

Prise en charge intégrée de la dénutrition associée aux maladies chroniques d'organe

Anne-Elisabeth Heng

aheng@chu-clermontferrand.fr

Biographie

Professeur des Universités en néphrologie / Praticien hospitalier

Chef de service néphrologie CHU G Montpied Clermont-Ferrand

Anne-Elisabeth Heng exerce la spécialité de néphrologie depuis 1999 au CHU de Clermont-Ferrand. Parallèlement à la médecine, elle a intégré l'équipe protéolyse de l'unité de nutrition humaine UMR 1019 à l'INRA en 2007 et a développé au sein de l'équipe des travaux de recherche fondamentale et transrationnelle sur le thème de la protéolyse musculaire au cours des maladies rénales chroniques et des cancers. Les principaux axes d'étude actuels sont l'analyse des substrats du protéasome impliqués dans la protéolyse musculaires et la recherche de marqueurs sanguins de la protéolyse détectables précocement chez le patient en hémodialyse ou atteint de cancer (protocole PROMETHEP). Elle est depuis 2013, professeur des universités à la faculté de médecine de Clermont-Ferrand en néphrologie et chef de service de néphrologie au CHU de Clermont-Ferrand et investigateurs de plusieurs essais cliniques. Dans le domaine plus particulier de la nutrition, elle est investigatrice coordonnatrice de l'étude multicentrique prospective randomisée AMERICANO qui consiste à tester l'efficacité d'une approche multimodale par exercice, complément nutritionnel, androgène et omega 3 du traitement de la dénutrition chez les patients en hémodialyse.

Résumé de l'intervention

La prévalence de la dénutrition protéino-énergétique au cours des maladies chroniques est élevée et varie selon les définitions utilisées de 20 à 70 %. La perte de poids et les valeurs basses de l'indice de masse corporelle ou de l'indice de masse non grasse sont le plus souvent utilisées pour définir la dénutrition au cours des maladies chroniques. Au cours des maladies rénales, le terme « Protein-energy wasting » ou « Déplétion protéino-énergétique » (DPE) a été proposé par un panel d'experts pour désigner la réduction de la masse protéique corporelle et des réserves énergétiques. Le diagnostic de DPE requiert trois ordres de critères : des concentrations sériques abaissées d'albumine, transthyrétine ou cholestérol ; une diminution de la masse corporelle (indice de masse corporelle –IMC, ou masse grasse) ou un amaigrissement associé à une diminution des apports protéiques et énergétiques ; et une diminution de la masse musculaire avec réduction de la circonférence musculaire brachiale ¹.

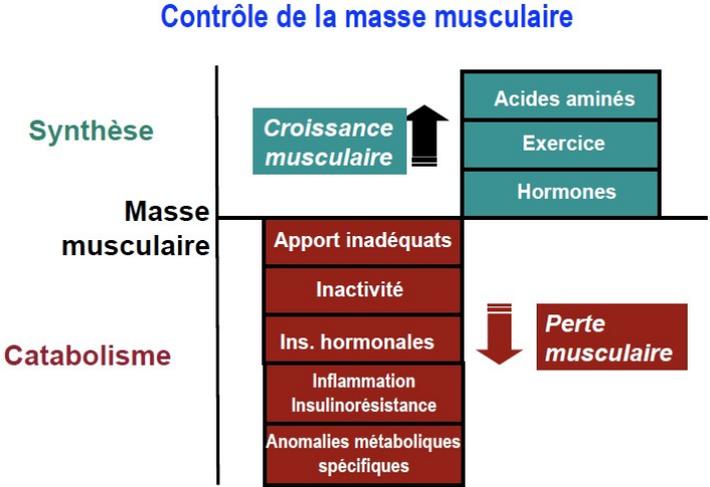
Le diagnostic de DPE au cours des maladies chroniques est essentiel pour une prise en charge précoce et il est nécessaire de rechercher régulièrement ces critères de dénutrition. La DPE est en effet un facteur indépendant de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'une maladie chronique. La survie à long terme des patients hémodialysés est corrélée avec l'indice de masse corporelle (IMC) ², et, de manière plus étroite, avec la masse musculaire ³. La DPE n'est pas fréquemment la cause directe du décès mais elle contribue à aggraver l'impact des affections cardiovasculaires et infectieuses, causes communes de mortalité dans cette population ⁴. Ces patients présentent par ailleurs une altération de la qualité de vie étroitement liée à la réduction de leurs capacités physiques ⁵. Celles-ci sont caractérisées

par une diminution de la capacité maximale d'exercice, de la performance physique, en termes de vitesse de marche et de force de préhension⁶ et de la perception par le patient lui-même de son fonctionnement corporel⁷. Le muscle des patients hémodialysés, mais également insuffisants respiratoires et cardiaques est caractérisé par des anomalies structurelles et métaboliques : diminution des fibres de type 1, à métabolisme aérobie et associée à l'endurance musculaire, et augmentation des fibres de type 2, glycolytiques, mises en œuvre lors des efforts de courte durée^{7,8}.

Ces anomalies de la masse, de la fonction et de la structure musculaire, rencontrées au cours de ces maladies chroniques doivent faire du muscle la cible principale de l'intervention nutritionnelle dans ces affections. La pathogénie de la DPE et de la sarcopénie secondaire aux maladies chroniques est multifactorielle. Les causes principales en sont les anomalies des apports nutritionnels et du métabolisme protéino-énergétique, la sédentarité, l'hypogonadisme, les anomalies des facteurs de croissance, l'inflammation et l'acidose⁹. Les données actuelles ont fait apparaître les bénéfices mais aussi les limites du support nutritionnel, administré isolément, chez le patient dénutri. Dans l'étude Fines, par exemple, il a été observé que plus de 40% des patients étaient non répondeurs à un traitement par complément nutritionnel seul⁹. Il apparaît intéressant, au-delà du seul apport nutritionnel, de prendre en compte l'ensemble des déterminants de l'état nutritionnel et plus particulièrement de la masse et de la fonction musculaire, dans le cadre d'une approche intégrée, multimodale, de la dénutrition.

Les déterminants de la perte et de la croissance musculaire et donc de la masse maigre des patients sont résumés dans la figure 1.

Figure 1 : principaux déterminants de la masse musculaire (hormis les facteurs génétiques)



La synthèse protéique musculaire est essentiellement régulée par les apports nutritionnels, notamment en acides aminés mais aussi par l'activité physique et les hormones anabolisantes (insuline, androgènes et facteurs de croissance). Chez l'hémodialysé, la protéolyse musculaire est augmentée par l'inflammation, l'acidose métabolique, l'insulinorésistance, la résistance à l'IGF1 et d'autres perturbations hormonales. Chez le patient atteint d'insuffisance respiratoire ou insuffisant cardiaque, le rôle de l'hypoxie est également important. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique ou en insuffisance cardiaque des anomalies de l'absorption intestinale joue également un rôle dans la perte musculaire observée. Ainsi la prise en charge de la dénutrition chez ces patients doit intégrer l'ensemble des facteurs de trophicité musculaire : apport nutritionnel, exercice, modulation de

l'inflammation, stimulation de l'activité oxydative musculaire et de la synthèse protéique.

Dans les conditions normales, mis à part les facteurs génétiques, la masse et la fonction musculaires sont contrôlées par les apports nutritionnels, notamment en acides aminés, l'activité physique et les hormones anabolisantes (insuline, androgènes et facteurs de croissance). Les effets musculaires de l'exercice sont multiples : 1) modulation de l'activité inflammatoire liée à l'activation des PPAR γ ¹⁰ ; 2) activation des PPAR δ et de l'AMPK responsable d'une augmentation du nombre de fibres de type 1, de la capacité oxydative myocytaire, du nombre de récepteurs GLUT4, et d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'endurance¹¹⁻¹³ ; 3) augmentation de la synthèse et diminution de la dégradation protéique associée à une activation d'IGF-I et IGF-II¹⁴. A titre d'exemple, chez le patient dialysé, l'exercice potentialise l'effet du support nutritionnel sur la synthèse protéique, améliore la capacité oxydative musculaire, la qualité de vie, le contrôle tensionnel, le profil lipidique, la rigidité artérielle, l'insulino-sensibilité, les marqueurs de l'inflammation et l'anémie¹⁵.

Parmi les activateurs des PPAR δ figurent également les acides gras poly-insaturés (AGPI) de la série n-3¹⁶. Ceux-ci, outre leur action orexigène et anti-inflammatoire, ont ainsi un impact sur la structure et l'activité métabolique musculaire qui pourrait être d'intérêt au cours de la myopathie associée aux maladies chroniques. Au cours des BPCO, l'administration d'huile de poisson potentialise l'effet de l'exercice sur la force et l'endurance musculaire¹⁷. Chez le patient hémodialysé, le régime

enrichi en huile de poisson améliore les paramètres lipidiques et inflammatoires¹⁸, et diminue l'activité adrénérgique¹⁹.

Les androgènes induisent la différenciation myogénique des cellules souches musculaires et une augmentation de la synthèse protéique via l'IGF1. L'administration d'androgènes a été proposée chez l'homme, du fait du fréquent déficit androgénique, mais aussi chez la femme. Chez l'hémodialysé, une augmentation du risque de décès de toute cause, notamment cardiovasculaire, a été attribuée à l'androgénopénie²⁰. Il a été montré que le traitement par nandrolone augmente la masse musculaire mesurée par DEXA ou résonance magnétique et potentialise l'effet anabolisant de l'exercice^{21, 22}. Au cours des études effectuées chez les patients présentant une maladie chronique d'organe, chez la femme comme chez l'homme, aucun effet indésirable grave de l'androgénothérapie n'a été rapporté. Toutefois l'institution de ce traitement, à doses substitutives et pendant des durées limitées, ne peut se faire qu'après dépistage d'un cancer hormono-dépendant et sous surveillance de l'état cardiovasculaire et à la recherche de signes de surdosage.

L'ensemble de ces données plaide en faveur d'une approche intégrée, multimodale, de la dénutrition et plus particulièrement de la sarcopénie associée aux maladies chroniques d'organe. Une telle approche intégrée a été évaluée au cours des BPCO et de l'insuffisance respiratoire chronique : la combinaison de compléments nutritionnels oraux (CNO) exercice et androgènes a permis d'améliorer la force du quadriceps, la capacité maximale d'exercice, l'endurance à puissance sous maximale, la qualité de vie et la survie, sans effet adverse²³.

References

- 1.** Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:391-8.
- 2.** Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:793-808.
- 3.** Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2366-72.
- 4.** Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, Lindholm B, Heimbürger O. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1266-74.
- 5.** Churchill DN, Torrance GW, Taylor DW, Barnes CC, Ludwin D, Shimizu A, et al. Measurement of quality of life in end-stage renal disease: the time trade-off approach. *Clin Invest Med.* 1987;10:14-20.

6. Moore GE, Parsons DB, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy

limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:277-87.

7. Unruh M, Benz R, Greene T, Yan G, Beddhu S, DeVita M, et al. Effects of hemodialysis dose and

membrane flux on health-related quality of life in the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;66:355-66.

8. Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, Schols AM. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis

of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis.

Thorax. 2007;62:944-9.

9. Kopple JD. McCollum Award Lecture, 1996: protein-energy malnutrition in maintenance dialysis

patients. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1544-57.

10. Remels AH, Langen RC, Gosker HR, Russell AP, Spaapen F, Voncken JW, et al. PPARgamma

inhibits NF-kappaB-dependent transcriptional activation in skeletal muscle. *Am J Physiol*

Endocrinol Metab. 2009;297:E174-83

11. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, Fredenrich A, Melki J, Rassoulzadegan M, et al.

Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative

capability. *FASEB J.* 2003;17:2299-301.

12. Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W, Arany ZP, Lecker SH, et al. PGC-1alpha protects skeletal

muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proc*

Natl Acad Sci U S A. 2006;103:16260-5.

13. Narkar VA, Downes M, Yu RT, Embler E, Wang YX, Banayo E, et al. AMPK and PPARdelta

agonists are exercise mimetics. *Cell.* 2008;134:405-15.

14. Koppale JD, Wang H, Casaburi R, Fournier M, Lewis MI, Taylor W, et al. Exercise in

maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic

muscle. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2975-86.

15. Johansen KL. Exercise and dialysis. *Hemodial Int.* 2008;12:290-300.

16. Nagahuedi S, Popescu JT, Trudeau VL, Weber JM. Mimicking the natural doping of migrant

sandpipers in sedentary quails: effects of dietary n-3 fatty acids on muscle membranes and PPARexpression. *J Exp Biol.* 2009;212:1106-14.

17. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM.

Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease.

Thorax. 2005;60:376-82.

18. Tardieu C, Chate V, Guzun R, Armand M, Pieroni G, Coste T, et al. Loss of Body Mass and

Decrease in Exercise Endurance under Hypoxic conditions

is Reduced with Glycerophospholipids enriched in DocosaHexaenoic Acid (GPL-DHA)

Supplementation in Rodents Clin Nutr. 2009;4 (suppl 2):6.

19. Perunicic-Pekovic GB, Rasic ZR, Pljesa SI, Sobajic SS, Djuricic I, Maletic R, et al. Effect of n-3

fatty acids on nutritional status and inflammatory markers in haemodialysis patients. Nephrology

(Carlton). 2007;12:331-6.

20. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Barany P, et al. Low serum testosterone

increases mortality risk among male dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2009;20:613-20.

21. Johansen KL, Mulligan K, Schambelan M. Anabolic effects of nandrolone decanoate in

patients receiving dialysis: a randomized controlled trial. JAMA. 1999;281:1275-81.

22. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance

exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among

patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol.

2006;17:2307-14.

23. Pison CM, Cano NJ, Cherion C, Caron F, Court-Fortune I, Antonini MT et al. Multimodal

nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic

respiratory failure: a randomised controlled trial. Thorax. 2011;66:953-960.