

JFN 2010

Masse maigre et morbi-mortalité cardiovasculaire.

Alain Grynberg
CRNH-IdF
Université Paris 13
Bobigny

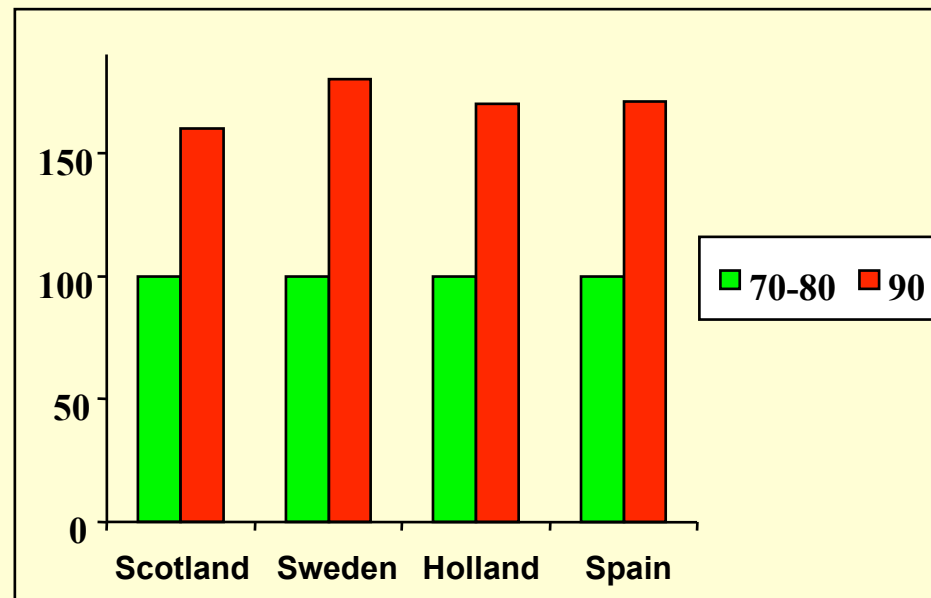
Fifteen-year cardiac death rates by quartiles (Q) of selected anthropometric variables

	Q1	Q2	Q3	Q4	<i>p</i>
Height	2.5	3.4	2.9	2.8	<0.4
BMI	1.9	2.8	3.1	3.9	<0.005
Midarm + midhigh circumferences	2.4	2.4	3.6	3.2	<0.1
Sagittal diameter	1.7	1.9	2.9	5.4	<0.001
Trunk skinfold thicknesses	2.1	3.0	3.0	3.6	<0.09
Extremity skinfold thicknesses	3.0	2.7	2.4	3.7	<0.12

D'après Oppert et al AJCN 2002

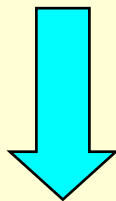
Prévalence de l'Insuffisance cardiaque (IC)

- Pathologie de plus en plus fréquente
- 120 000 nouveaux cas/an, 32000 décès, 150000 hospitalisations (2^{ème} cause)
- Évolution d'un infarctus du myocarde ou d'une HTA chronique
- Taux d'hospitalisation x2 en 20 ans
- Chez les hommes : survie à 1 an 57%, à 5 ans 25%
- Qualité et espérance de vie ↘↘



Dénutrition associée à l'IC

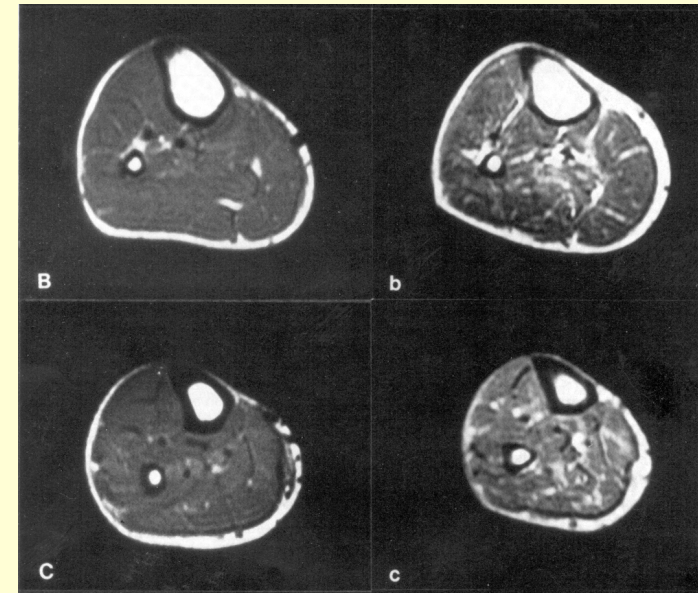
- ❑ **Épidémiologie**
50 % patients
- ❑ **Prévalence**
Ambulatoires : 16 %
Hospitalisés (NYHA III-IV) : 61 %
- ❑ **Corrélations**
Classe NYHA
Capacité d'effort
Mortalité



- ♥ Aggravation morbi-mortalité
- ♥ ↑ ↑ durée et fréquence d'hospitalisation
- ♥ Réversible après transplantation

Sujet
sain

Patient
IC



IRM des membres inférieurs

IC Chronique

↓ Apports
Ischémie splanchnique
Congestion gastrique
Facteurs psychiques

Malabsorption

Hypoxie

↑ Demande
Muscles respiratoires
Redistribution des débits
Hypertrophie myocardique

Inactivité et/ou incapacité physique

Facteurs iatrogènes

Stress oxydant

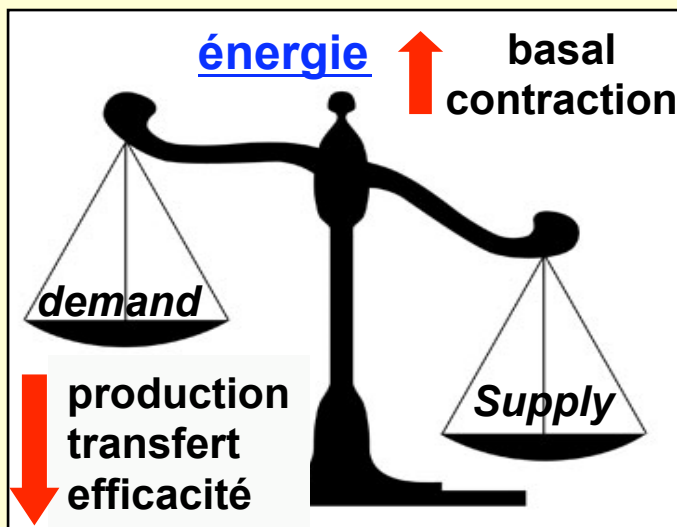
↓ Biodisponibilité des nutriments

↓ Rendement énergétique

↑ Métabolisme basal

Déséquilibre catabolisme/anabolisme

Dénutrition dans l'IC



Volet
énergétique

Volet
hormonal

↑
TNF α
IL 1-2-6
Cortisol
Leptine
Angio. II
Catecho
BNP

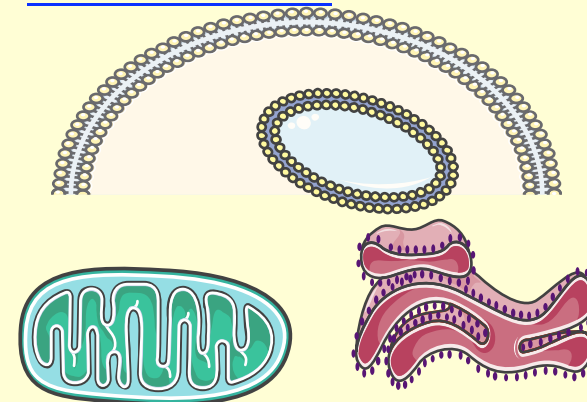
catab

↓
Ghreline
IGF1
DHEA
Insuline
Thyroxine
Exercice

anab

**Métabolisme
général**

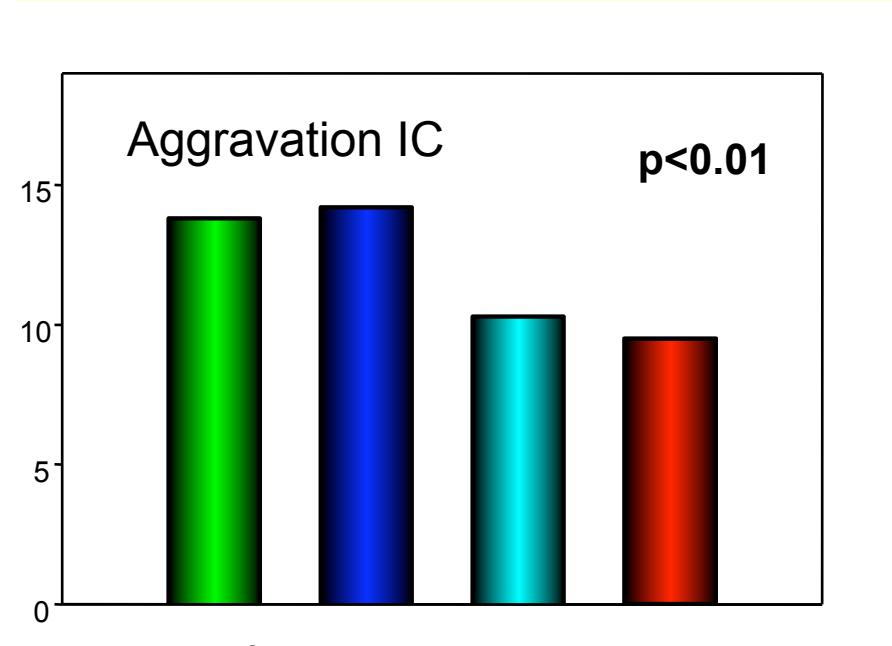
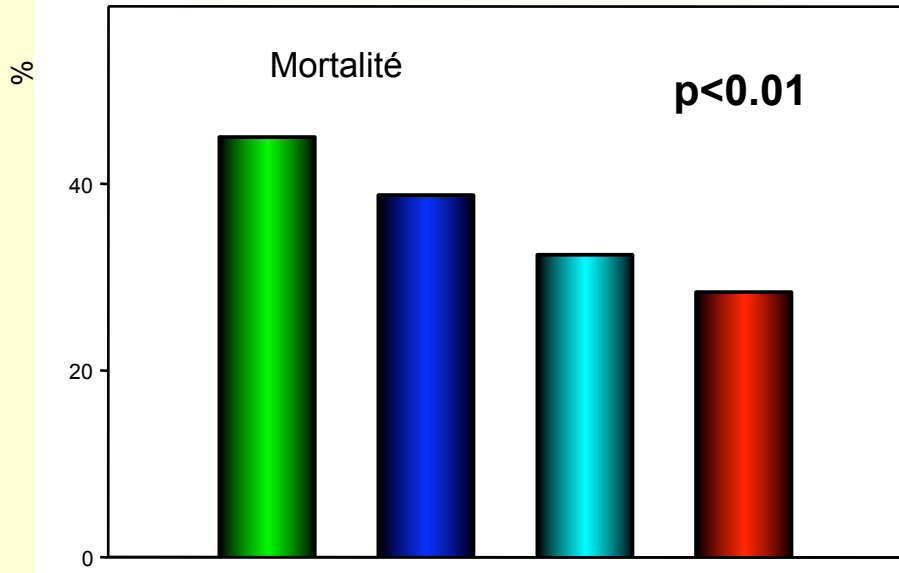
**Homéostasie
membranaire**



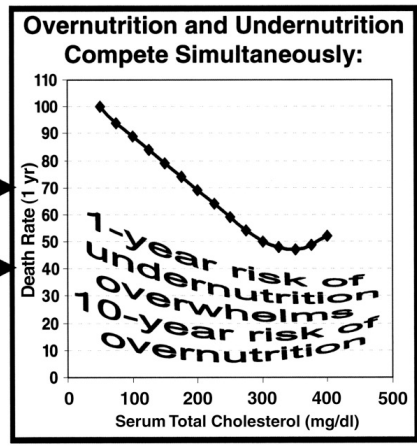
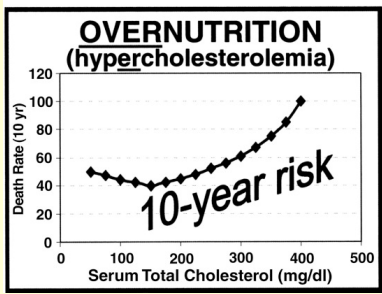
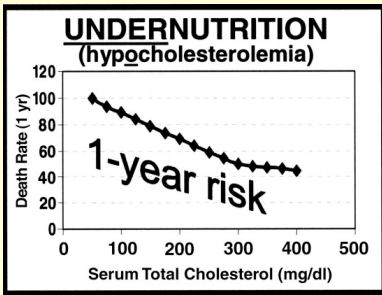
Volet
membranaire

IMC & morbi-mortalité

7767 patients suivis 48 mois



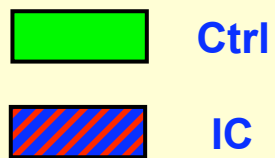
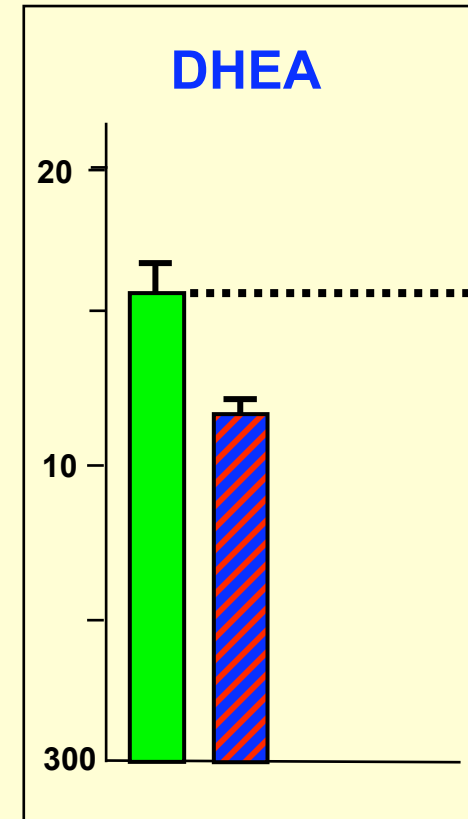
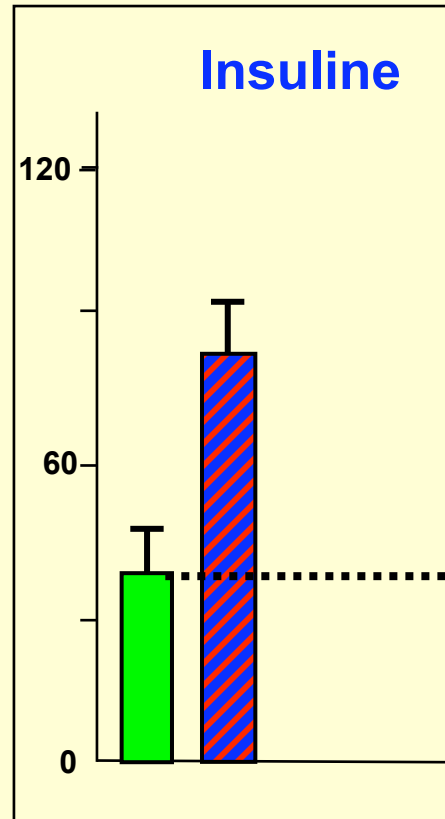
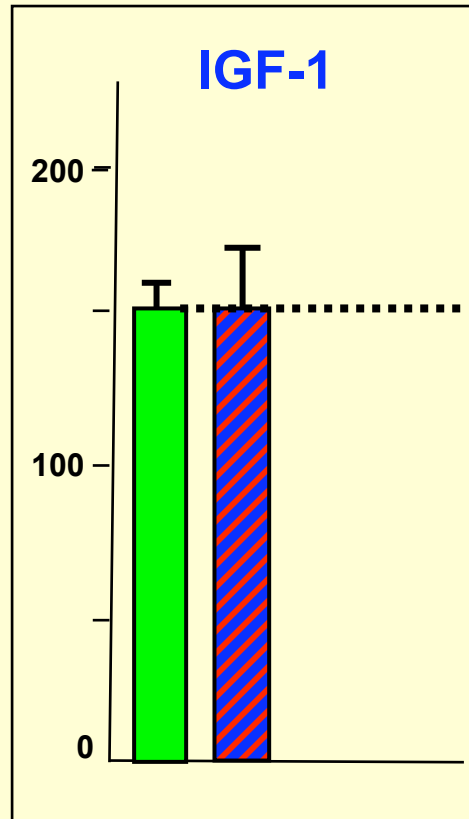
Curtis et al, Am Med Arch 2005



Kalandar et al, AJC 2008

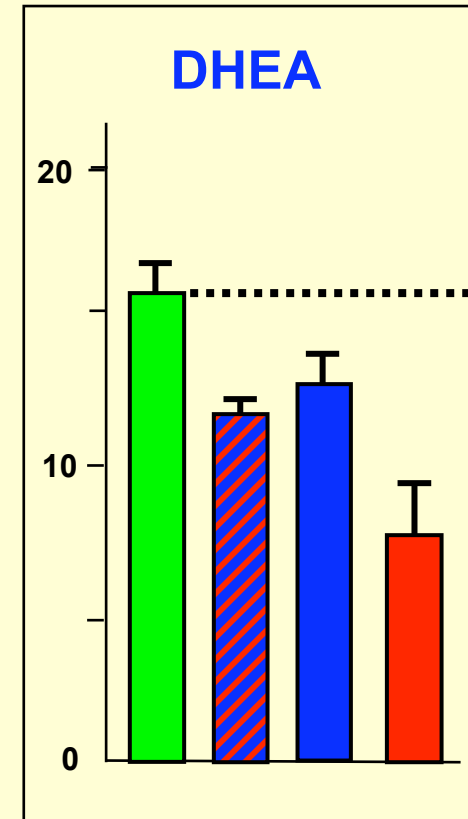
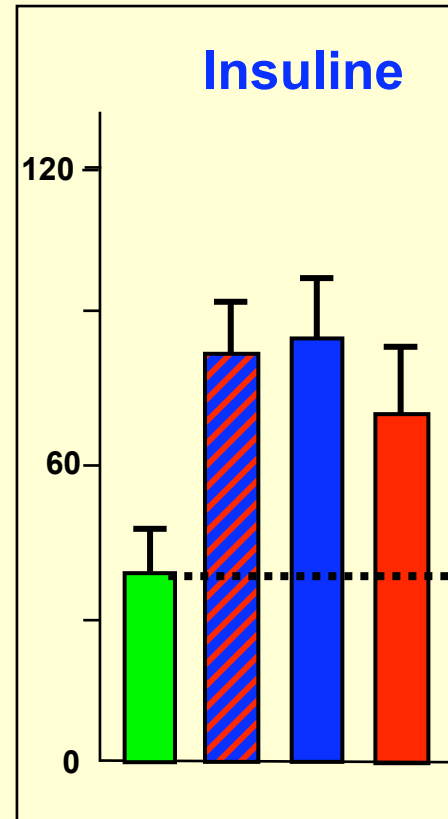
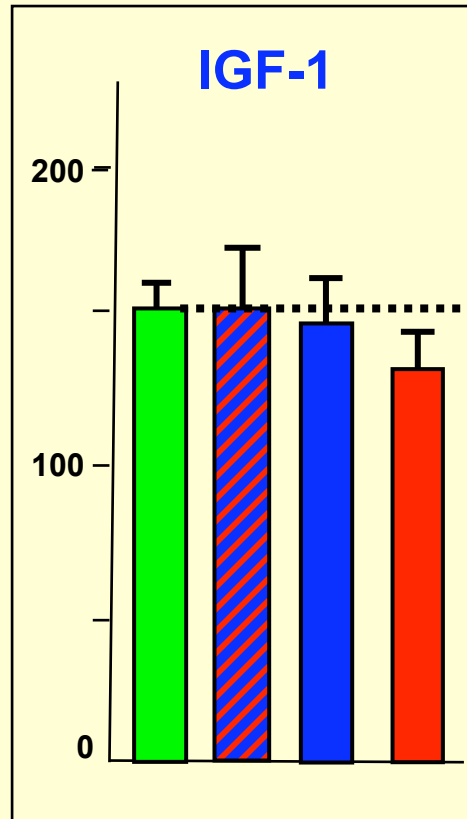
- BMI < 18.5
- BMI 18.5-24.9
- BMI 25-29.9
- BMI > 30

Evolution des effecteurs anabolisant dans l'IC

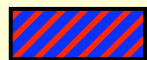


D'après Anker et al Circulation 1997

Evolution des effecteurs anabolisant dans l'IC



Ctrl



IC

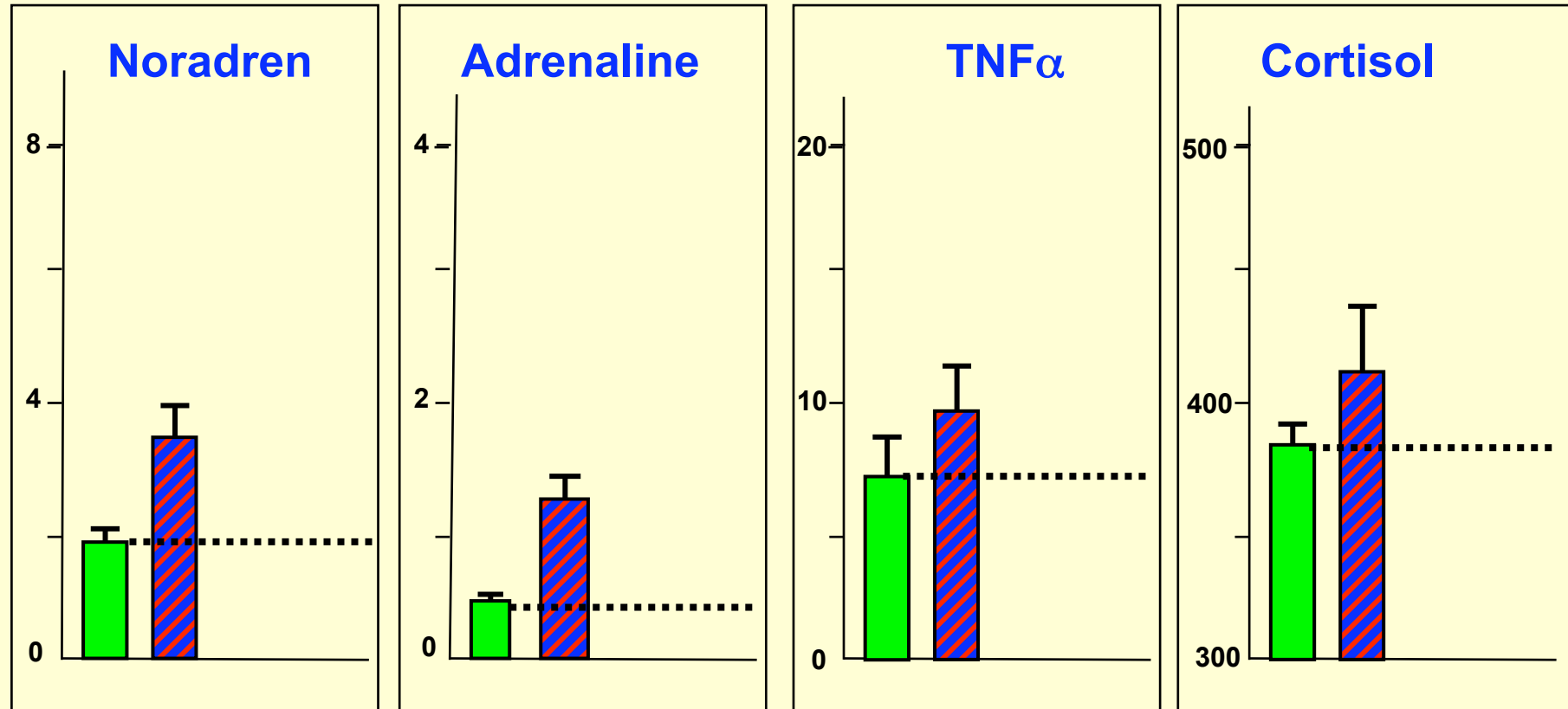



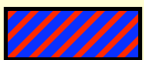
IC non cachectiques



IC cachectiques

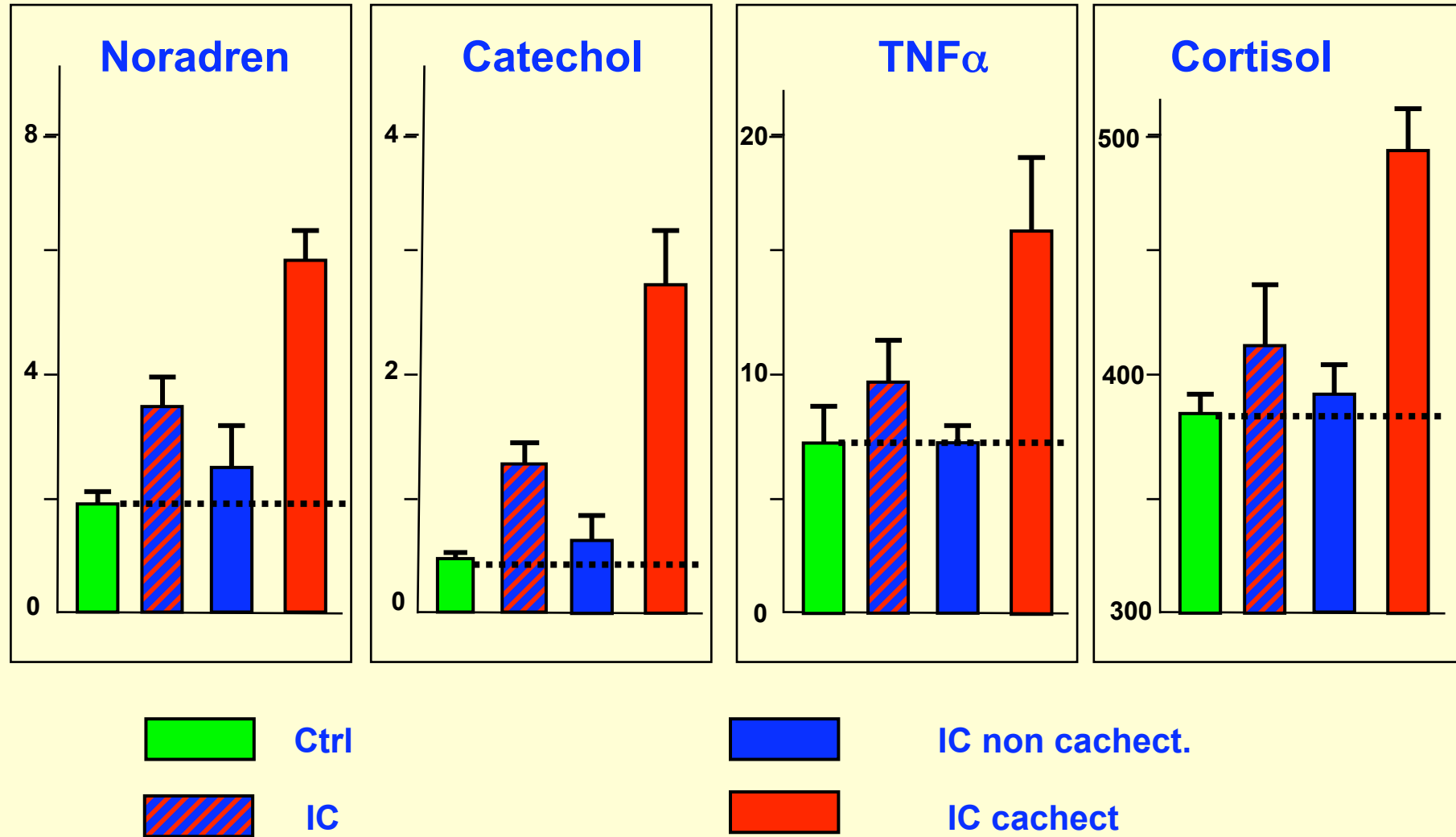
Evolution des effecteurs catabolisant dans l'IC



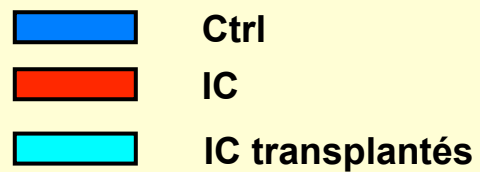
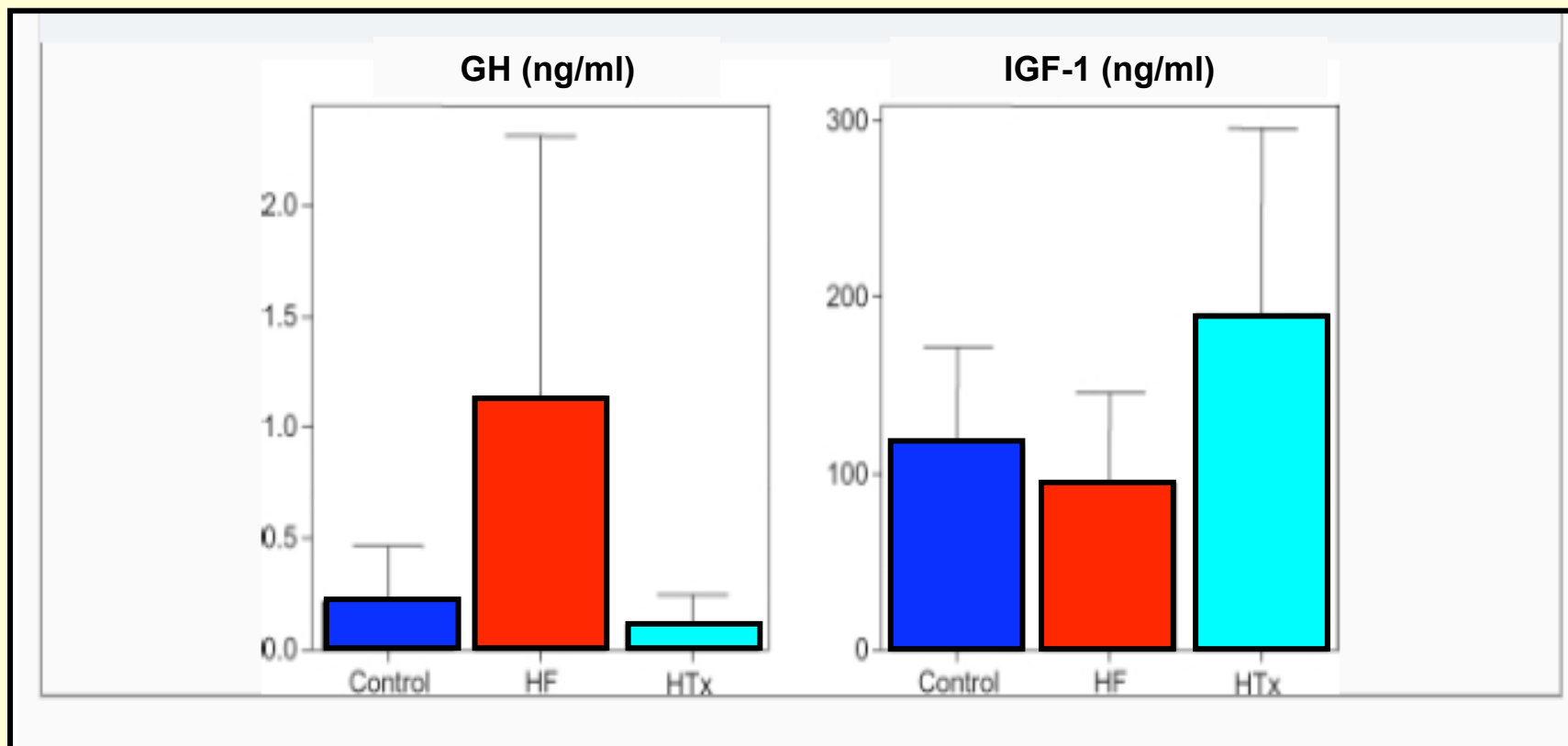
 Ctrl
 IC

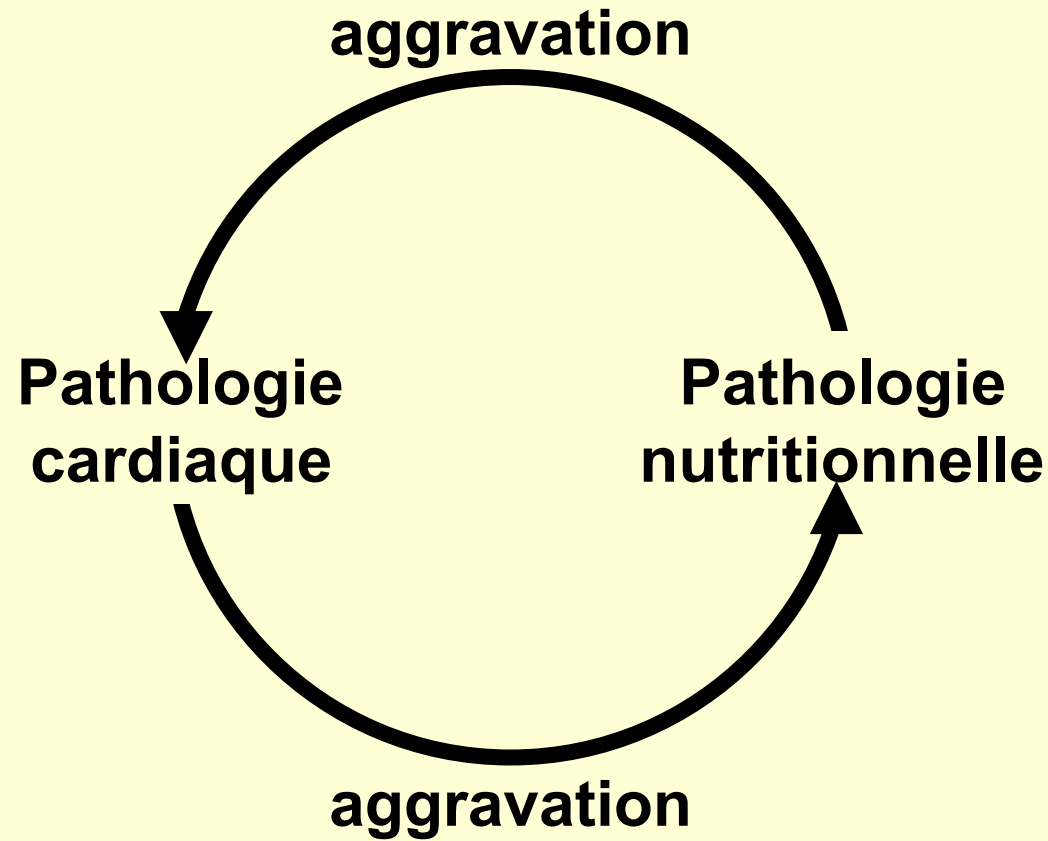
D'après Anker et al Circulation 1997

Evolution des effecteurs catabolisant dans l'IC



Normalisation de la GH-résistance après transplantation





**1. Les traitements cardiologiques
(β -bloquants, diurétiques et IEC)
n'affectent-ils que la fonction cardiaque ?**

Activation du système sympathique

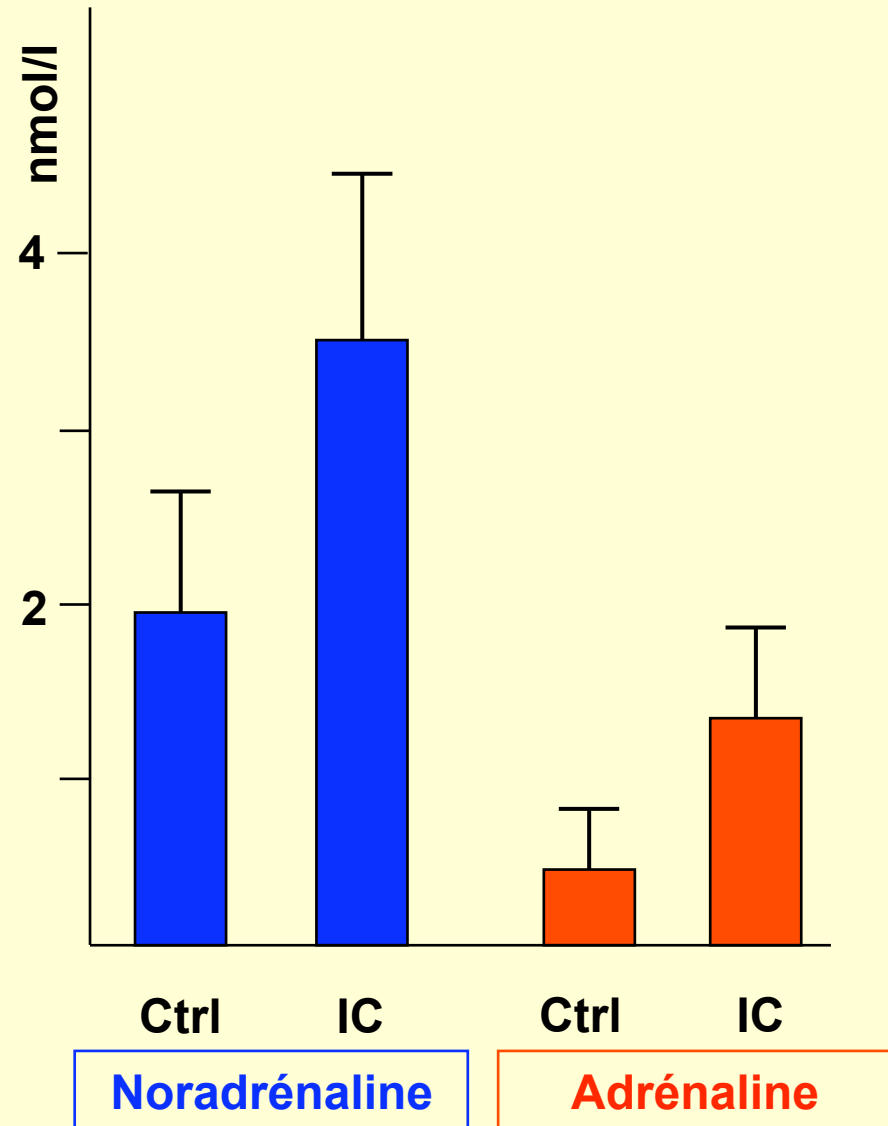
Au niveau cardiaque

- ♥ Inotrope positif
- ♥ ↗ consommation d'O₂
- ♥ Vasoconstricteur
- ♥ Rétention hydrosodée
- ♥ Activation du SRAA
- ♥ Effets arythmogènes

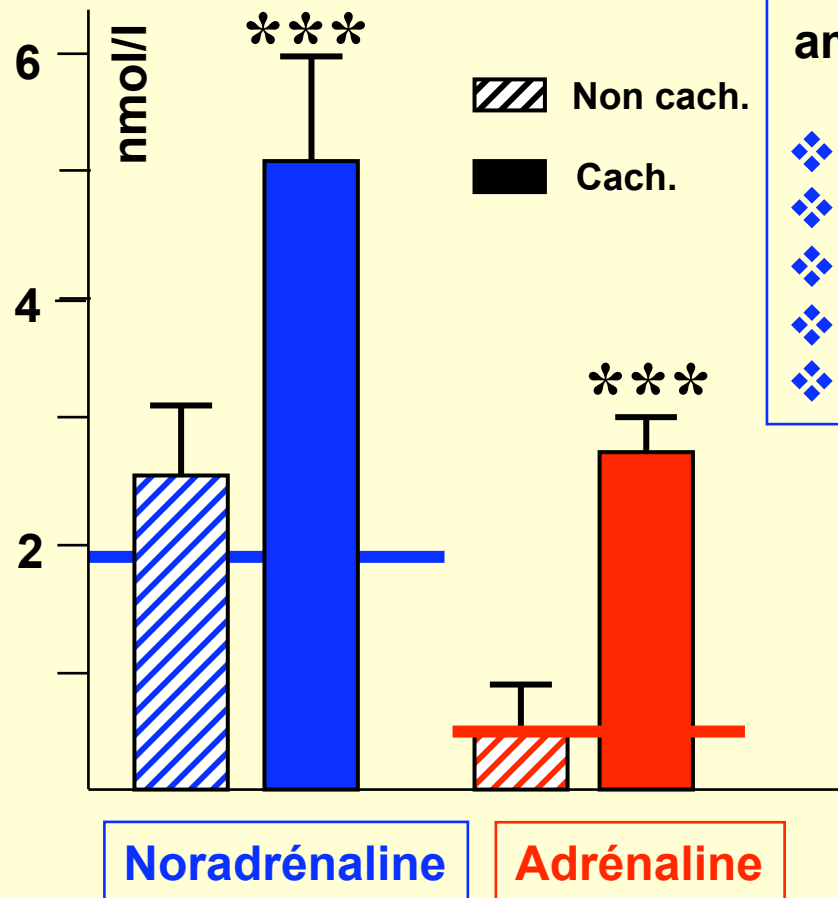
Au niveau du cardiomyocyte

- ♥ ↗ consommation d'O₂
- ♥ Expression des gènes fœtaux
- ♥ Hypertrophie
- ♥ Apoptose
- ♥ Nécrose

Effet catabolisant

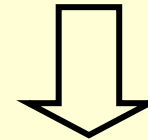


Système sympathique et dénutrition dans l'IC



Le traitement par les β -bloquants améliore la fonction cardiaque, mais en plus

- ❖ Inhibe la lipolyse
- ❖ Diminue la dépense énergétique au repos
- ❖ Diminue l'IR
- ❖ Préviens la perte de poids et la cachexie
- ❖ Diminue les cytokines proinflammatoires

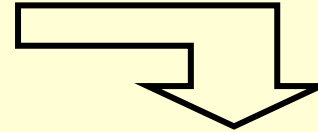


L'efficacité du traitement de l'IC (morbi-mortalité) par les β -bloquants passe-t-elle par l'amélioration du statut nutritionnel ?

SRAA et dénutrition dans l'IC

Angiotensine II

- ♥ Effet catabolisant
- ♥ Vasoconstricteur puissant
- ♥ Favorise la rétention hydrosodée
- ♥ Anorexigène
- ♥ Abaisse l'IMC

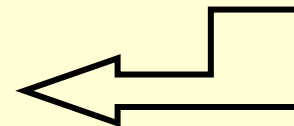


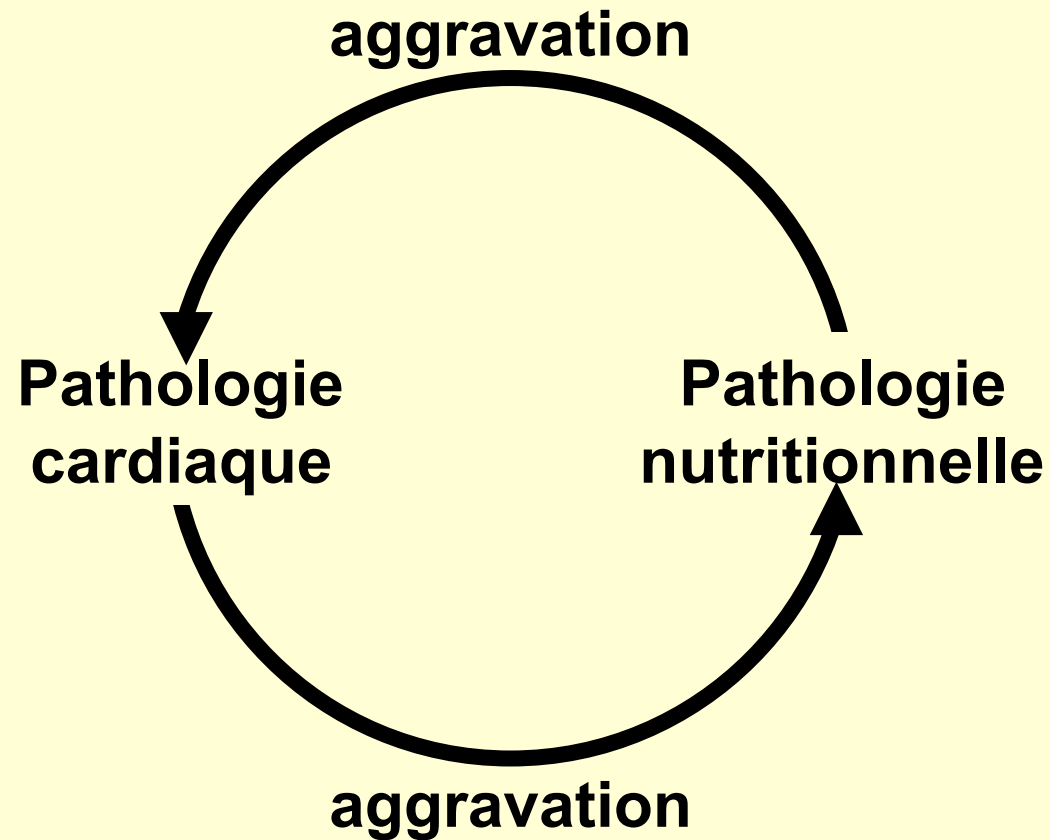
Effet catabolisant

Le traitement par les IEC améliore la fonction cardiaque, mais en plus

- ❖ Diminue l'angio II et l'IR
- ❖ Améliore la perfusion périphérique
- ❖ Préviens la perte de poids et la cachexie
- ❖ Diminue les cytokines proinflammatoires

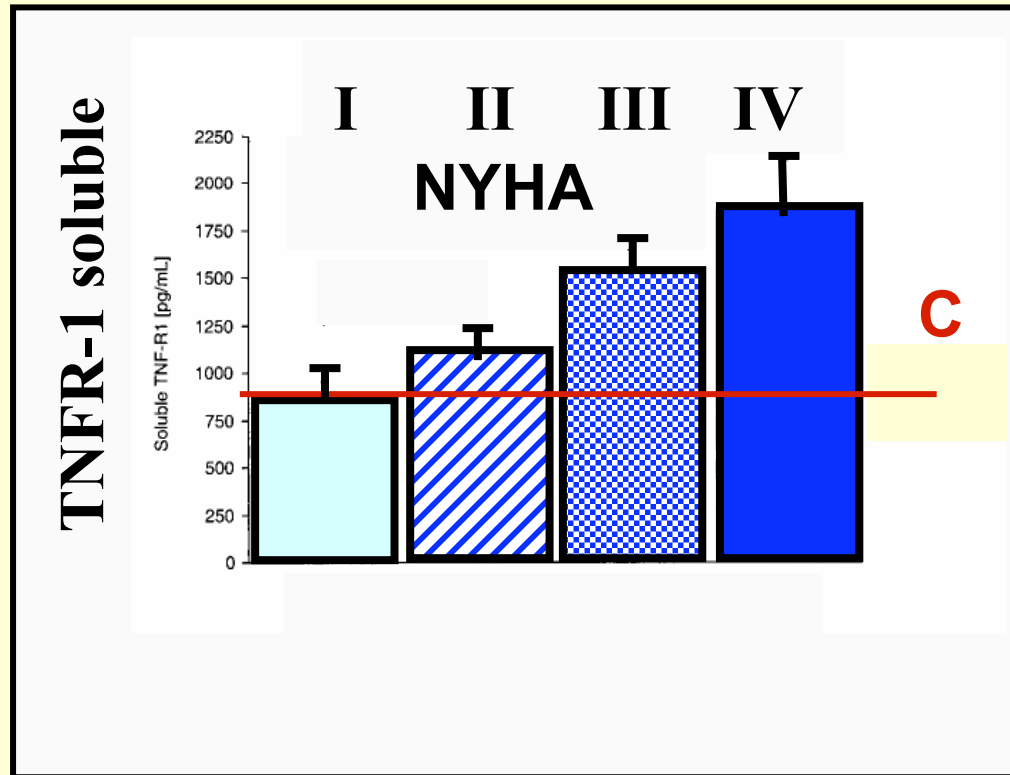
L'efficacité du traitement de l'IC (morbi-mortalité) par les IEC passe-t-elle par l'amélioration du statut nutritionnel ?



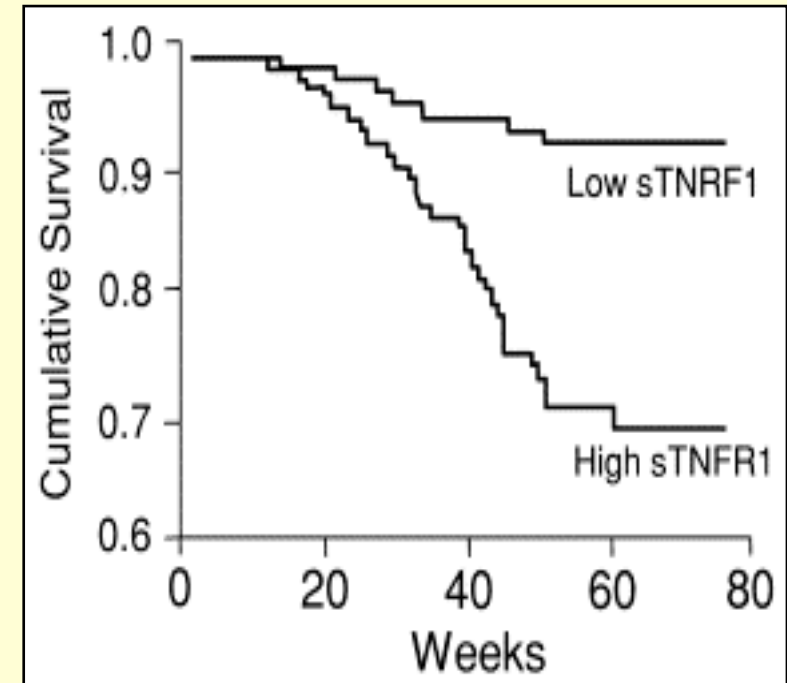


**Les traitements utilisés pour
les aspects « nutritionnels »
(et/ou inflammatoires)
affectent-ils aussi la fonction cardiaque ?**

Implication du TNF- α

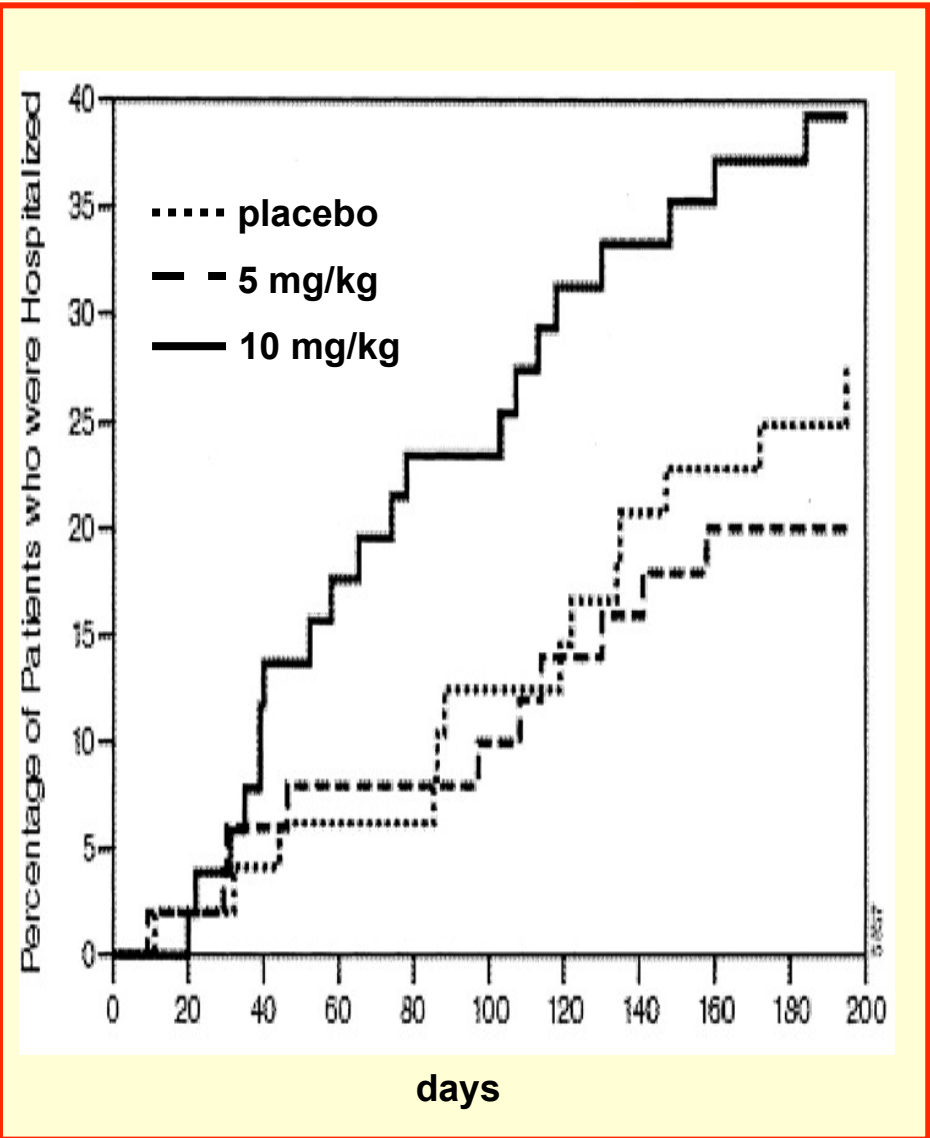
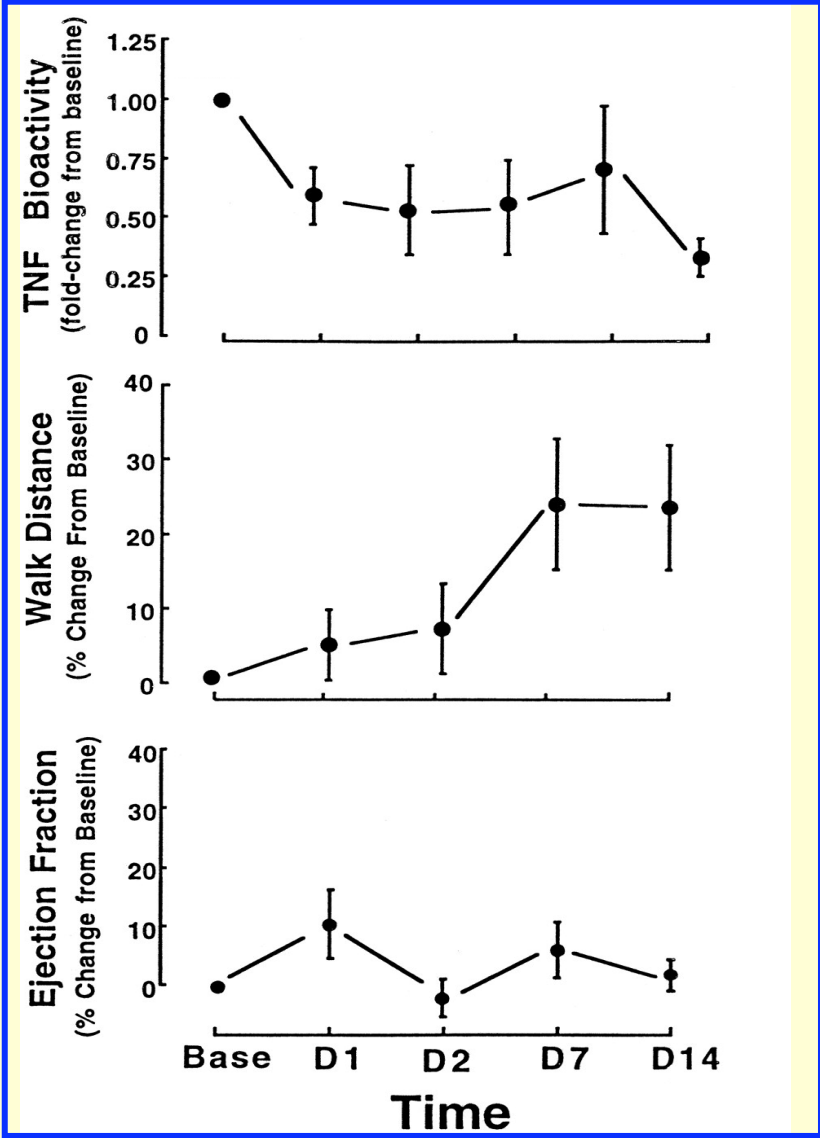


(Deswal et al., 2001)



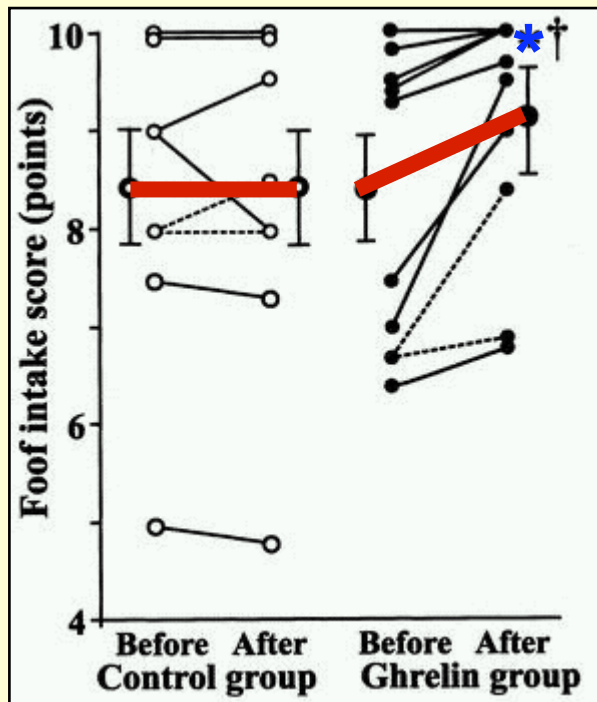
(Rauchlaus et al Circ. 2000)

Anti TNF- α (enatercept, infliximab)

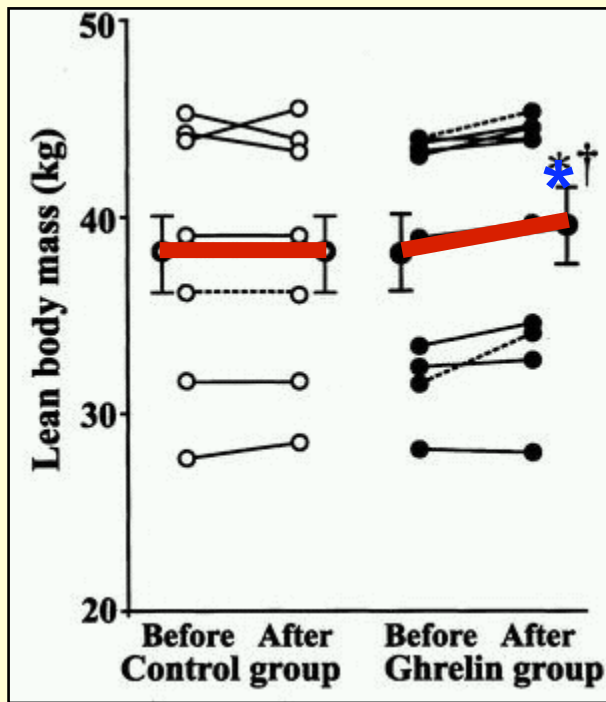


Administration de ghreline

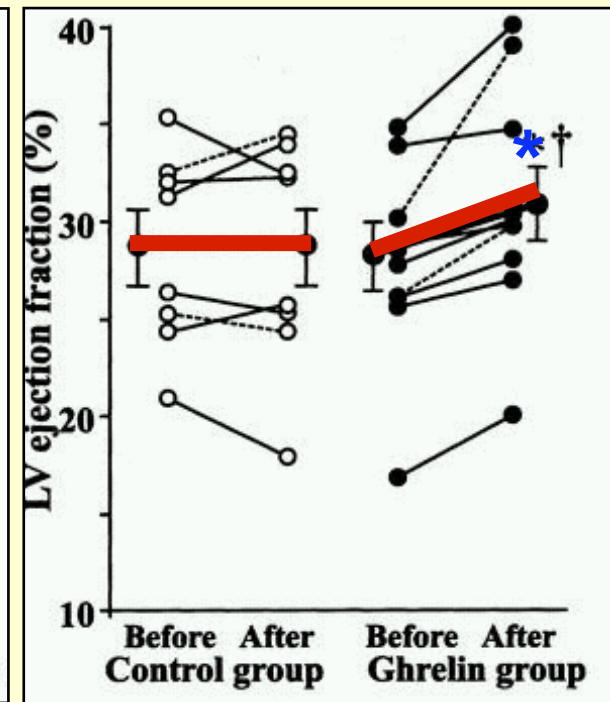
ghreline humaine de synthèse (4 µg/kg/j iv) 10 patients 3 semaines.



Appétit




Masse maigre



FE

Approche nutritionnelle

- 
- ❖ Anorexie et nausées
 - ❖ Congestion splanchnique et hépatique
 - ❖ Traitement pharmaceutique multiple (*diurétiques*)
 - ❖ Régime hyposodé (2g/j)

Déficit en oligoéléments:

- ❖ cuivre (aggrave la cardiomyopathie)
- ❖ calcium (sensibilité au sodium et fonction cardiaque)
- ❖ magnésium (aggrave l'IC)
- ❖ sélénium
- ❖ thiamine (aggrave le déséquilibre énergétique)
- ❖ aminoacides

Essais cliniques non consensuels

aminoacides



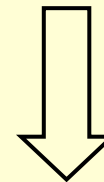
- Résultats cliniques controversés
- Effectifs faibles
- 1 étude positive avec les AA indispensables (via l'IR?)
- Extrême diversité des mélanges

μnutriments



- Résultats cliniques controversés (bénéfice clinique à long terme)
- Compensation des carences (diurétiques)
- Effectifs faibles
- Extrême diversité des mélanges

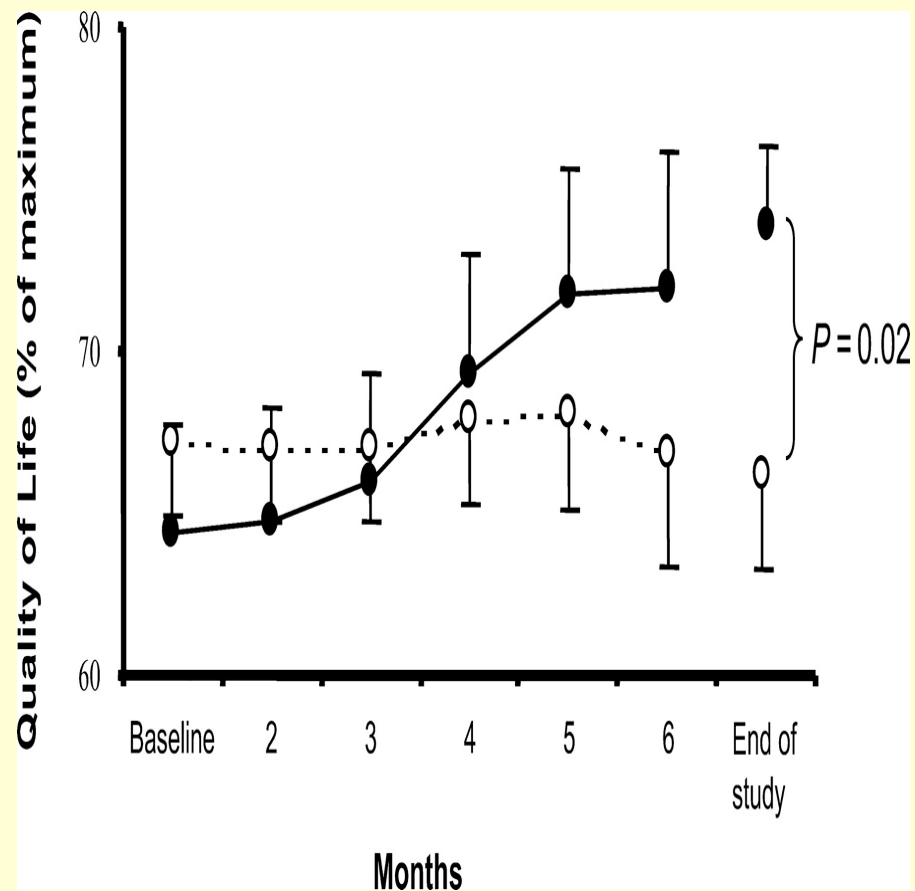
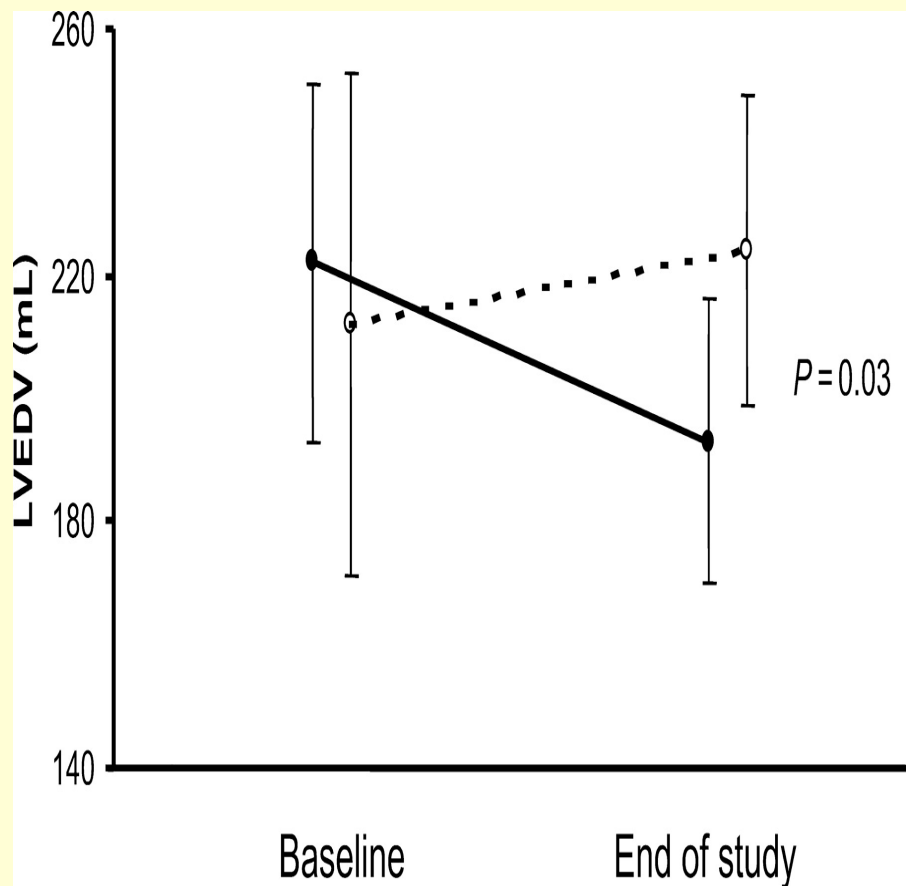
Mais



Witte et al. EHJ 2005

Vitamines A, C, D, E, B1, B6, B12, Folate
Calcium, Magnésium, Zinc, Sélénium, Cuivre
Co-enzyme Q10

Supplémentation en μ -nutriments (patients de 70 ans et plus)

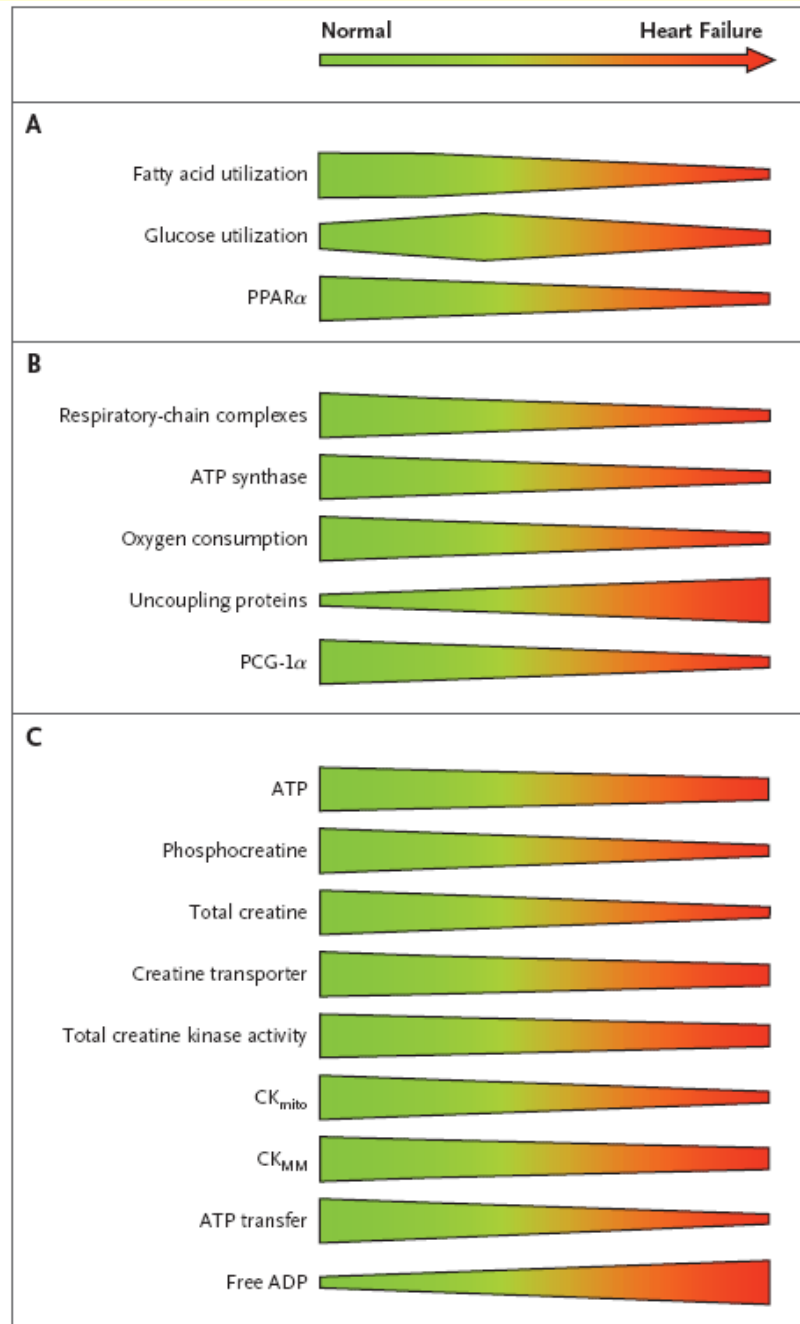


Witte et al. EHJ 2005

..... placebo
———— traitement

	Baseline therapy group	Post -active therapy	Baseline placebo group	Post placebo	<i>P</i>
LVESV (mL)	169 (83)	138 (86)	164 (87)	172 (81)	0.02
LVEDV (mL)	222 (86)	193 (90)	212 (95)	224 (91)	0.03
LV mass diastole (g)	160 (38)	158 (43)	143 (34)	154 (41)	0.08
LV mass systole (g)	174 (39)	167 (41)	158 (33)	166 (45)	0.08
SV (mL)	52.8 (18.1)	55.3 (20.1)	47.8 (11.8)	52.4 (13.5)	0.17
LVEF (%)	25.6 (6.9)	30.9 (7.1)	26.6 (6.8)	26.2 (7.2)	0.03
Heart rate (b.p.m.)	62 (28)	59 (29)	67 (25)	66 (16)	0.12
Serum Mg (mmol/L)	0.9 (0.1)	1.1 (0.1)	0.9 (0.1)	0.5 (0.1)	0.04
Serum vitamin B₁₂ (ng/L)	392 (192)	409 (194)	420 (171)	409 (162)	0.02
Serum ferritin (µg/L)	103 (108)	576 (261)	93 (87)	77 (68)	0.009
Serum folate (µg/L)	372 (147)	400 (20)	375 (155)	285 (124)	0.008
TNF-α (pg/mL)	5.6 (3.2)	5.7 (4.5)	5.1 (2.0)	5.1 (2.1)	0.86
sTNF-RI (pg/mL)	1228 (432)	1207 (443)	1161 (363)	1450 (374)	0.16
sTNF-RII (pg/mL)	1951 (618)	2250 (643)	1993 (694)	2504 (716)	0.31
Quality of life	64.4 (13.4)	73.9 (1.6)*	67.2 (9.8)	66.1 (11.1)	0.02

Capacité oxydative du coeur



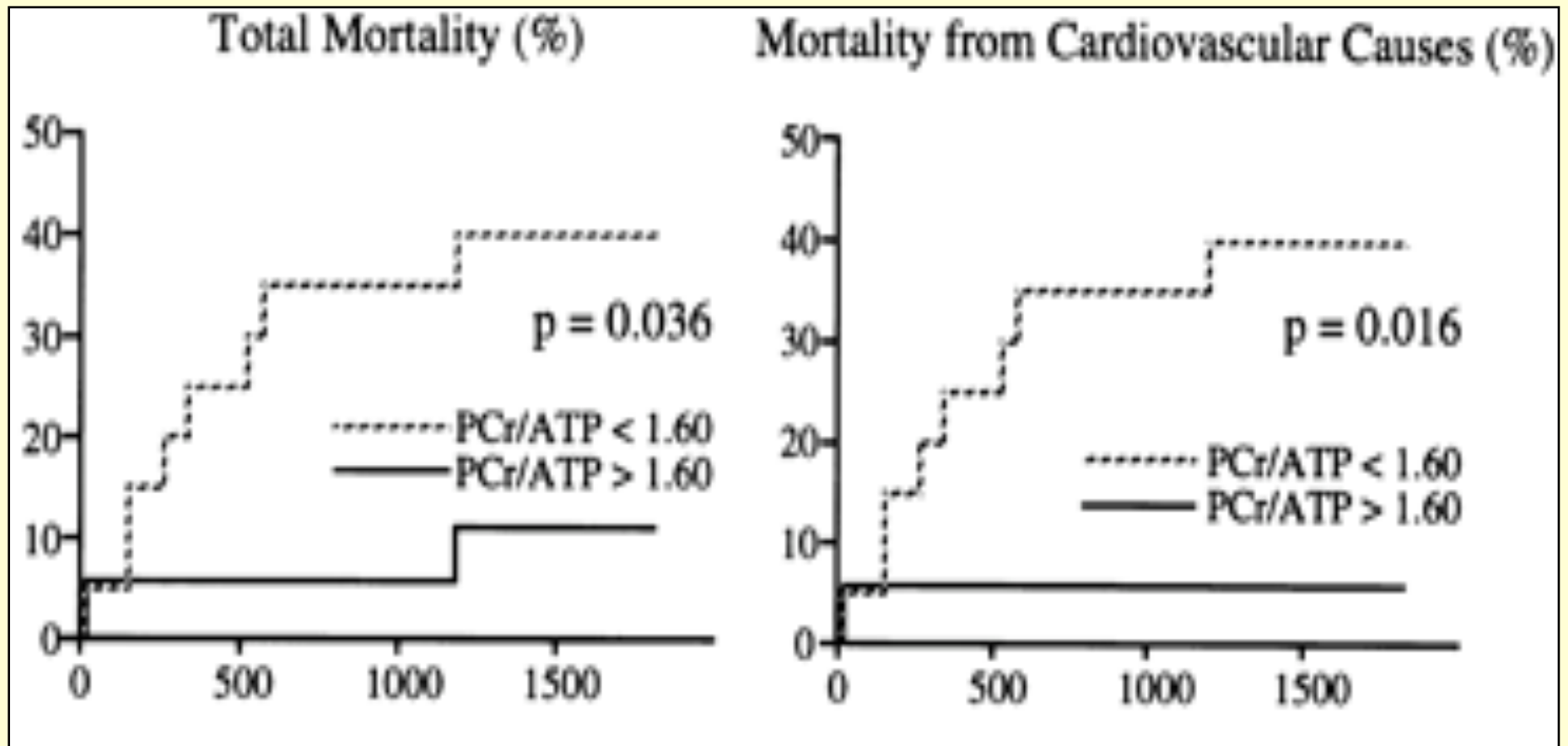
**Altération de l'utilisation
des acides gras et du glucose
(down-régulation des PPAR α)**

**Altérations de la phosphorylation oxydative
(réduction de la consommation d'O₂, de l'activité
ATP synthase et de la production d'énergie
(down-regulation du PCG-1 α).**

**Altérations du métabolisme
des phosphates à haute-énergie
(creatine kinases et transferts d'énergie associés)**

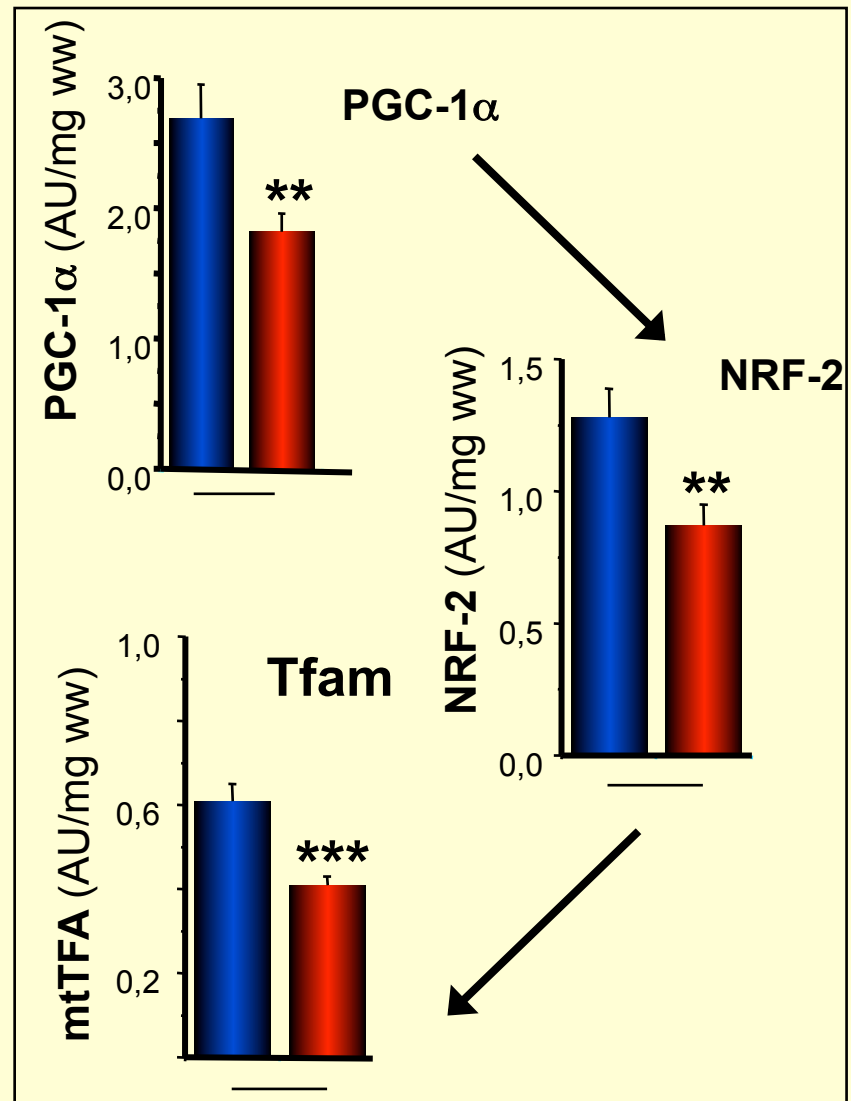
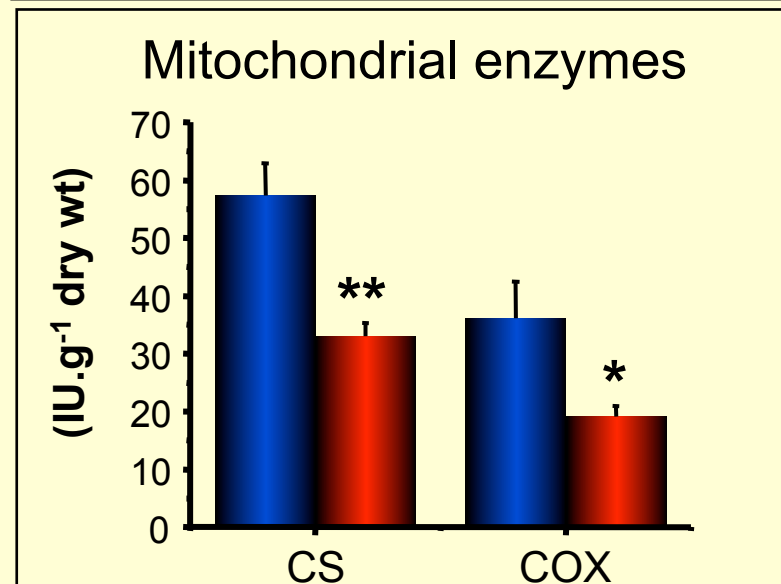
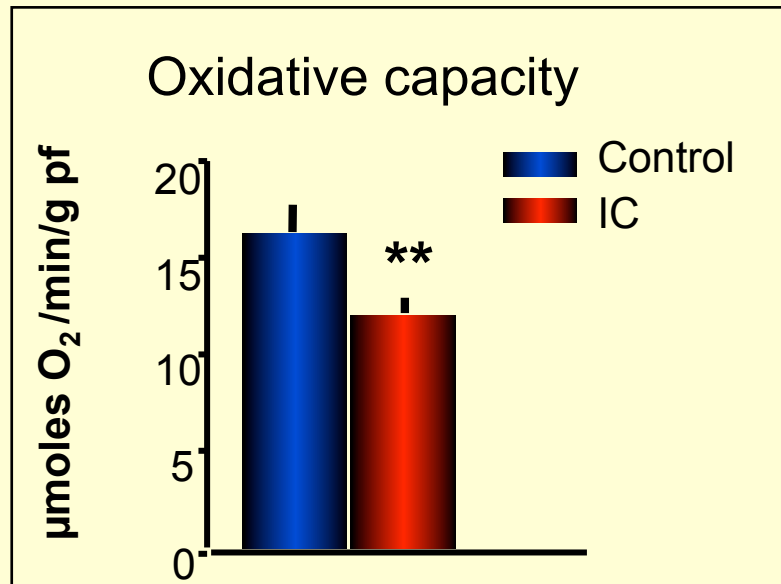
Neubauer NEJM 2007

La charge énergétique du cœur est un facteur prédictif de mortalité chez des patients IC



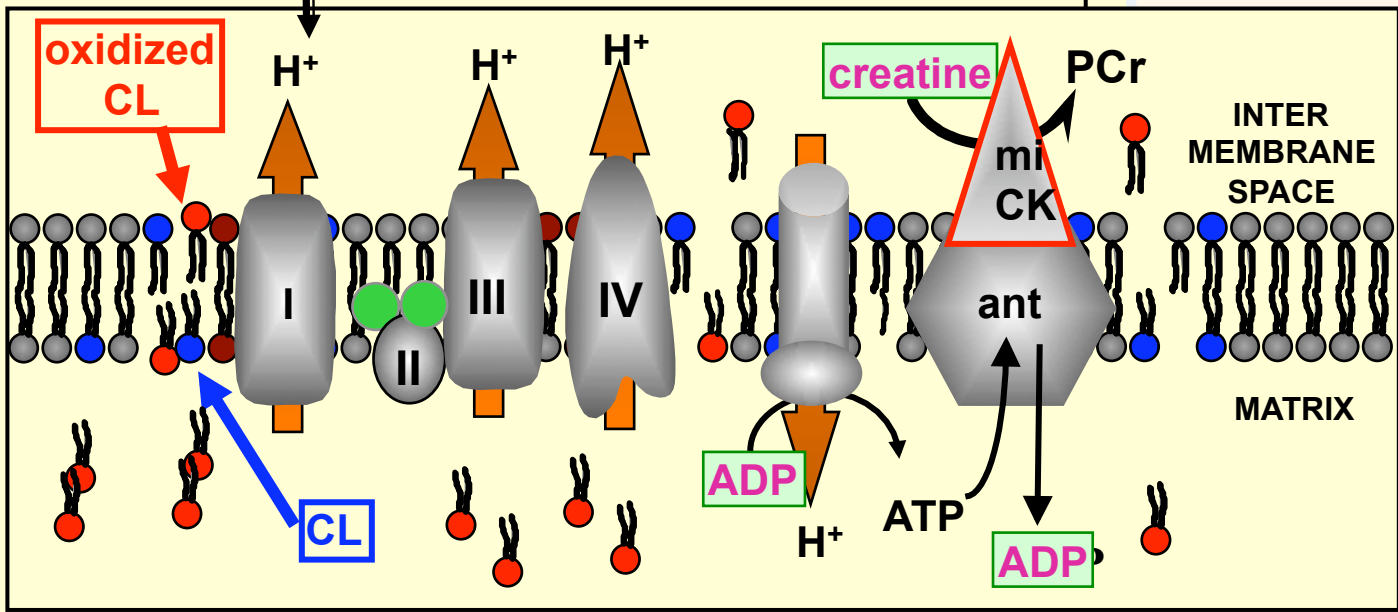
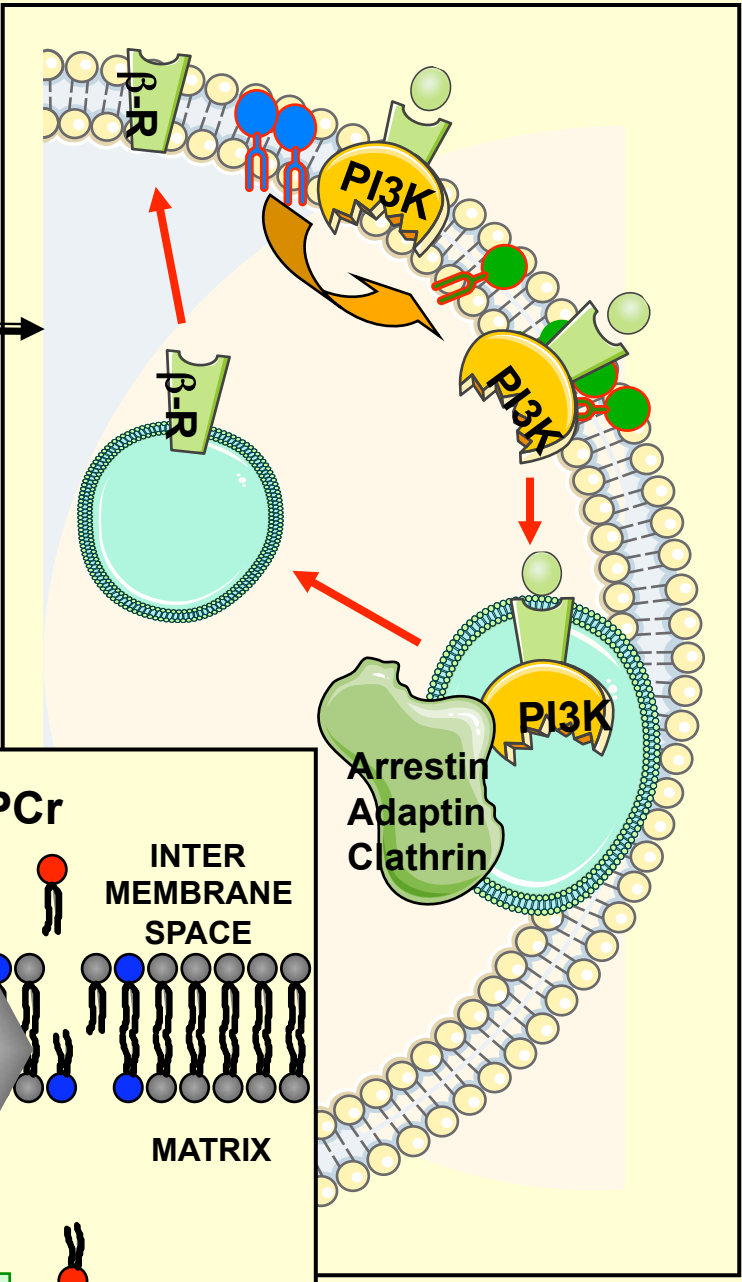
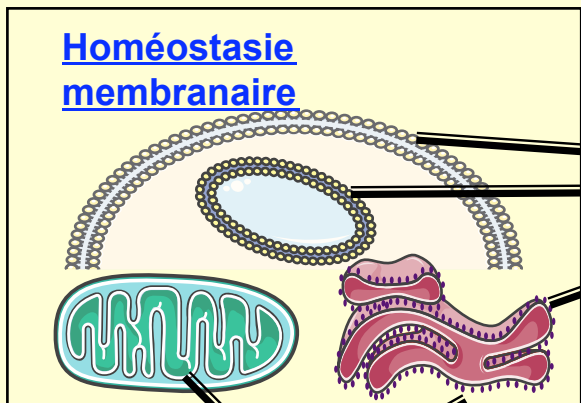
(Neubauer et al Circulation. 1997).

Biogenèse mitochondriale dans le cœur humain (IC)

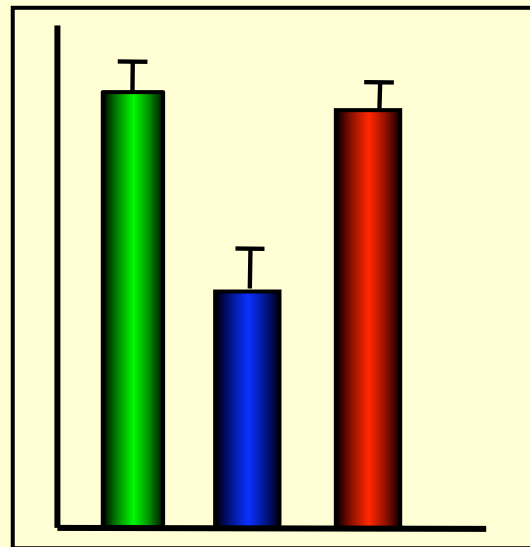
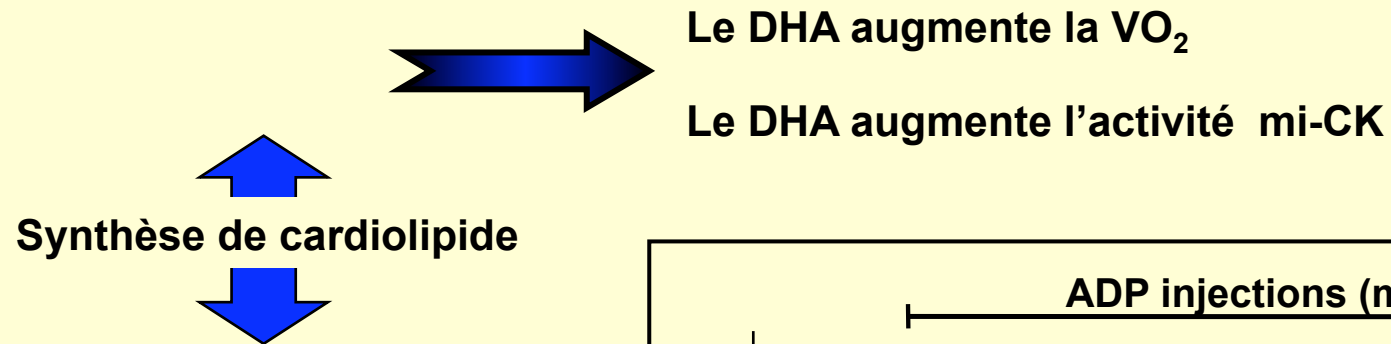


(Garnier et al, 2003, 2009)

Remodelage membranaire PI & CL

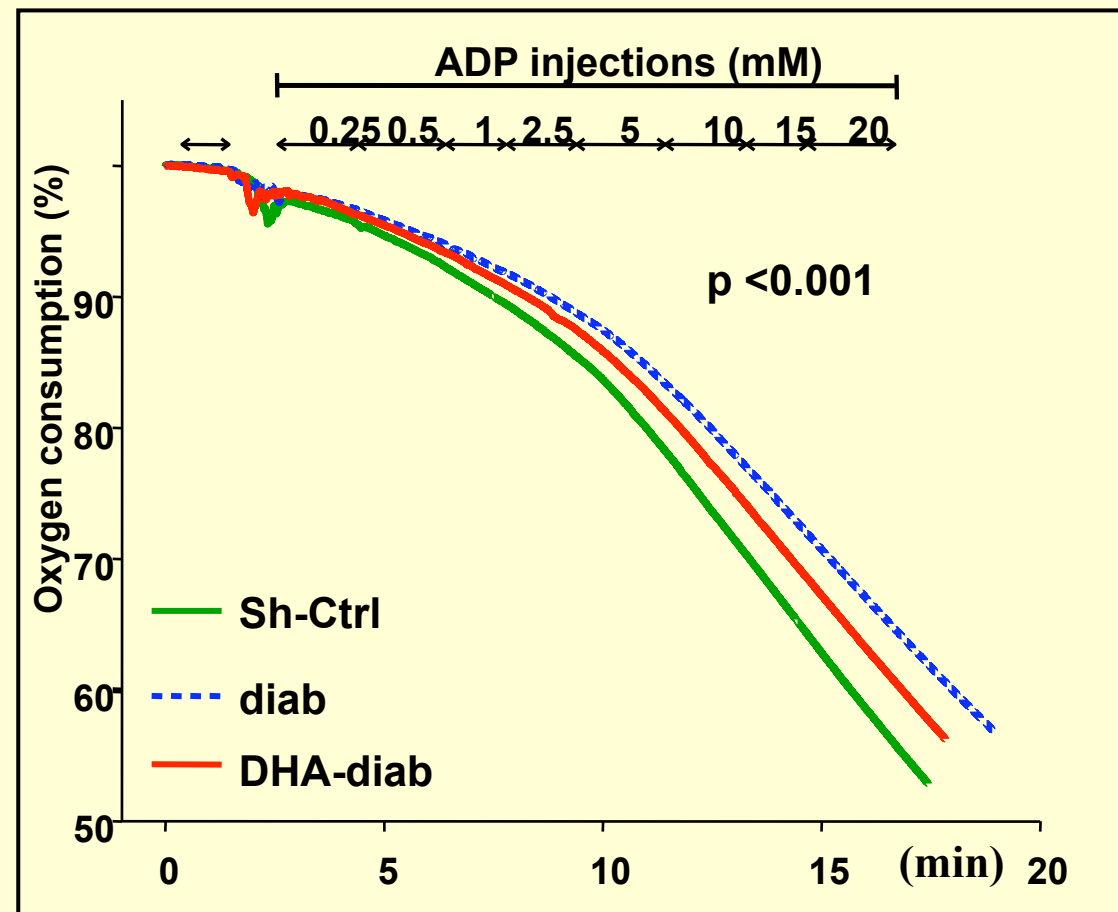


DHA et homéostasie des CL : exemple du diabète (diminution de VO_2 & mi-CK)



■ Ctrl
■ Diab
■ DHA-Diab

(Ovide-Bordeaux et al, 2004)



Difficulté 1 : définition clinique de la cachexie cardiaque

Perte de MM, de MG et de densité osseuse

Cardiologie

Tabet et al
AMCV 2006

Cach. = perte de poids > 7,5% en 6 mois
C. modérée = 7,5% < perte de poids < 15% et IMC > 85% de théorique
Cach. sévère = perte de poids > 15% ou perte de poids > 7,5% et IMC < 85% de la théorique

Consensus ?

Evans et al
clin nutr 2008

Baisse de l'IMC > 5% en 12 mois ou IMC < 20 (sans OEDEME!!)
+ 3 critères parmi

- force musculaire diminuée
- fatigue
- anorexie
- indice de masse maigre bas
- anomalie biochim (inflammation, anémie ou serum albumine)

Cardiologie

Fearon et al
AJCN 2006

Le « 3-factor profile » proposé en cancérologie

- perte de poids
- réduction de la consommation alimentaire
- inflammation systémique

Difficulté 2 : effectif faible des études cliniques

Conclusion: des voies d'avenir et des voies de garage ?

Myostatine →

- ✓ Contrôle la masse musculaire
- ✓ Travaux prometteurs sur les souris KO, le vieillissement et le VIH
- ✓ Travaux dans l'IC en cours (MYO-029), mais controversée (lien??)

Ghreline →

- ✓ Stimule la prise alimentaire, augmente la MM
- ✓ Diminue la stimulation sympathique (effet direct sur SN)
- ✓ Diminue $TNF\alpha$, IL-1, et BNP
- ✓ Améliore la fonction cardiaque (FEVG et capacité d'effort)
- ✓ Augmente GH et IGF-1 (par GH et effet direct)
- ✓ Plusieurs études en cours, plus puissantes

AGPI LC ω 3 →

- ✓ Effet positif sur le remodelage et le débit cardiaque et sur l'IR
- ✓ Diminue $TNF\alpha$ et IL-1 (chez l'animal)
- ✓ Améliore le rapport MM/MG
- ✓ Améliore l'énergétique cardiaque et musculaire

Statines →

- ✓ Effet anti inflammatoire, mais problème de cholestérol membranaire

Stim. appetit →

- ✓ Tendance à augmenter l'œdème périphérique

Stéroïdes anab →

- ✓ Améliorent la fonction cardiaque, mais pas la cachexie

Anti- $TNF\alpha$ →

- ✓ Délétère sur les cellules exprimant le $TNF\alpha$ en surface