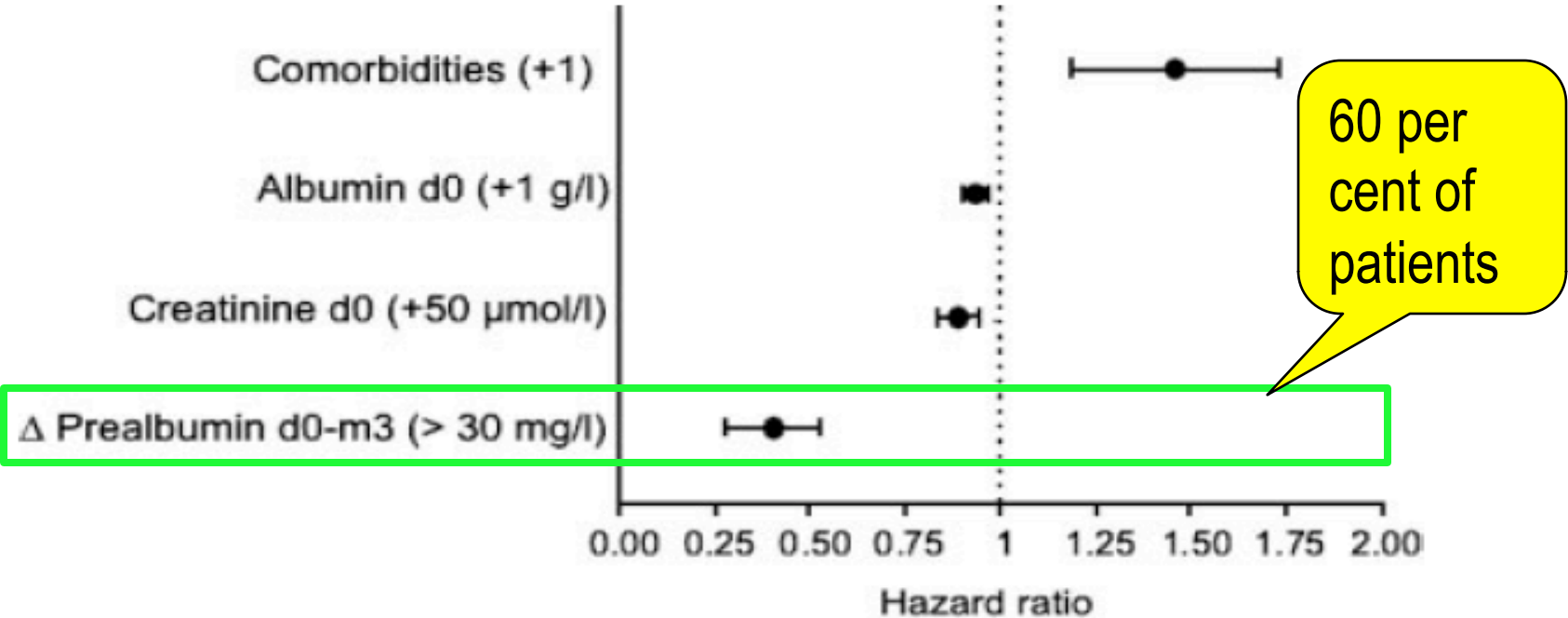
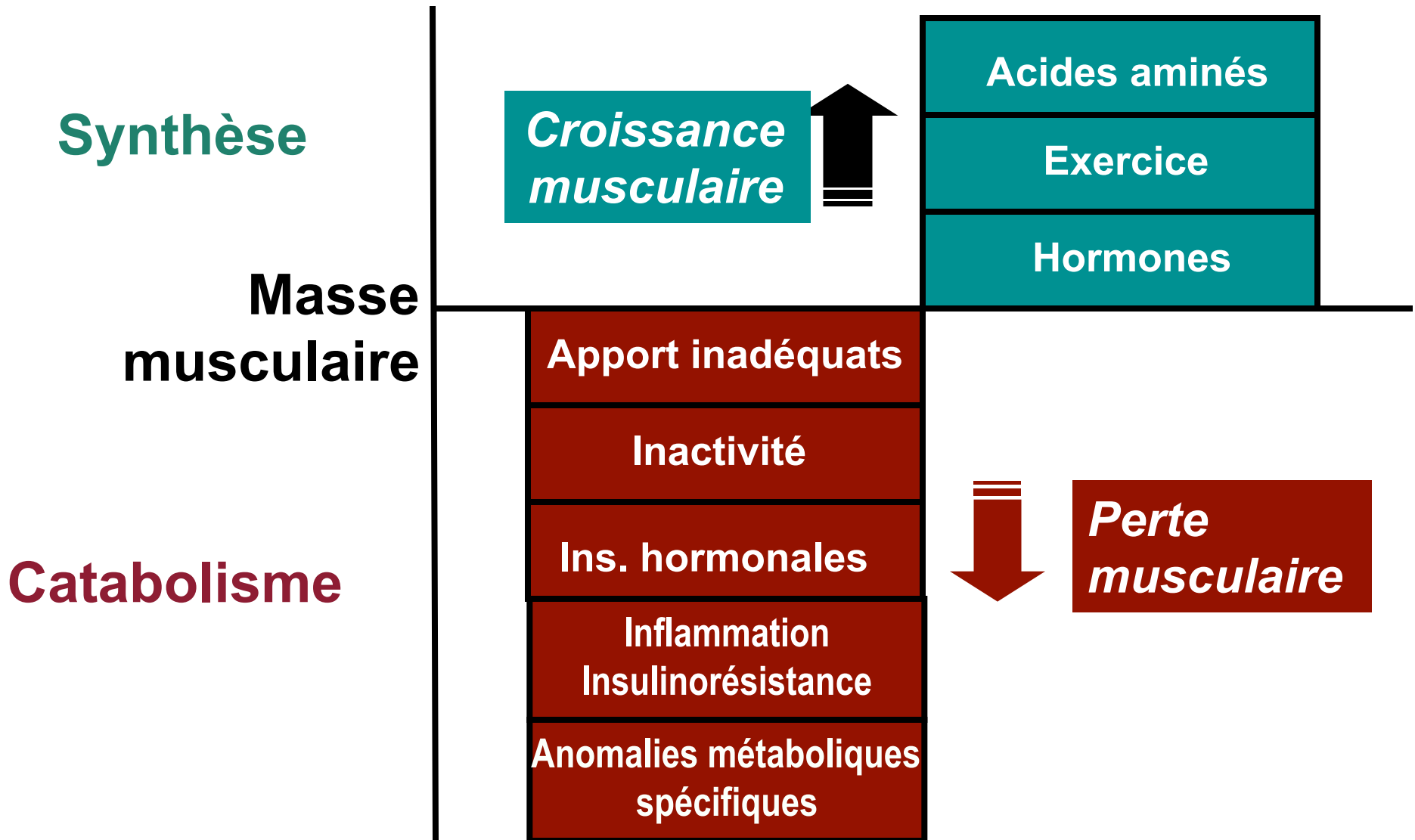
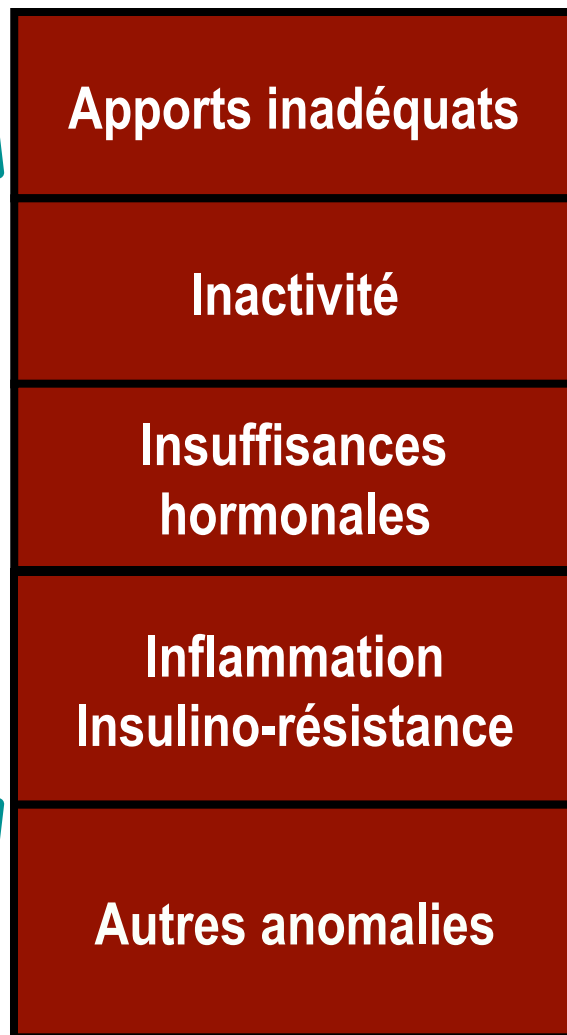


Figure 4. Independent predictors of mortality: Multivariate Cox regression analysis.

Contrôle de la masse musculaire



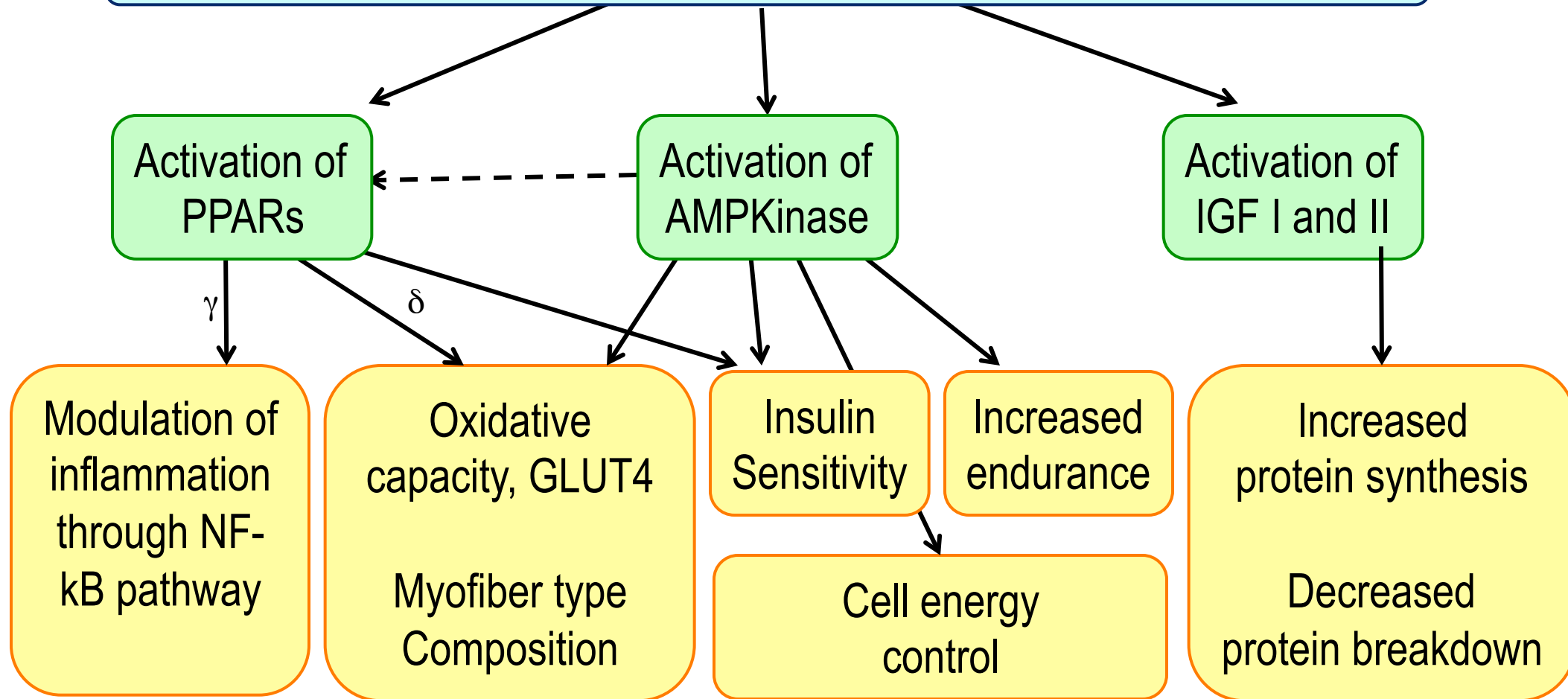
Approche multimodale de la dénutrition



TRAITEMENT INTÉGRÉ

- **Alimentation saine**
- **Support nutritionnel**
- **Exercice**
- **Androgènes**
- **autres agents:**
 - **n-3 FA**
 - **N-acetylcysteine**
 - **anti-TNF**
 - **etc.**

EXERCISE TRAINING EFFECTS AT THE MYOCYTE LEVEL



Luquet S et al. FASEB J 2003

Sandri M et al. PNAS 2006

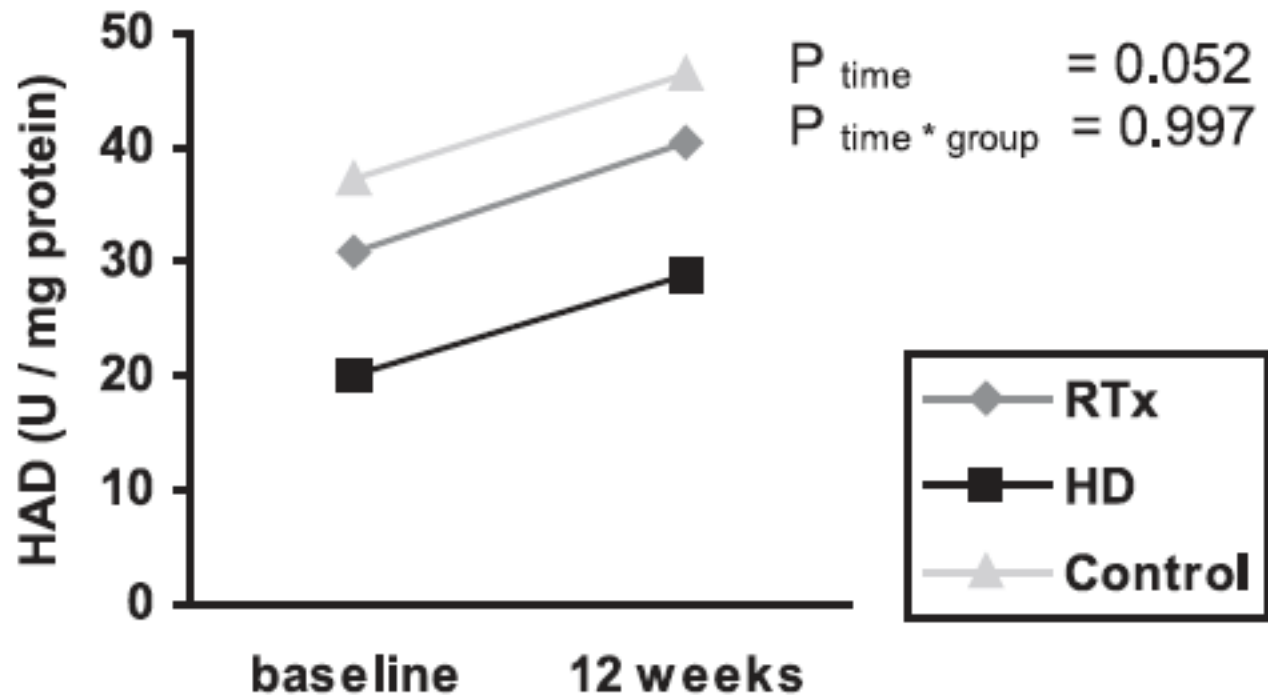
Narkar VA et al. Cell 2008

Remels AHV et al. Am J Physiol 2008, 2009

Effect on training on Myosin Heavy Chain and lipid oxidation in the Renal transplant, Hemodialysis and control subjects

Vastus lateralis muscle biopsies before and after a 12-week training program in 35 Rtx, 16 HD patients and 21 healthy controls

No effect on fiber type. Changes in 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase (HAD) activity in the RTx, HD, and control group from baseline to 12 weeks of training



A moderate acute increase in physical activity enhances nutritive flow and the muscle protein anabolic response to mixed nutrient intake in older adults¹⁻³

Etude en cross-over

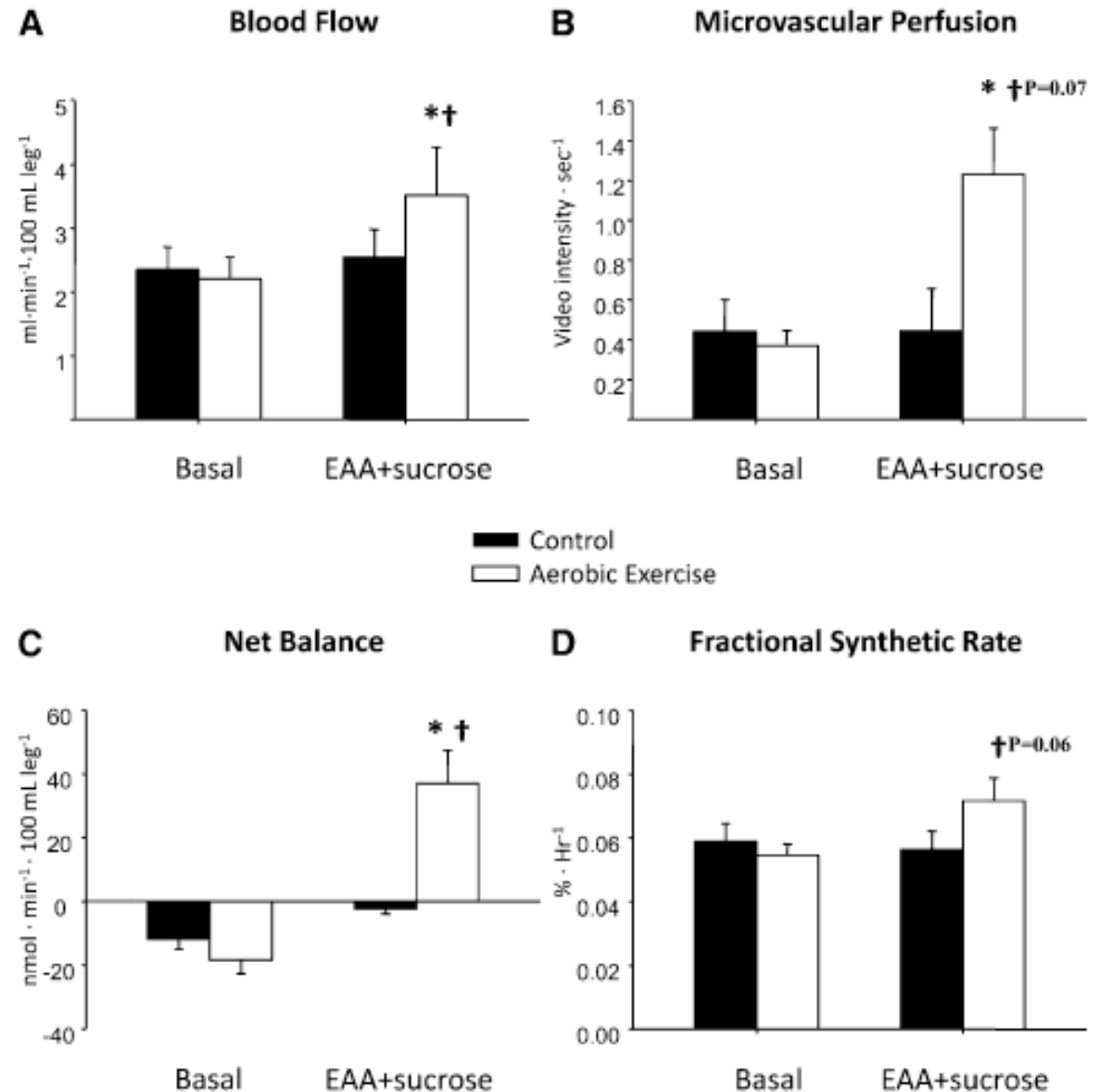
- Sujets de 70 ± 3 ans (n = 6)
- IMC : 25 ± 1

Effet de l'exercice d'endurance

- Flux sanguin
- Perfusion des micro-vaisseaux

Effet de l'administration d'AAE + sucrose sur le métabolisme

protéique musculaire sous perfusion de 9% L-[ring-¹³C₆]phenylalanine and 2% D-[6,6-²H₂]glucose.

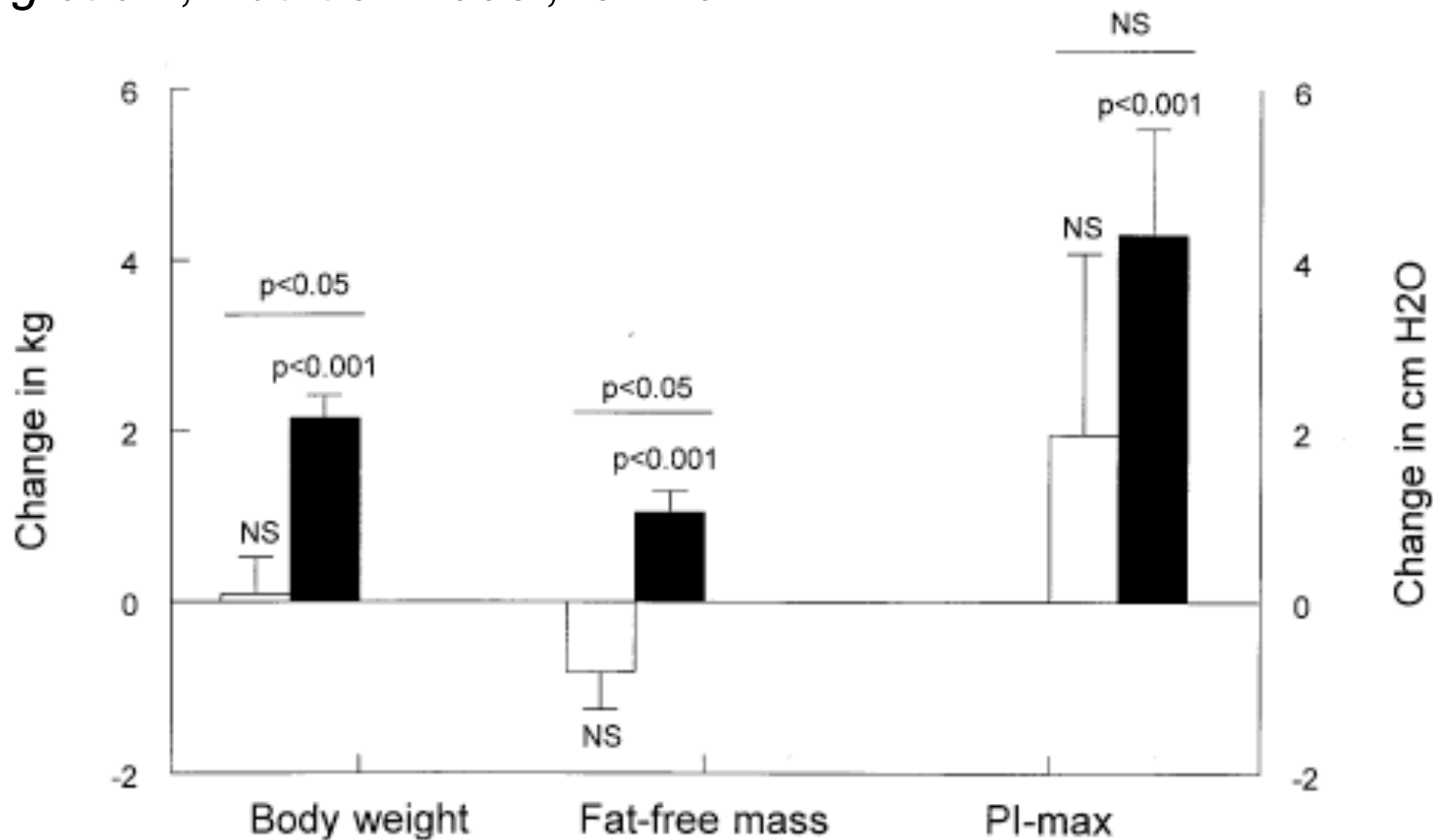




Association of Oral nutritional supplements to rehabilitation in COPD patients

Association oral supplements + Rehab. *versus* Rehab.

Creutzberg et al. , Nutrition 2003 ;19:120



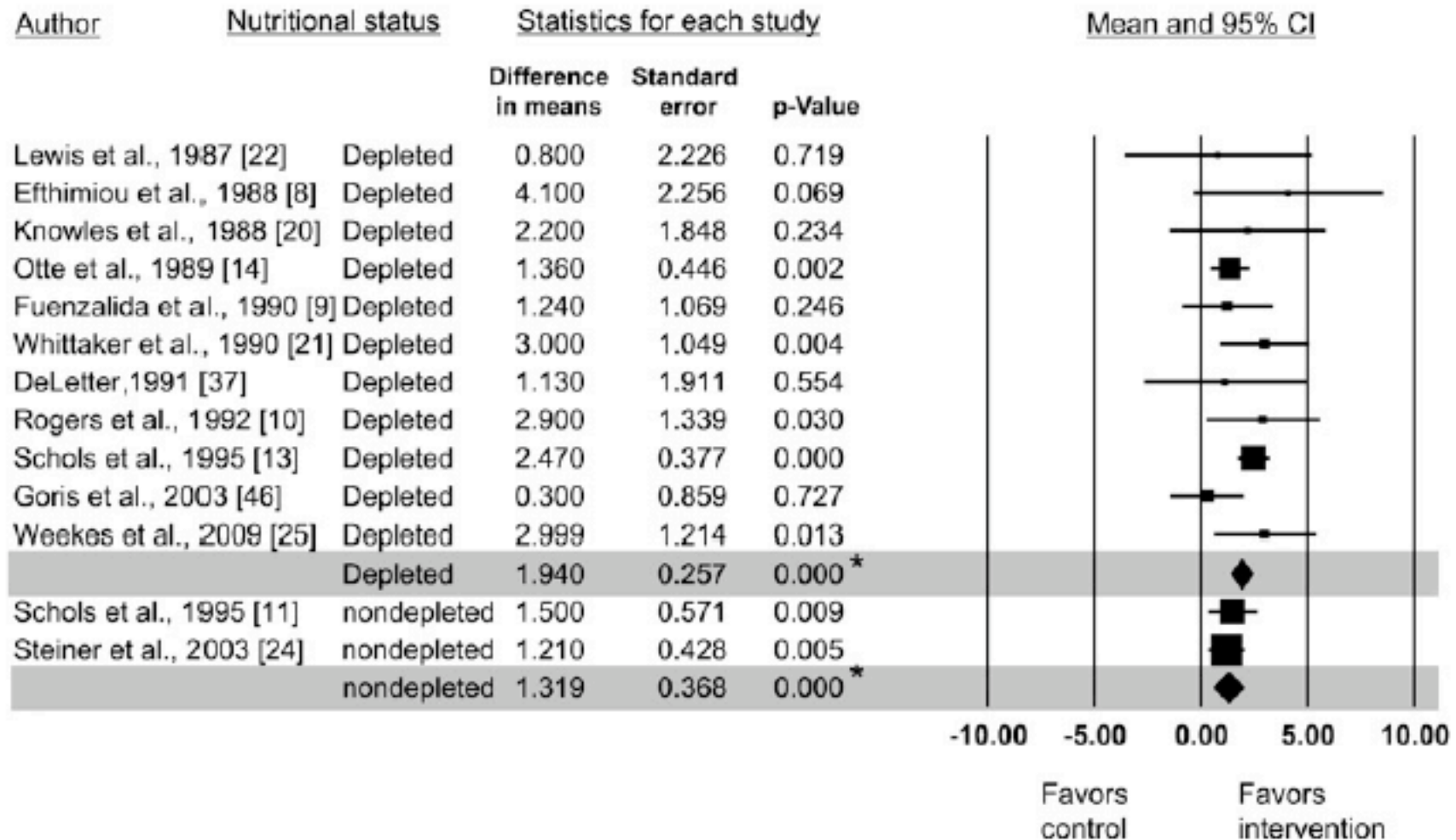
Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis¹⁻³

**13 essais contrôlés randomisés (n = 439): Conseil diététique (1 RCT),
CNO (11 RCTs), nutrition entérale (1 RCT)**

**-> augmentation de l'apport protéique (14.8 g/j) et énergétique (236 kcal/
j)**

Outcome measure	No. of studies
Energy intake	11
Protein intake	5
Weight	13
Body composition	4
Midarm muscle circumference	7
Skinfold thickness	9
Handgrip strength	5

Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis¹⁻³



**En faveur du support nutritionnel : prise de poids (1.94 ± 0.26 kg, P<0.001)
augmentation de la force de préhension**

Testosterone Supplementation in Heart Failure

A Meta-Analysis

Four trials (n=198; men, 84%; mean age, 67 y)

Testosterone therapy was associated with a significant improvement in exercise capacity compared with placebo:

- 6-minute walk test, 54.0 m (95% CI, 43.0–65.0 m)
- Incremental shuttle walk test, , 46.7 m (95% CI, 12.6–80.9 m)
- peak oxygen consumption, 2.70 mL/kg per min (95% CI, 2.68 –2.72 mL/kg per min)

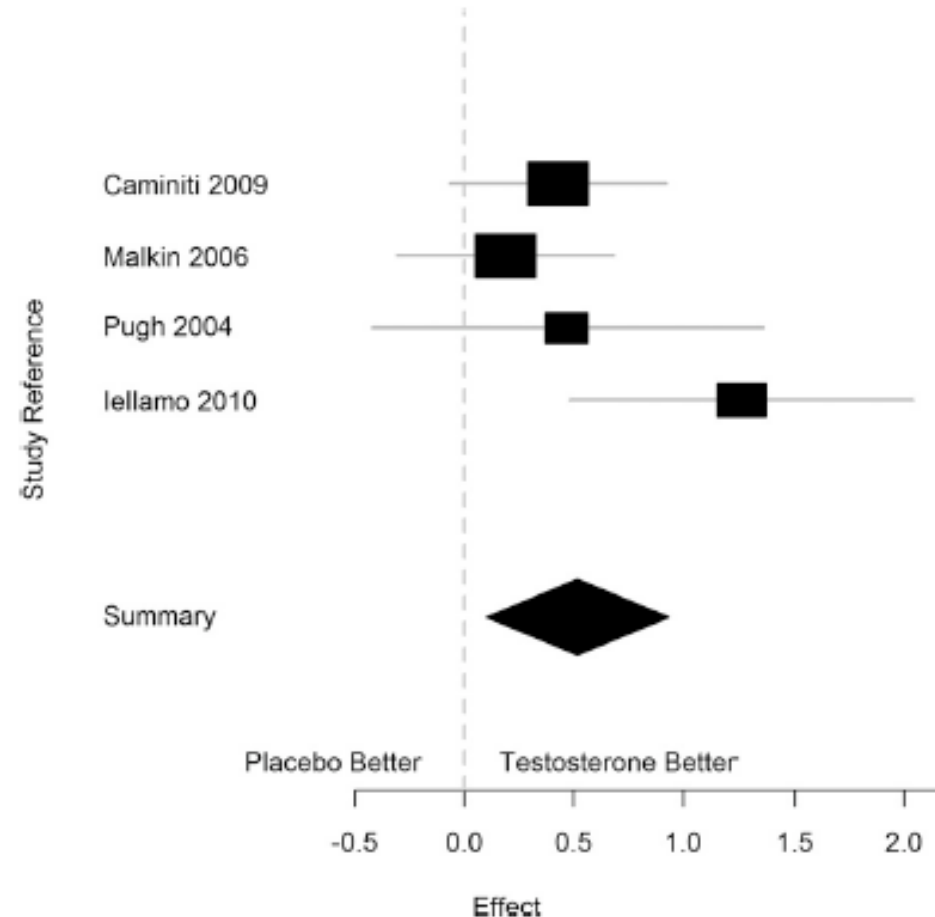
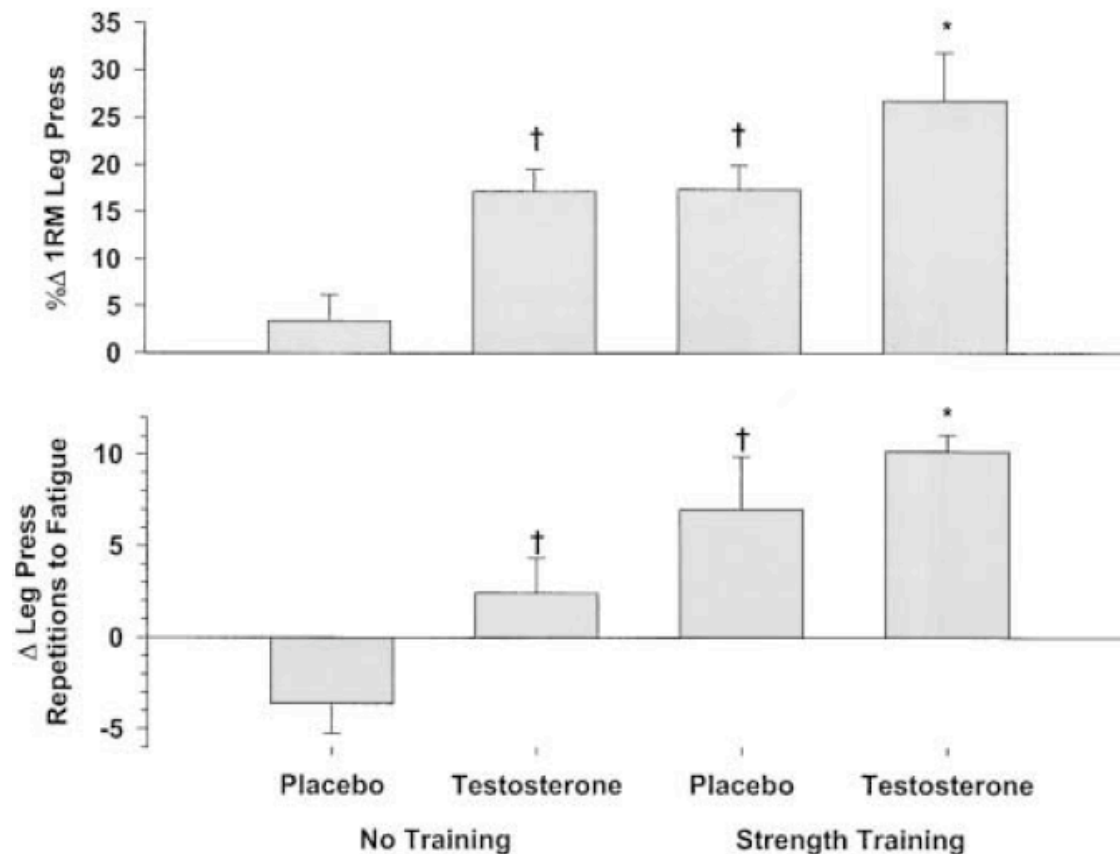
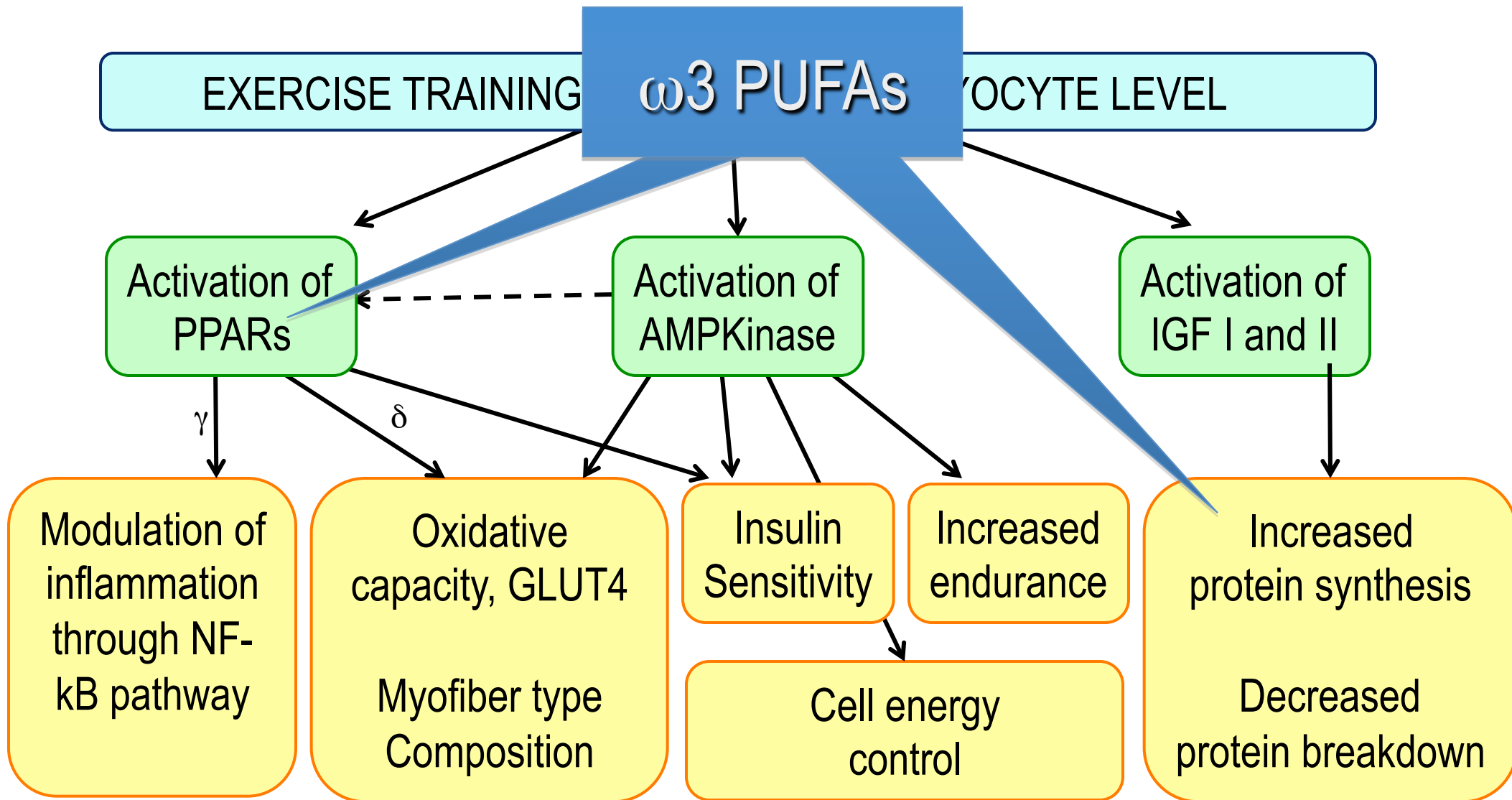


Figure 2. Forest plot of exercise capacity in all studies, normalized using SD. This forest plot shows that testosterone therapy resulted in a net pooled improvement in exercise capacity of 0.52 SD (95% CI, 0.10–0.94 SD).

Effets additifs de l'exercice et de la testostérone sur la masse et la fonction musculaire

47 men with COPD, 10-week treatment with testosterone enanthate 100 mg/week, and/or aerobic exercise 45 min x3/week

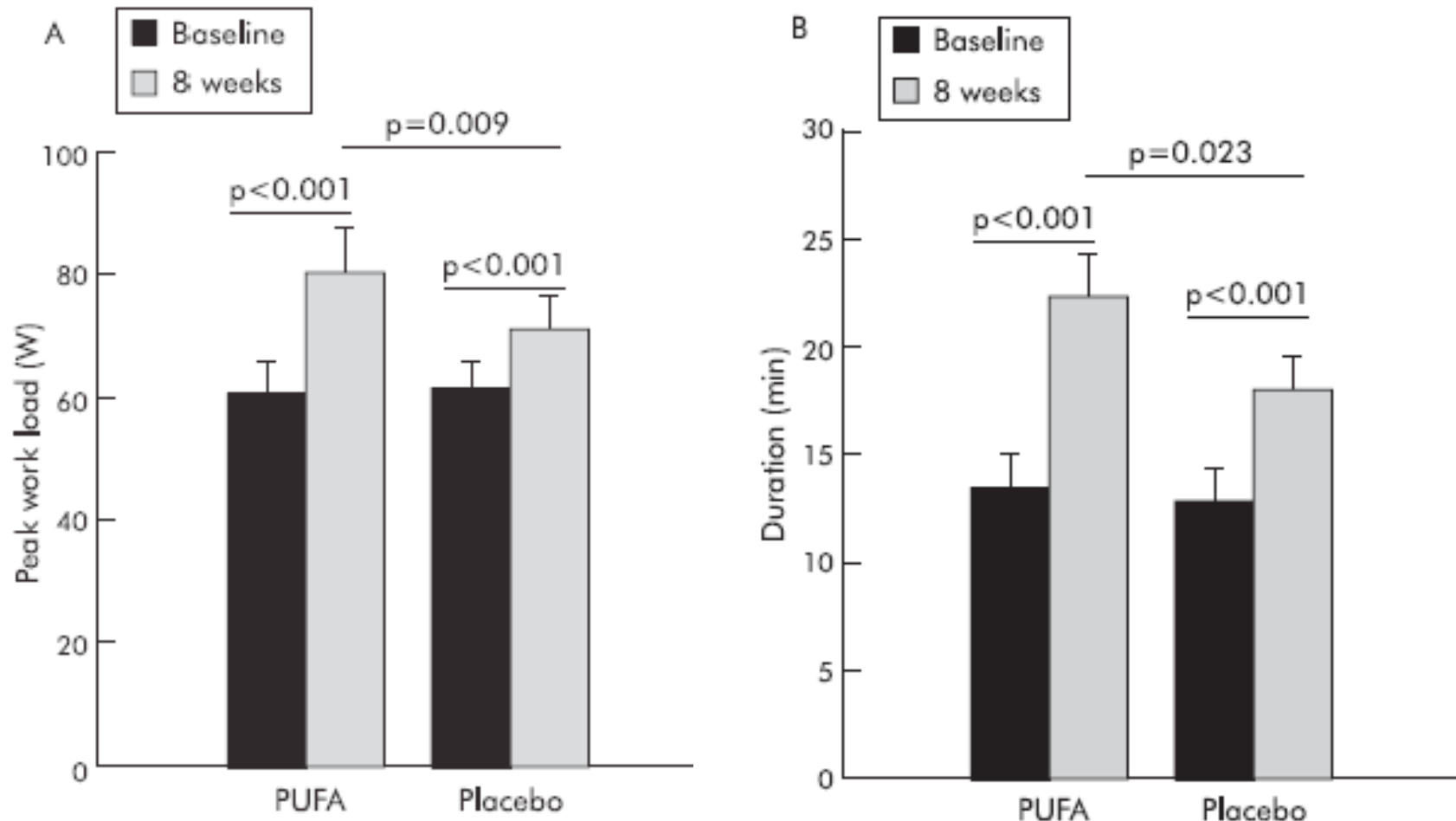




Luquet S et al. FASEB J 2003
 Sandri M et al. PNAS 2006
 Narkar VA et al. Cell 2008
 Remels AHV et al. Am J Physiol 2008, 2009

Réhabilitation nutritionnelle : CNO, exercice, AG n-3

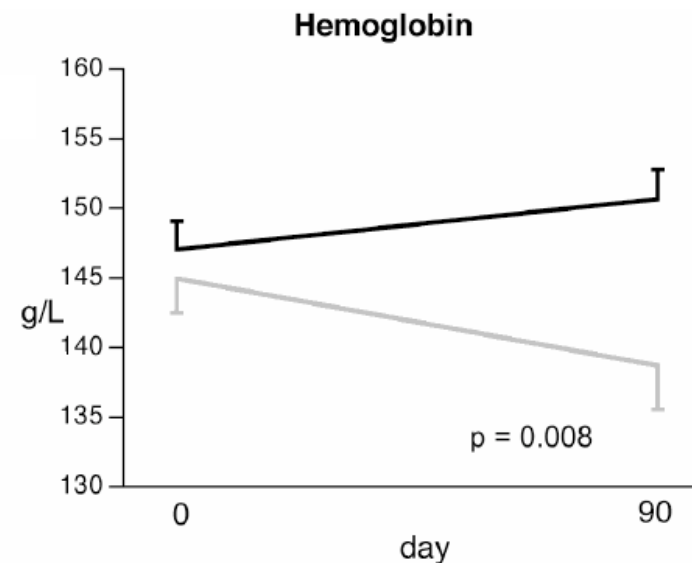
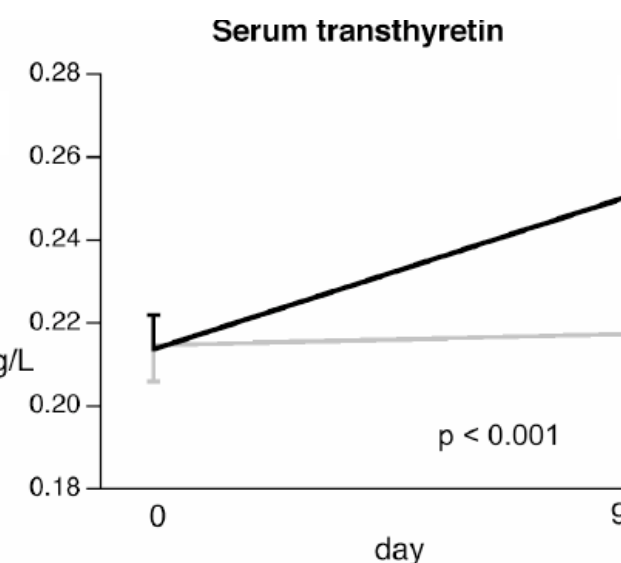
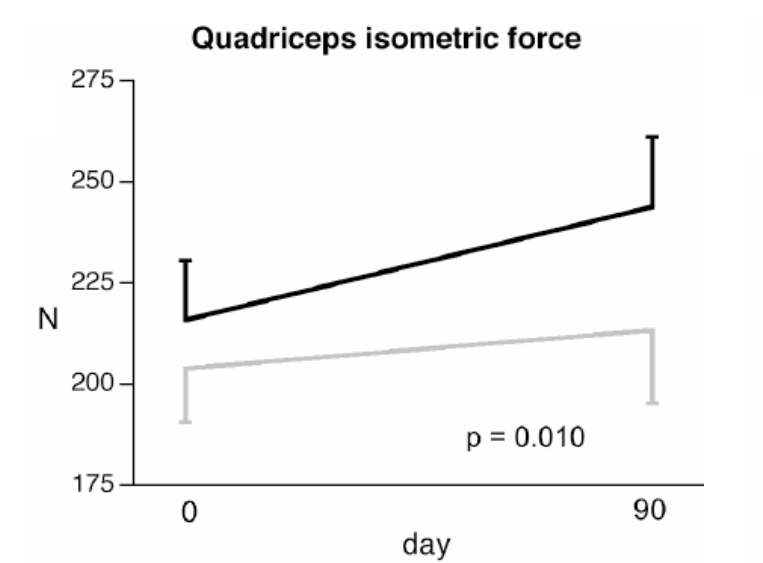
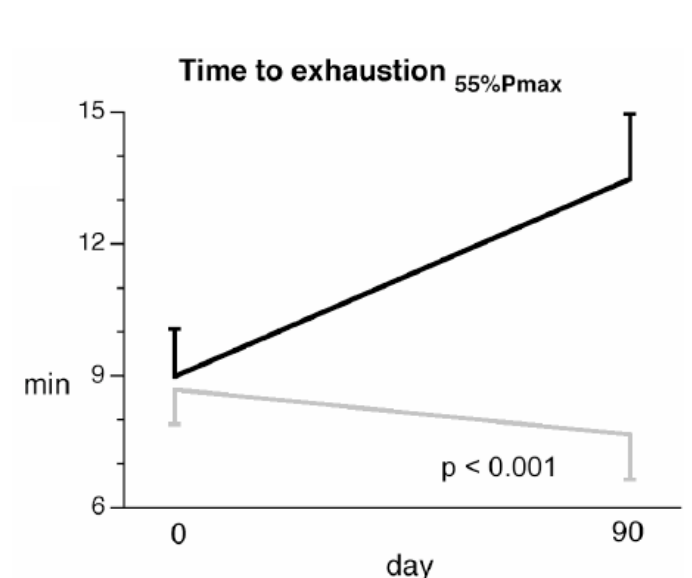
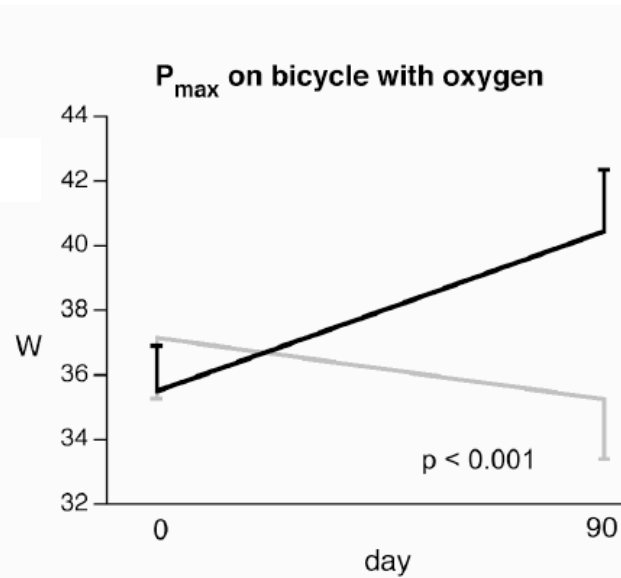
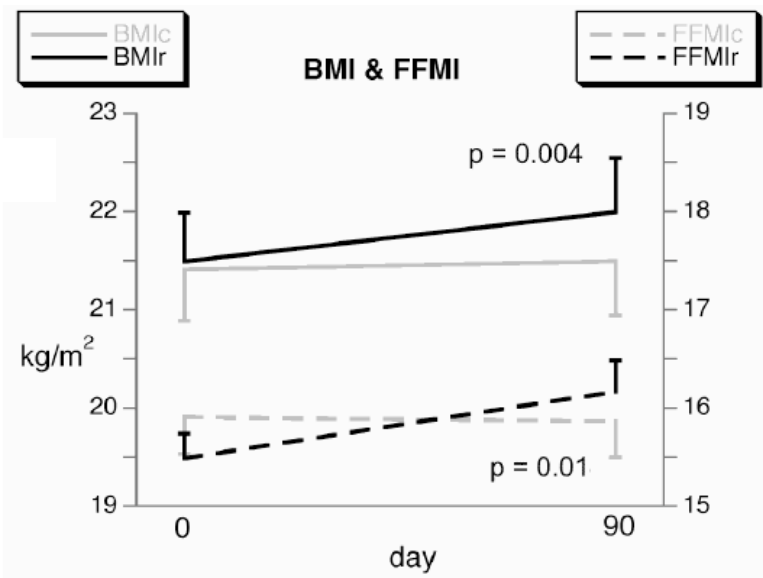
80 COPD, 8 weeks rehabilitation plus oral nutritional supplement (Respifor®)
Double blind, controlled design: oral n-3 PUFA, 9 g/day during 8 weeks



Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial

Christophe M Pison,^{1,2,3} Noël J Cano,^{4,5,6} Cécile Chérion,¹ Fabrice Caron,⁷
Isabelle Court-Fortune,⁸ Marie-Thérèse Antonini,⁹ Jésus Gonzalez-Bermejo,^{10,11}
Lahouari Meziane,^{12,13} Luis Carlos Molano,^{14,15,16} Jean-Paul Janssens,^{17,18}
Frédéric Costes,^{19,20} Bernard Wuyam,^{21,22} Thomas Similowski,^{10,11} Boris Melloni,²³
Maurice Hayot,^{12,13} Julie Augustin,⁷ Catherine Tardif,²⁴ Hervé Lejeune,^{25,26}
Hubert Roth,^{1,2,3,27} Claude Pichard,^{18,28} the IRAD Investigators*

Home multimodal rehabilitation in malnourished patients with chronic respiratory failure: a prospective controlled trial

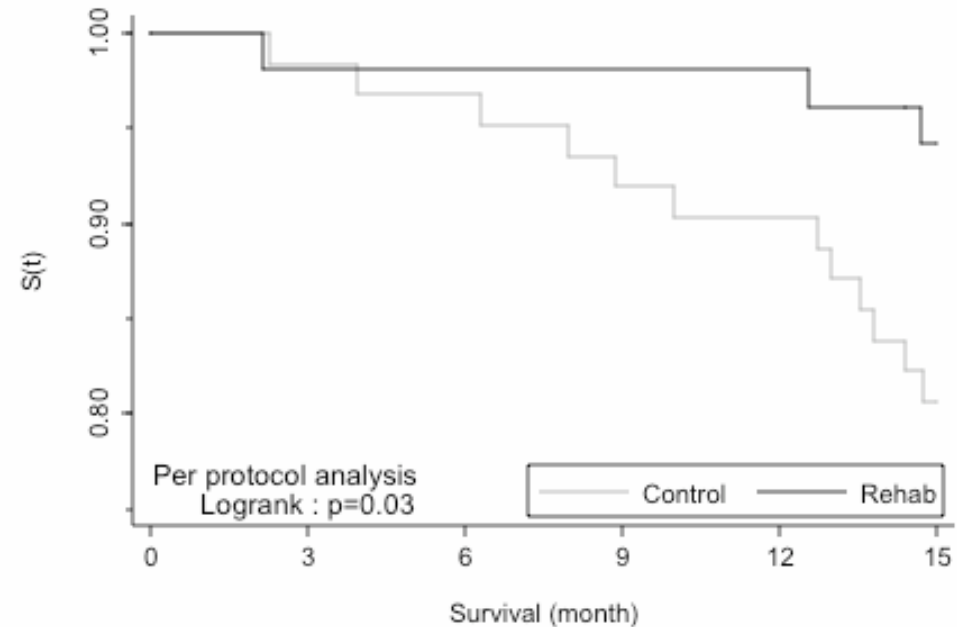
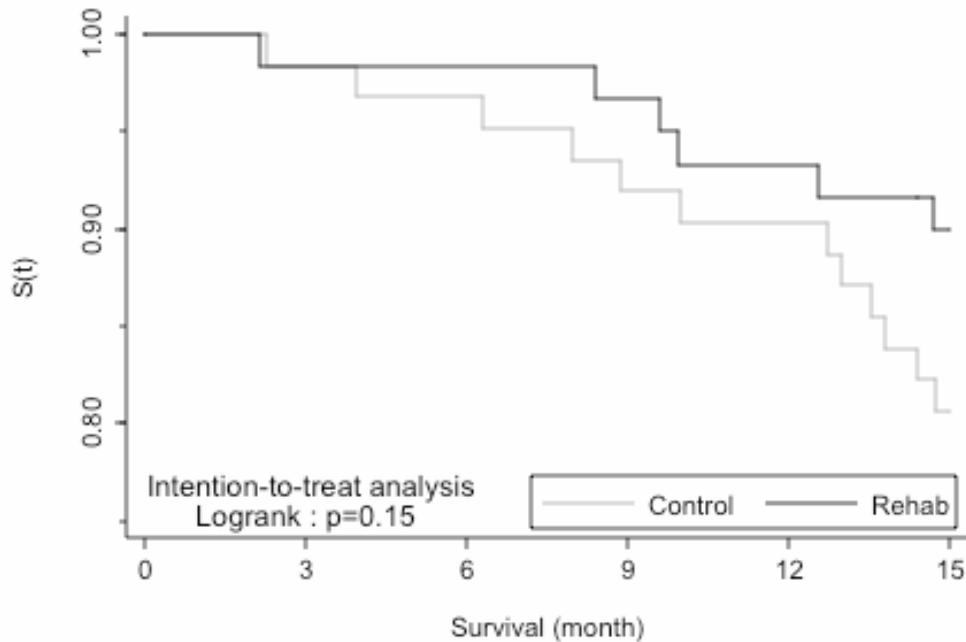


Home multimodal rehabilitation in malnourished patients with chronic respiratory failure: a prospective controlled trial

Intention-to-treat and per-protocol analyses of survival

In the intention-to-treat analysis, all 60 "rehabilitation" patients were studied.

In the per-protocol analysis, the 52 "compliant" patients were retained



Number at risk

	0	3	6	9	12	15
Control	62	61	60	57	56	50
Rehabilitation	60	59	59	58	56	53

Number at risk

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



THORAX

Action plans for COPD self-management. Integrated care is more than the sum of its parts

M D L Morgan

Thorax 2011 66: 935-936 originally published online August 3, 2011
doi: [10.1136/thoraxjnl-2011-200783](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200783)

Recommandations de la SPLF 2010

Q4-6 Suivi nutritionnel

- Il ne faut pas chercher à faire maigrir les 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 $IMC < 21$ ou perte de poids d'au moins 10% dans les 6 derniers mois ou indice de masse non grasse $< 25^e$ percentile)
- Chez les BPCO dénutris, l'association d'une supplémentation orale et du réentraînement à l'effort est recommandée car elle est capable d'augmenter le poids et la masse maigre



European best practice guidelines, hemodialysis

- ◆ L'exercice améliore l'efficacité du support nutritionnel



- ◆ Chez les patients ne répondant pas au support nutritionnel deux traitements adjuvants sont proposés dans les recommandations européennes
 - ❖ androgènes (en l'absence des CI habituelles)
 - ❖ dialyse quotidienne

Conclusions - 1

- Les maladies chroniques d'organe partagent un phénotype commun : inflammation, anémie, anorexie, insulino-résistance, androgénopénie.., sont responsables d'une dénutrition et d'une atteinte musculaire portant sur la masse, la structure et la fonction.
- Ce phénotype commun justifie une prise en charge commune sur le plan nutritionnel
- Cette prise en charge doit intégrer les différents déterminants de la dénutrition et de l'atteinte musculaire

Conclusions - 2

- L' exercice doit faire partie de la prise en charge des patients chroniques dénutris
- Dans le respect de ses règles de prescription, les androgènes sont bien tolérés et permettent d' augmenter la masse musculaire.
- L' intérêt des AGPI n-3 PUFA est rapportée dans un nombre croissant de travaux
- de nouvelles études sont nécessaires pour établir l' intérêt de la réhabilitation nutritionnelle à domicile, et son approche multimodale
- Ces études devront évaluer son effet sur la qualité de vie, la morbidité, la mortalité et le cout global de la prise en charge.

Genome-Wide Association Analysis of Body Mass in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

But: Rechercher une susceptibilité génétique déterminant le risque de diminution de l' IMC et de la masse maigre au cours des BPCO.

Trois cohortes : ECLIPSE n=51,734; Norway-Bergen cohort n=5 851; NETT n=5 365.

TABLE 4. MEAN BODY MASS INDEX, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, AND EMPHYSEMA BY rs8050136 GENOTYPE IN ECLIPSE

	Genotype			ANOVA P Value
	C/C	C/A	A/A	
<i>n</i>	638	828	268	—
Body mass index	26	27	27.5	0.0001
Fat-free mass index	17	17.4	17.7	0.0002
FEV ₁ % predicted*	46.2	48.5	48.6	0.0111
FVC % predicted*	85.3	86.1	85.7	0.7027
FEV ₁ /FVC, %*	0.43	0.45	0.45	0.0069
Emphysema at -950 HU, %	19.8	17.8	16.8	0.0021

Definition of abbreviations: ECLIPSE, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints; FEV₁, forced expiratory volume at 1 second; FVC, forced vital capacity.

* Post-bronchodilator values.

Genome-Wide Association Analysis of Body Mass in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

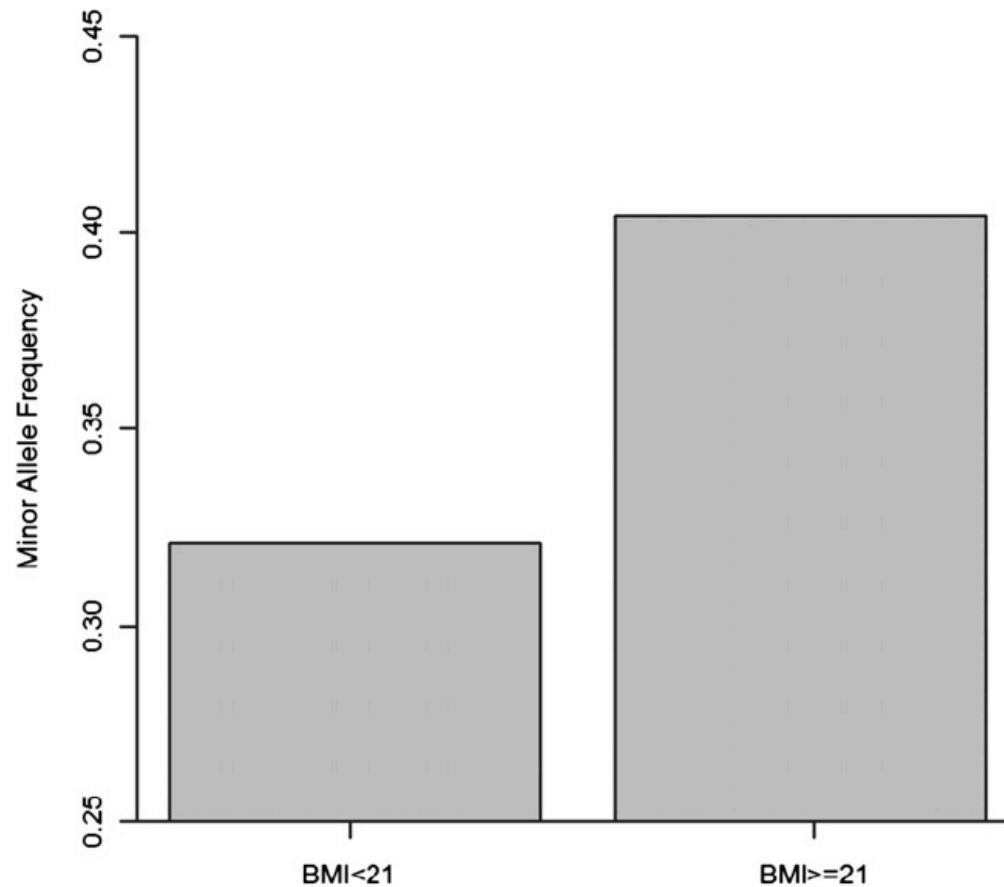


Figure 2. Minor allele frequency of rs8050136 in Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-Points (ECLIPSE) population based on the presence or absence of low body mass index (BMI < 21) in ECLIPSE ($P = 1.5 \times 10^{-3}$).

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*}

18 COPD patients vs 12 age-matched sedentary controls

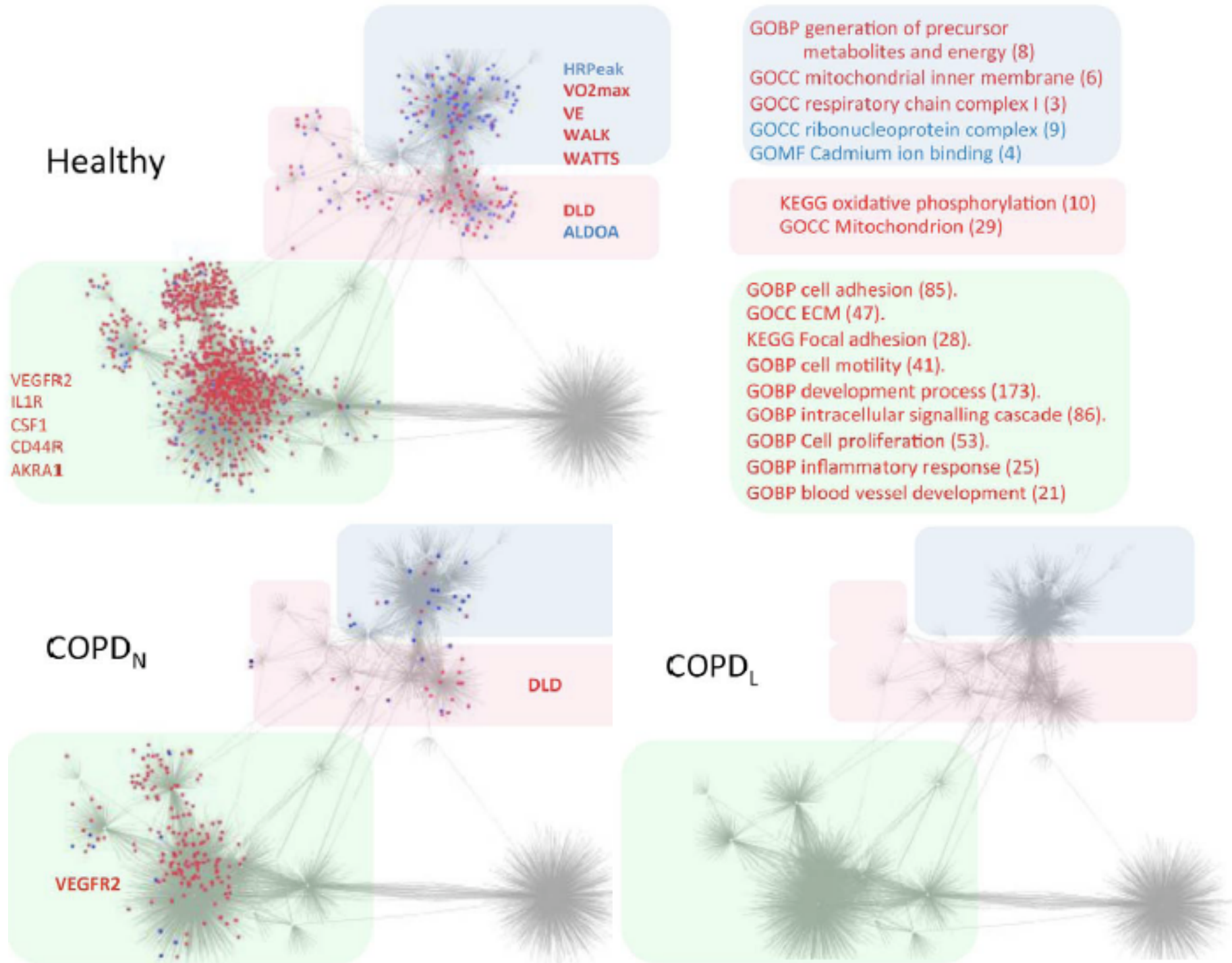
Effect of a 8-week rehabilitation program on muscle gene expression

-> altered responses in COPD patients mediated by :

- inflammation
- hypoxia
- nutritional status

Epigenetic control ?

Healthy



Healthy

MARCA!

HRPeak
VO2max
VE
WALK
WATT

GOBP generation precursor
GOBP available energy (8)
GOBP inner membrane (6)
GOBP complex I (3)
GOBP complex (9)
GOBP binding (4)

GOBP phosphorylation (10)
GOBP (29)

GOBP synthesis
GOBP (7).
KEGG
GOBP
GOBP development process (173).
GOBP intracellular signalling cascade (86).
GOBP Cell proliferation (53).
GOBP inflammatory response (25)
GOBP blood vessel development (21)

DLD

COPD_L

VEGFR2

