



Article scientifique

Article

2016

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Réhabilitation respiratoire dans la broncho-pneumopathie chronique
obstructive (BPCO) : l'androgénothérapie, pourquoi ? Pour qui ?
Comment ?

Thibault, Ronan; Samaras, Nikolaos; Samaras, Dimitrios; Chambellan, Arnaud; Pichard, Claude

How to cite

THIBAULT, Ronan et al. Réhabilitation respiratoire dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) : l'androgénothérapie, pourquoi ? Pour qui ? Comment ? In: Nutrition clinique et métabolisme, 2016, vol. 30, n° 1, p. 74–82. doi: 10.1016/j.nupar.2015.12.008

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:100182>

Publication DOI: [10.1016/j.nupar.2015.12.008](https://doi.org/10.1016/j.nupar.2015.12.008)



Pratiques en nutrition

Réhabilitation respiratoire dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) : l'androgénothérapie, pourquoi ? Pour qui ? Comment ?

Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: Androgenotherapy, why? For whom? How?

Ronan Thibault^{a,*}, Nikolaos Samaras^b, Dimitrios Samaras^c, Arnaud Chambellan^d,
Claude Pichard^c

^a Unité de nutrition, service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, CHU de Rennes, université Rennes 1, Inserm U991, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35000 Rennes, France

^b Département de médecine interne, réadaptation et gériatrie, hôpitaux universitaires de Genève, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14, Suisse

^c Unité de nutrition, hôpitaux universitaires de Genève, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14, Suisse

^d Explorations fonctionnelles, hôpital Guillaume-et-René-Laennec, CHU de Nantes, boulevard Jacques-Monod, 44093 Nantes cedex 1, France

Reçu le 19 octobre 2015 ; reçu sous la forme révisée le 15 décembre 2015 ; accepté le 18 décembre 2015

Disponible sur Internet le 4 février 2016

Résumé

L'insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) combine les effets délétères de l'hypoxie chronique, l'inflammation chronique, l'insulinorésistance, l'augmentation de la dépense énergétique, la fonte musculaire, et le déconditionnement à l'exercice. Comme pour d'autres maladies chroniques, la perte de masse non grasse diminue la survie. Préserver la masse et la fonction musculaires en maintenant le métabolisme mitochondrial oxydatif est un point clé de la prise en charge du patient BPCO. Du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de prévalence de la BPCO et du progrès médical, les années futures vont connaître l'augmentation de la prévalence de la dénutrition chez les patients BPCO. L'androgénopénie, ou l'hypogonadisme, définie par une testostéronémie libre inférieure à 50 pg/mL, est observée chez 40 % des patients BPCO. Comme les androgènes stimulent l'anabolisme musculaire, l'androgénopénie s'associe à une fonte musculaire. Des études, dont une récente méta-analyse, indiquent que l'androgénothérapie pouvait augmenter l'indice de masse corporelle et la masse non grasse, ainsi que la qualité de vie des patients BPCO, mais, seule, était insuffisante pour améliorer la fonction respiratoire. Deux essais randomisés multicentriques ont démontré que l'association androgénothérapie–exercice physique–compléments nutritionnels oraux contenant des acides gras poly-insaturés oméga-3, pendant au moins trois mois, diminuait la morbi-mortalité. Ce traitement multimodal est optimisé dans le cadre de la réhabilitation respiratoire, qui est le traitement de référence de la dénutrition du patient BPCO.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Dénutrition ; Insuffisance respiratoire ; Activité physique ; Compléments nutritionnels oraux ; Nutrition

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combines the deleterious effects of chronic hypoxia, chronic inflammation, insulin-resistance, increased energy expenditure, muscle wasting, and exercise deconditioning. As for other chronic disorders, loss of fat-free mass decreased survival. The preservation of muscle mass and function, through the protection of the mitochondrial oxidative metabolism, is an important challenge in the management of COPD patients. As the prevalence of the disease is increasing and the medical advances make COPD patients live longer, the prevalence of COPD-associated nutritional disorders is expected to augmentation in future decades. Androgenopenia, or hypogonadism, defined by free testosterone plasma concentrations below 50 pg/mL, is observed in 40% of COPD patients. Due to the stimulating effects of androgens on muscle anabolism, androgenopenia favors loss of muscle mass. Studies, including one recent meta-analysis, indicate that androgen substitution

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : ronan.thibault@chu-rennes.fr (R. Thibault), nikolassamaras@hotmail.com (N. Samaras), dimsamd@yahoo.com (D. Samaras), arnaud.chambellan@chu-nantes.fr (A. Chambellan), claudio.pichard@unige.ch (C. Pichard).

could improve body mass index and fat-free mass as well as quality of life in COPD patients, but, alone, was insufficient to improve lung function. Two multicentric randomized clinical trials have shown that the association of androgen therapy with physical exercise and oral nutritional supplements containing omega-3 polyunsaturated fatty acids in the context of pulmonary rehabilitation, during at least three months, is associated with an improved clinical outcome and survival. These approaches are optimized in the field of pulmonary rehabilitation, which is the reference therapy of COPD-associated undernutrition.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Undernutrition; Respiratory failure; Physical activity; Oral nutritional supplements; Nutrition

1. Introduction

La physiopathologie de la BPCO ne se limite pas à la mécanique ventilatoire et implique de nombreuses dysfonctions d'organes avec un retentissement systémique qui aggrave son pronostic. Il semble acquis que l'inflammation chronique bronchique et le rétrécissement des voies aériennes secondaires au tabagisme débutent bien avant qu'un quelconque syndrome obstructif puisse être détecté [1]. Le symptôme principal et le plus invalidant est la dyspnée, conséquence des contraintes mécaniques générées par le syndrome obstructif. La dyspnée s'accroît à l'exercice, ce qui conduit à une gêne fonctionnelle, donc à l'inactivité physique, puis au handicap [2–4]. Les effets combinés de l'inflammation et de l'hypoxie tissulaire chroniques sont à l'origine de plusieurs comorbidités de la BPCO, moins fréquemment observées chez les fumeurs non BPCO : maladies cardiovasculaires, ostéoporose, diabète, et syndrome métabolique [5]. La BPCO partage les caractéristiques d'autres maladies chroniques telles que les insuffisances chroniques d'organes, les infections chroniques, et le cancer : anorexie, inflammation, insulino-résistance, hypogonadisme et anémie [6]. De plus, il pourrait exister une augmentation de la dépense énergétique de repos chez les patients BPCO [7]. Ainsi il est observé des changements de composition corporelle, avec perte de masse grasse et de masse non grasse [8], s'associant à une perte de poids [9], une faiblesse musculaire et une fatigabilité. La perte de poids du patient BPCO affecte principalement la masse musculaire [10,11] et est observée chez presque 40–50 % des patients aux stades les plus avancés de la maladie [8]. Comme la perte musculaire touche l'ensemble des muscles squelettiques y compris respiratoires, la dénutrition chronique et la perte musculaire du patient BPCO conduisent à l'inactivité physique [4,12], au déconditionnement à l'exercice [13], et à la dégradation de la fonction respiratoire [14]. Cela aboutit à une altération de la qualité de vie [4,12], une augmentation des infections bronchiques, du recours au médecin généraliste [15], et de la mortalité [4,12,16–26]. Le corollaire est une augmentation des coûts de santé de la BPCO même si les études médico-économiques sont largement manquantes. Ces coûts vont certainement s'accroître dans le futur du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de prévalence de la BPCO [27], et des progrès de la médecine. Il est établi que l'impact de la dénutrition et de la perte de masse non grasse sur la morbi-mortalité est indépendant des paramètres respiratoires [16–19]. Plusieurs études ont démontré que la perte de masse non grasse, mesurée par bioimpédancemétrie corporelle bioélectrique (BIA) ou scanner centré sur le milieu de la cuisse, étaient

de meilleurs prédicteurs de mortalité que l'indice de masse corporelle (IMC) [16,20,21,24]. Ainsi, des traitements spécifiques ayant l'objectif d'améliorer l'état nutritionnel et l'anabolisme musculaire sont obligatoires pour réduire l'inactivité physique, améliorer la qualité de vie et la morbidité de la BPCO.

2. Physiopathologie de la perte musculaire dans la BPCO

Comme au cours de l'insuffisance cardiaque ou rénale, le système musculaire squelettique est fortement modifié chez les patients BPCO. Le muscle squelettique se caractérise par une diminution de la densité capillaire et une transformation de la structure et de la biochimie musculaires d'un profil aérobie vers un profil anaérobie, c'est-à-dire équipé pour la glycolyse anaérobie : diminution du diamètre et du nombre des fibres musculaires oxydatives de type I [28,29] simultanément à une augmentation des fibres musculaires non oxydatives de type II [30,31] et une diminution de l'expression des enzymes de la glycolyse aérobie [32,33]. Ces modifications pathologiques sont principalement dues à l'hypoxie tissulaire et à l'inflammation. Ces dernières promeuvent le stress oxydant et activent le système ubiquitine-protéasome responsable de la protéolyse [34–37], donc de la perte musculaire, de l'inactivité physique et de la sédentarité. L'augmentation du catabolisme protéique est observée lors des exacerbations aiguës de BPCO [38] et parfois au long cours du fait de l'inflammation chronique. En effet, les médiateurs du catabolisme protéique sont les cytokines pro-inflammatoires : *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukine-1 (IL-1), interleukine-6 (IL-6), interleukine-8 (IL-8), interféron- γ (INF- γ). Cependant, le maintien d'un phénotype musculaire oxydatif pourrait protéger les fibres musculaires des agressions, comme cela est démontré dans des modèles d'insuffisance cardiaque chronique chez la souris [28,39]. Par conséquent, préserver la masse et la fonction musculaires en maintenant le métabolisme mitochondrial oxydatif est un point clé de la prise en charge du patient BPCO. De récents essais cliniques indiquent que la réhabilitation respiratoire, incluant exercice physique, compléments nutritionnels oraux (CNO) et androgénothérapie, pourrait améliorer la masse et la fonction musculaires et le devenir clinique des patients BPCO [40].

3. Intérêt de l'androgénothérapie dans la BPCO

Chez les patients BPCO, les concentrations plasmatiques des hormones anaboliques, comme l'hormone de croissance (*growth*

hormone [GH]) et la testostérone, sont très souvent diminuées [37,41–44]. Dans un groupe d'hommes d'âge moyen de 70 ans atteints de BPCO sévère, la prévalence de l'hypogonadisme, défini par une testostéronémie libre inférieure à 50 pg/mL, était de 38 % [42]. D'autres rapportent une prévalence de 22 % [43] et 69 % [44], chiffre bien supérieur à celui de l'hypogonadisme lié à l'âge : 17 % des patients âgés de 40 à 79 ans avaient une testostéronémie totale inférieure à 320 ng/dL [45], et 32 % de patients âgés de 73 à 78 ans avaient une testostéronémie libre inférieure à 6,5 ng/dL [46]. À l'inverse de l'hypogonadisme lié à l'âge, la diminution de la testostéronémie du patient BPCO est, dans la plupart des cas, associée à une diminution de la sécrétion hypophysaire en *luteinizing hormone* (LH) et en *follicle stimulating hormone* (FSH) [42,47]. La sévérité de la BPCO et de l'hypoxie est corrélée aux basses concentrations plasmatiques en LH et FSH [48]. Chez les patients BPCO, une étude a mis en évidence une augmentation de la testostéronémie après un mois d'oxygénothérapie [49]. Il est à noter qu'une corticothérapie systémique prolongée peut modifier la stimulation hypophysaire à la *gonadotrophin releasing hormone* (GnRh) hypothalamique, donc diminuer la synthèse et la sécrétion de la LH et de la testostérone [44]. De plus, l'inflammation chronique, du fait de l'action du TNF- α sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope, peut participer à la réduction de la testostéronémie chez le patient BPCO [49]. Dans la population générale, une testostéronémie basse est associée à une diminution de masse musculaire [50–52] et de force musculaire [50,53,54]. La faiblesse musculaire du quadriceps est corrélée à une testostéronémie basse chez des hommes BPCO [55]. La testostérone augmente la synthèse protéique musculaire [56,57], réduit la prolifération adipocytaire et augmente celle des cellules musculaires [56]. La testostérone inhibe la production de leptine mais stimule celle de ghréline, ce qui stimule la sécrétion de GH [11,56] et l'appétit. En plus des effets de l'hypogonadisme, la réduction de la synthèse protéique et de l'anabolisme musculaire observés dans la BPCO et d'autres maladies chroniques pourraient être la conséquence de la diminution des concentrations plasmatiques en IGF-1, elles-mêmes secondaires à la réduction de la sécrétion de GH [11,41,58,59]. Chez les patients avec testostéronémie basse, l'androgénothérapie était associée à une diminution de la masse grasse sous-cutanée et à une augmentation de la masse musculaire [52,56,57,60,61], ainsi qu'à une amélioration de la force musculaire et des capacités fonctionnelles [52,54,56,57,60–65]. Le bien-fondé de l'androgénothérapie chez les patients BPCO est basé sur sa capacité à améliorer l'IMC et la masse musculaire [66,67] et, associée à la réhabilitation respiratoire, à diminuer la morbi-mortalité.

4. Androgénothérapie : résultats cliniques chez les patients BPCO

Chez les patients BPCO, l'androgénothérapie a été testée seule ou en association avec l'exercice physique ou la prise en charge nutritionnelle.

4.1. Androgénothérapie seule

Deux études ont évalué l'effet de la testostérone seule, c'est-à-dire non intégrée dans un programme de réhabilitation respiratoire, chez les patients BPCO [68,69] (Tableau 1). Un analogue de la testostérone, l'oxandrolone, a été donné par voie orale à un groupe de 128 patients ambulatoires (57 hommes et 71 femmes) BPCO GOLD II-III (capacité vitale forcée [CVF] < 50 %). Une augmentation significative de la masse non grasse a été observée après quatre mois de traitement, chez les hommes et chez les femmes [68]. Cependant, le test de marche des 6 minutes et les résultats de la spirométrie sont restés inchangés [68]. Six femmes ont rapporté des effets indésirables de l'androgénothérapie (alopécie, clitéromégalie, hirsutisme et aggravation du timbre de la voix) nécessitant son interruption [68]. Néanmoins, le traitement par testostérone a été plutôt bien toléré que ce soit chez les hommes ou chez les femmes. Dans un autre groupe de 29 patients ambulatoires de sexe masculin avec BPCO modérée à sévère (CVF < 60 %), la testostérone a été administrée par voie intramusculaire pendant 26 semaines avec des effets positifs sur la composition corporelle : masse non grasse augmentée de 1,1 kg et masse grasse diminuée de 1,5 % comparativement à l'état basal. Aucun effet n'était observé sur les paramètres respiratoires, tels que gaz du sang artériels, spirométrie, test de marche des 6 minutes et saturation en oxygène nocturne [69]. Néanmoins une amélioration de la fonction érectile et de la qualité de la vie sexuelle était rapportée. Ces deux études indiquent que l'androgénothérapie permet d'améliorer la masse musculaire des patients BPCO, mais pas la fonction respiratoire. Ces données sont confirmées par une méta-analyse publiée en 2014 [67] concluant que l'androgénothérapie seule pouvait augmenter l'IMC et la masse non grasse, ainsi que la qualité de vie (Questionnaire St-Georges) des patients BPCO, mais était sans effet sur la fonction respiratoire.

4.2. Androgénothérapie associée à l'exercice physique

Dans deux autres études, l'androgénothérapie a été combinée à l'exercice physique [25,70] (Tableau 1). Dix patients BPCO stade II-III de sexe masculin dénutris (IMC < 20), ambulatoires, ont reçu une injection intramusculaire de 250 mg de testostérone, suivie par un apport quotidien oral de 12 mg de stanozolol [70]. Le groupe témoin était constitué de sept patients aux caractéristiques identiques et recevait un placebo. Tous les patients participaient à un programme ambulatoire de réhabilitation respiratoire consistant en des exercices musculaires inspiratoires (semaines 9 à 27) et des exercices sur bicyclette ergométrique (semaines 18 à 27). Une augmentation du poids corporel était observée chez les patients sous stéroïdes anabolisants. Au contraire, chez les patients sous placebo, le poids corporel diminuait et l'IMC était significativement plus bas à la fin de l'étude que dans le groupe interventionnel. La masse non grasse (évaluée par les circonférences de la cuisse et du bras, et par absorptiométrie biphotonique aux rayons X) était significativement plus élevée dans le groupe intervention. Aucune différence n'était

Tableau 1
Études et essais cliniques ayant testé différents protocoles d'androgénothérapie chez les patients BPCO.

Étude	Médicament/voie d'administration	n	Stade GOLD	Seuil de MNG	Méthode d'évaluation de la MNG	Dose	Fréquence	Durée
Schols et al. [71]	<i>Nandrolone decanoate</i> /IM	217	II, III	< 67 % (H)/< 63 % (F) du poids idéal	BIA	H : 50 mg F : 25 mg	1 toutes les 2 semaines	6 semaines
Ferreira et al. [70]	Mélange de testostérone phenpropionate, isocaproate, propionate, caproate/IM dose unique, puis stanozol/PO	Total = 23, 17 ont terminé l'étude	II, III	–	DEXA	H : 250 mg H : 12 mg	« Dose de charge » 1/jour	Dose unique 27 semaines
Yeh et al. [68]	Oxandrolone/PO	Total = 128, 55 inclus dans l'analyse à 4 mois	II, III	–	BIA	H : 10 mg F : 10 mg	2/jour	16 semaines
Casaburi et al. [25]	Testostérone énanthate/IM	Total = 53 47 ont terminé l'étude	II, III, IV	–	DEXA	H : 100 mg	1/semaine	10 semaines
Pison et al. [72]	Testostérone undécanoate/PO	126	II, III, IV	< 25 ^e percentile de l'IMNG prédit IMNG < 18 (H) < 15 (F)	BIA	H : 80 mg F : 40 mg	2/jour	12 semaines
Svartberg et al. [69]	Testostérone énanthate/IM	29	II, III	–	DEXA	H : 250 mg	1 toutes les 4 semaines	26 semaines

D'après [73].

BIA : impédancemétrie corporelle bioélectrique ; DEXA : absorptiométrie biphotonique aux rayons X ; MNG : masse non grasse ; IMNG : indice de masse non grasse (= MNG [kg]/taille [m]²) ; IM : intramusculaire ; F : femmes ; H : hommes ; PO : per os.

mise en évidence concernant la pression inspiratoire maximale ou le test de marche des 6 minutes [70]. Casaburi et al. [25] ont étudié les effets de l'administration intramusculaire de testostérone pendant dix semaines (100 mg de testostérone énanthate par semaine), avec ou sans exercice contre résistance (45 minutes trois fois par semaine), dans un groupe de 47 patients de sexe masculin avec BPCO modérée à sévère (GOLD II à IV) (CVF moyenne < 60 % de la prédite) et une testostéronémie basse (< 400 ng/dL). Les patients ont été divisés en quatre groupes : placebo sans exercice ; testostérone sans exercice ; placebo et exercice ; testostérone et exercice. Seuls les patients traités par testostérone (avec ou sans exercice) ont augmenté significativement leur masse non grasse. Le groupe « testostérone et exercice » a connu la plus forte augmentation de masse musculaire et de force. Ce groupe était le seul dans lequel ont été observées des augmentations significatives de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max), de la puissance maximale à l'exercice et du seuil d'acidose lactique. Une augmentation significative de la force musculaire a été également observée dans les groupes « placebo et exercice » et « testostérone sans exercice » [25]. Ces deux études indiquent que la combinaison testostérone et exercice est supérieure à la testostérone ou à l'exercice seul pour améliorer la masse et la force musculaires.

4.3. Androgénothérapie (testostérone) associée à l'exercice physique et à la prise en charge nutritionnelle : réhabilitation respiratoire

Des interventions multimodales incluant androgénothérapie, assistance nutritionnelle et exercice physique ont aussi été évaluées [71,72] (Tableau 1). Un essai prospectif randomisé en double insu mené chez 217 patients avec BPCO modérée à sévère (GOLD II-III) a étudié les effets d'une intervention nutritionnelle de huit semaines seule ou associée à des injections intramusculaires de *nandrolone decanoate* toutes les deux semaines (50 mg chez les hommes et 25 mg chez les femmes) [71]. L'intervention nutritionnelle a consisté à ajouter tous les jours aux repas habituels un CNO (200 mL = 420 kcal), administré le soir entre 19 h et 21 h, pendant au moins 57 jours. Les patients participaient tous à un programme de réhabilitation respiratoire en milieu hospitalier. Les deux groupes (nutrition seule et nutrition + testostérone) rapportaient la même prise de poids. Néanmoins, ceux traités par analogue de testostérone avaient une augmentation de masse non grasse significativement plus élevée que le groupe témoin. La pression inspiratoire maximale, marqueur de la fonction musculaire respiratoire, était significativement augmentée après huit semaines de traitement seulement dans le groupe traité par *nandrolone* [71]. Aucune différence

en termes d'évolution clinique ou d'effets secondaires n'était constatée entre les hommes et les femmes [71]. Dans un autre essai clinique, une intervention multimodale associant exercice physique d'endurance, CNO et administration orale de testostérone undécanoate (80 mg ou 40 mg deux fois par jour pour les hommes et les femmes respectivement) était réalisée chez des patients avec BPCO modérée à sévère [72]. L'intervention nutritionnelle consistait en l'administration trois fois par jour de CNO de 120 mL contenant 180 kcal chacun. L'intervention était réalisée pendant 90 jours chez 60 patients insuffisants respiratoires sous oxygénothérapie au long cours et/ou ventilation non invasive. Le groupe témoin était constitué de 62 patients. Les patients étaient dénutris (IMC < 21 et indice de masse non grasse abaissé) (Tableau 1). Dans le groupe « intervention », des effets bénéfiques étaient observés sur la masse musculaire, la puissance maximale à l'exercice, la force isométrique du quadriceps et le temps d'endurance. Aucun effet n'était observé sur le test de marche de 6 minutes. La qualité de vie ne s'améliorait que chez les femmes, indépendamment de la fonction respiratoire, de l'état nutritionnel, ou de l'observance au traitement, suggérant que les femmes pourraient mieux répondre au traitement hormonal. Un an après la fin de l'intervention (450 jours de suivi), la survie était meilleure en cas d'observance à la réhabilitation respiratoire. L'observance était définie par la consommation d'au moins 30 % de deux des trois traitements (exercice, CNO et testostérone undécanoate orale) durant les trois mois d'intervention [72]. Ces deux essais indiquent clairement les bénéfices de la réhabilitation respiratoire multimodale associant exercice physique, CNO et androgénothérapie, sur la masse et la force musculaires, ainsi que sur le devenir clinique des patients BPCO.

4.4. La réhabilitation respiratoire, le traitement de base de la BPCO

Comme mentionné dans les recommandations les plus récentes des sociétés savantes [40,74], la réhabilitation respiratoire devrait être considérée comme le traitement essentiel, c'est-à-dire non optionnel, des patients BPCO limités fonctionnellement par la dyspnée. Cette recommandation est de niveau A pour améliorer la dyspnée, la capacité à l'exercice et l'état de santé général [75]. Le contenu minimal d'un programme de réhabilitation respiratoire est de favoriser la pratique régulière d'une activité physique. L'activité physique doit être initiée dans un cadre structuré incluant au moins trois sessions hebdomadaires d'entraînement. Ensuite, les patients doivent recevoir un programme d'entraînement spécifique leur permettant de réaliser à domicile 30 minutes d'activité physique cinq fois par semaine. Cette activité devrait inclure des exercices progressifs de renforcement musculaire contre résistance, ainsi que d'endurance aérobie pour renforcer la force musculaire et l'endurance [76–78]. Pour les patients les plus sévèrement déconditionnés, la stimulation électrique neuromusculaire pourrait faciliter l'amélioration de la fonction musculaire [79]. La réhabilitation multimodale pourrait aussi être bénéfique dans d'autres maladies chroniques. Chez les patients transplantés pulmonaires pour insuffisance respiratoire chronique, les

insuffisants rénaux et le diabète de type 2, la réhabilitation multimodale est associée à l'amélioration du métabolisme musculaire oxydatif [80–82] et à une meilleure survie [71]. Des programmes de soins spécifiques incluant l'exercice physique pourraient retarder la progression de l'atrophie musculaire chez les patients insuffisants cardiaques chroniques [83,84]. L'essai clinique NUTRICARD (ClinicalTrials.gov NCT01864733) est actuellement en cours pour démontrer que la réhabilitation multimodale pourrait améliorer la tolérance à l'effort et la morbi-mortalité des patients insuffisants cardiaques chroniques.

4.5. Sécurité d'emploi de l'androgénothérapie chez les patients BPCO

Dans les essais conduits chez les patients BPCO et décrits ci-dessus, l'androgénothérapie a un profil de sécurité sûr [67]. Cependant, dans ces études, l'androgénothérapie n'était administrée que durant une courte période, alors que les effets secondaires de la testostérone apparaissent principalement avec des traitements de longue durée. Il est donc nécessaire d'évaluer la sécurité d'emploi de l'androgénothérapie sur le long terme. Extrapoler chez les patients BPCO les données obtenues des patients hypogonadiques serait hasardeux. En effet, une proportion significative de patients BPCO inclus dans les différents essais n'avait pas d'hypogonadisme ; chez ces patients, la testostérone était utilisée comme médicament plutôt que comme traitement hormonal substitutif. Dans tous les cas, les médecins souhaitant prescrire de la testostérone doivent être bien avertis de ses effets secondaires potentiels : effets secondaires cardiovasculaires, aggravation d'un syndrome d'apnée du sommeil, cancer de prostate et polyglobulie. L'androgénothérapie doit être spécifiquement surveillée [85]. Les contre-indications à l'androgénothérapie sont connues (Tableau 2). Les patients devraient aussi être informés des possibles effets secondaires qui sont principalement la mastodynie, la gynécomastie, l'acné et l'infertilité. Le risque de polyglobulie semble être particulièrement élevé chez les patients insuffisants respiratoires

Tableau 2

Contre-indications à l'androgénothérapie chez les patients BPCO.

Survie attendue < 6 mois
Antécédents de ou actuel cancer hormono-dépendant (cancer de la prostate ou du sein)
Nodule prostatique sans évaluation urologique préalable
International Prostate Symptom Score (IPSS) > 19/35
Prostate-specific antigen (PSA) > 4 ng/mL (> 3 ng/mL si antécédent familial au 1 ^{er} degré de cancer de la prostate ou si sujet de race noire)
Antécédents de troubles psychotiques
Insuffisance cardiaque aiguë
Maladie coronarienne dans les 6 derniers mois
Syndrome d'apnée du sommeil non appareillé
Hématocrite > 50 %
ASAT ou ALAT > 3 fois la normale
Hypertension artérielle pulmonaire
Maladie neuromusculaire

D'après [85].

ALAT : alanine amino transférase ; ASAT : aspartate amino transférase.

Tableau 3

Exemple de protocole (unité de nutrition, hôpitaux universitaires de Genève) de mise en place d'un traitement anabolisant de 12 à 16 semaines en cas de perte musculaire comme observée dans l'insuffisance respiratoire chronique type BPCO.

Indication

Perte pondérale involontaire > 5 % du poids corporel habituel avec baisse de la fonction musculaire

Conditions requises

Entraînement de résistance (états cardiopulmonaire et ostéoarticulaire satisfaisants) > 3 fois/semaine

Apports nutritifs > 120 % des besoins énergétiques (–30 kcal/kg de poids actuel ou du poids idéal si indice de masse corporelle > 25)

Pas de perturbations des tests hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) > 3 fois la normale, protéine C-réactive < 50 mg/L, hémocrite < 50

Absence de cancer hormono-dépendant

Hommes : pas de notion d'adénome/cancer prostatique connu, International Prostate Symptom Score (IPSS) < 19 et PSA plasmatique < 4 (ou < 3 si de race noire ou cancer prostatique chez parent de premier degré), sinon avis urologique

Femmes : pas de cancer du sein ou de l'endomètre

En cas d'autre cancer connu, concertation avec l'oncologue

Absence d'antécédents psychotiques, y compris bipolarité

Absence de syndrome d'apnée du sommeil non appareillé

Méthodes

Anamnèse pondérale et pesée corporelle

Explication de la mesure thérapeutique : bénéfices attendus et risques

Bilan biologique : albumine, protéine C-réactive, osmolarité, hémocrite, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines

Mesure de la composition corporelle par bioimpédancemétrie (si disponible)

Optimisation de l'alimentation (> 120 % des besoins énergétiques et protéiques) et si nécessaire, introduction de compléments nutritionnels oraux

Andriol Testocaps® (testostérone undécanoate), 1EO = 60cp/40 mg : hommes : 2 × 80 mg/8–12 h, femme : 2 × 40 mg/8–12 h pour un poids entre 40 et 65 kg

Surveillance ASAT, ALAT, phosphatases alcalines à 10 jours, 1 mois et 3 mois après le début du traitement. Surveillance hémocrite, PSA et questionnaire

IPSS à 1 mois et 3 mois

Arrêt du traitement si tests hépatiques > 3 × la normale ou hémocrite > 52 % ou IPSS > 19 ou augmentation PSA > 1 ng/dL par rapport à la valeur de base

Exercices de résistance quotidiens supervisés (prescrire : « physiothérapie de renforcement musculaire », 9 séances), puis exercice

individuel > 3 fois/semaine

Interruption du traitement anabolisant après 12–16 semaines. Il peut être prolongé si nécessaire, ou repris ultérieurement. L'activité physique et

l'optimisation de l'alimentation incluant si besoin les compléments nutritionnels oraux peuvent être poursuivies indéfiniment

Remboursement par l'assurance maladie ou les mutuelles

Une lettre au médecin conseil justifiant le traitement anabolisant est conseillée pour négocier le remboursement du médicament, mais réponse favorable dépendante de la région et du médecin conseil

chroniques. Le protocole de mise en place d'un traitement anabolisant de 12 à 16 semaines, actuellement en vigueur à l'unité de nutrition des Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse, chez le patient BPCO est proposé (Tableau 3).

5. Perspectives

Trois mois de réhabilitation respiratoire sont associés à une amélioration de la survie un an après la fin du traitement [72]. Cependant, l'efficacité et la sécurité d'utilisation à long terme de la réhabilitation respiratoire ne sont pas connues. Des études plus longues sont requises pour mieux juger du profil de sécurité du traitement par testostérone chez les patients BPCO modérés à sévères. Le succès de la réhabilitation respiratoire réside dans l'observance. Après la fin des trois mois de réhabilitation, les patients doivent être fortement encouragés à pratiquer l'activité physique à domicile. Cela peut s'avérer difficile au quotidien car les patients manquent de volonté ou d'encouragement. Ce point est crucial et nécessiterait d'augmenter le nombre de personnels spécialisés en réhabilitation respiratoire que ce soit en ville ou à l'hôpital : pneumologues, médecins nutritionnistes, diététiciennes, kinésithérapeutes, éducateurs sportifs, ergothérapeutes, infirmières... La recherche est clairement nécessaire pour évaluer les effets à long terme de la réhabilitation respiratoire et pour déterminer la fréquence adaptée de l'exercice physique à long terme. Un autre axe important des futures recherches est l'identification des facteurs cliniques,

moléculaires (myostatine, enzymes mitochondriales [cyclooxygénases, citrate synthase, ATPase...], facteurs de transcription impliqués dans le métabolisme protéique [mTOR, Akt]) ou les facteurs génétiques permettant de prédire la réponse clinique à la réhabilitation respiratoire. Cela permettrait d'identifier les patients qui pourraient le plus bénéficier de la réhabilitation respiratoire ou de l'androgénothérapie.

6. Conclusion

La perte de masse non grasse et l'inactivité physique caractérisent la BPCO et contribuent à réprimer le métabolisme musculaire oxydatif. Préserver la masse et la fonction musculaires est un point clé de la prise en charge du patient BPCO. L'androgénothérapie améliore l'IMC et la masse musculaire, mais, seule, ne peut ni améliorer la fonction respiratoire, ni réduire la morbi-mortalité. Néanmoins, chez les patients BPCO dénutris, en association avec l'exercice physique et la prise en charge nutritionnelle, l'androgénothérapie est associée à une augmentation de la masse non grasse et de la force musculaire, mais également de la puissance maximale à l'exercice et du temps d'endurance, et améliore la survie au moins un an après l'arrêt du traitement. La réhabilitation respiratoire, associant exercice physique et CNO contenant des acides gras poly-insaturés de type oméga-3, pendant au moins trois mois, constitue le traitement de référence des patients BPCO dénutris. Une androgénothérapie courte (trois mois) pourrait optimiser

les effets de la réhabilitation chez des patients sélectionnés. Des études plus longues sont requises pour identifier si la réhabilitation respiratoire à moyen ou long terme pourrait améliorer de manière plus conséquente le devenir clinique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(3):228–37.
- [2] O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(2):145–68.
- [3] O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(2):180–4.
- [4] Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(9):972–7.
- [5] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of BPCO. *Eur Respir J* 2009;33(5):1165–85.
- [6] Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27(6):793–9.
- [7] Creutzberg EC, Schols AM, Bothmer-Quaedvlieg FC, Wouters EF. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(6):396–401.
- [8] Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151–6.
- [9] Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with BPCO. *Eur Respir J* 1994;7(10):1793–7.
- [10] Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999;18(5):275–80.
- [11] Lewis MI, Fournier M, Storer TW, Bhasin S, Porszasz J, Ren SG, et al. Skeletal muscle adaptations to testosterone and resistance exercise in men with BPCO. *J Appl Physiol* 2007;103(4):1299–310.
- [12] Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed BPCO. *Thorax* 2013;68(10):962–3.
- [13] Palange P, Forte S, Felli A, Galassetti P, Serra P, Carlone S. Nutritional state and exercise tolerance in patients with BPCO. *Chest* 1995;107(5):1206–12.
- [14] Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, Tsunenari T, Maeda H, Yokoyama M. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with BPCO. *Chest* 1995;107(5):1232–6.
- [15] Thibault R, Le Gallic E, Picard-Kossovsky M, Darmaun D, Chambellan A. Assessment of nutritional status and body composition in patients with BPCO: comparison of several methods. *Rev Mal Respir* 2010;27(7):693–702.
- [16] Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1791–7.
- [17] Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1856–61.
- [18] Marti S, Munoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in Patients BPCO treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27(4):689–96.
- [19] Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):961–6.
- [20] Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(6):809–13.
- [21] Slinde F, Gronberg A, Engstrom CP, Rossander-Hulthen L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99(8):1004–9.
- [22] Chailleur E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with BPCO treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003;123(5):1460–6.
- [23] Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortune I, Cynober L, Gerard-Boncompain M, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;126(2):540–6.
- [24] Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):53–9.
- [25] Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, et al. Effects of testosterone and resistance exercise in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):870–8.
- [26] Svartberg J. Androgens and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(3):257–61.
- [27] Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005;294(10):1255–9.
- [28] Geng T, Li P, Yin X, Yan Z. PGC-1 α promotes nitric oxide antioxidant defenses and inhibits FOXO signaling against cardiac cachexia in mice. *Am J Pathol* 2011;178(4):1738–48.
- [29] Jobin J, Maltais F, Doyon JF, LeBlanc P, Simard PM, Simard AA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarization and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18(6):432–7.
- [30] Drexler H, Riede U, Munzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85(5):1751–9.
- [31] Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988;18(2):187–95.
- [32] Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with BPCO. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):288–93.
- [33] Sauleda J, Garcia-Palmer F, Wiesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomas P, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5):1413–7 [Pt 1].
- [34] Raguso CA, Luthy C. Nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: role of hypoxia. *Nutrition* 2011;27(2):138–43.
- [35] Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in BPCO: augmentation in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001;56(9):721–6.
- [36] Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8):1414–8 [Pt 1].
- [37] Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1712–7.
- [38] Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with BPCO. *Eur Respir J* 1997;10(10):2264–9.
- [39] Li P, Waters RE, Redfern SI, Zhang M, Mao L, Annex BH, et al. Oxidative phenotype protects myofibers from pathological insults induced by chronic heart failure in mice. *Am J Pathol* 2007;170(2):599–608.
- [40] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(8):e13–64.

- [41] Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:76s–80s.
- [42] Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, Segal J, Tobin DE, Jubran A, et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(7):728–33.
- [43] Debigare R, Marquis K, Cote CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with BPCO. *Chest* 2003;124(1):83–9.
- [44] Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998;11(1):41–5.
- [45] Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363(2):123–35.
- [46] Lapauw B, Goemaere S, Zmierzczak H, Van Pottelbergh I, Mahmoud A, Taes Y, et al. The decline of serum testosterone levels in community-dwelling men over 70 years of age: descriptive data and predictors of longitudinal changes. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):459–68.
- [47] Samaras N, Samaras D, Lang PO, Forster A, Pichard C, Frangos E, et al. A view of geriatrics through hormones. What is the relation between andropause and well-known geriatric syndromes? *Maturitas* 2013;74(3):213–9.
- [48] Aasebo U, Gyltnes A, Bremnes RM, Aakvaag A, Slordal L. Reversal of sexual impotence in male patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxemia with long-term oxygen therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;46(6):799–803.
- [49] van der Poll T, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Effects of tumor necrosis factor on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in healthy men. *Metabolism* 1993;42(3):303–7.
- [50] Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):1991–2001.
- [51] Serra C, Bhasin S, Tangherlini F, Barton ER, Ganno M, Zhang A, et al. The role of GH and IGF-I in mediating anabolic effects of testosterone on androgen-responsive muscle. *Endocrinology* 2011;152(1):193–206.
- [52] Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, Singh AB, Dzekov C, Dzekov J, et al. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(11):1991–9.
- [53] Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Metter EJ, Guralnik JM, et al. Gonadal status and physical performance in older men. *Aging Male* 2011;14(1):42–7.
- [54] O'Connell MD, Tajar A, Roberts SA, Wu FC. Do androgens play any role in the physical frailty of ageing men? *Int J Androl* 2011;34(3):195–211.
- [55] Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, Kasran A, Van Herck E, Pitta F, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1105–11.
- [56] Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, Almeida OP, McCaul KA, et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):179–89.
- [57] Oettel M, Hubler D, Patchev V. Selected aspects of endocrine pharmacology of the aging male. *Exp Gerontol* 2003;38(1–2):189–98.
- [58] Scalvini S, Volterrani M, Vitacca M, Clark AL, Solfrini R, Panzali AM, et al. Plasma hormone levels and haemodynamics in patients with chronic obstructive lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(5):380–6.
- [59] Hjalmsen A, Aasebo U, Birkeland K, Sager G, Jorde R. Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. *Diabetes Metab* 1996;22(1):37–42.
- [60] Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):639–50.
- [61] Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(1):39–52.
- [62] Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363(2):109–22.
- [63] Ottenbacher KJ, Ottenbacher ME, Ottenbacher AJ, Acha AA, Ostir GV. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(11):1666–73.
- [64] Travison TG, Basaria S, Storer TW, Jette AM, Miciek R, Farwell WR, et al. Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66(10):1090–9.
- [65] Araujo AB, Travison TG, Bhasin S, Esche GR, Williams RE, Clark RV, et al. Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(11):2000–8.
- [66] Velema MS, Kwa BH, de Ronde W. Should androgenic anabolic steroids be considered in the treatment regime of selected chronic obstructive pulmonary disease patients? *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(2):118–24.
- [67] Pan L, Wang M, Xie X, Du C, Guo Y. Effects of anabolic steroids on chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2014;9(1):e84855.
- [68] Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T. Reversal of BPCO-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002;122(2):421–8.
- [69] Svartberg J, Aasebo U, Hjalmsen A, Sundsfjord J, Jorde R. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with BPCO, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 2004;98(9):906–13.
- [70] Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished patients BPCO. *Chest* 1998;114(1):19–28.
- [71] Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4):1268–74 [Pt 1].
- [72] 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(11):953–60.
- [73] Samaras N, Samaras D, Chambellan A, Pichard C, Thibault R. Pulmonary rehabilitation: the reference therapy for undernourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Res Int* 2014;2014:248420.
- [74] Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on rehabilitation respiratoire in adults. *Thorax* 2013;68(2):ii1–30.
- [75] Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review. *Eura Medicophys* 2007;43(4):475–85.
- [76] Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131(5):4S–2S.
- [77] Vogiatzis I. Strategies of muscle exercise in very severe patients BPCO. *Eur Respir J* 2011;38(4):971–5.
- [78] Liao WH, Chen JW, Chen X, Lin L, Yan HY, Zhou YQ, et al. Impact of resistance training in subjects with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2015;60(8):1130–45.
- [79] Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G, Mayer V, Porsin B, Levy P, et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished BPCO. *Chest* 2006;129(6):1540–8.
- [80] Helies-Toussaint C, Moinard C, Rasmussen C, Tabbi-Anneni I, Cynober L, Grynberg A. Aortic banding in rat as a model to investigate malnutrition associated with heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(5):R1325–31.

- [81] Guerrero K, Wuyam B, Mezin P, Vivodtzev I, Vendelin M, Borel JC, et al. Functional coupling of adenine nucleotide translocase and mitochondrial creatine kinase is enhanced after exercise exercise in lung transplant skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289(4):R1144–54.
- [82] van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, Nieman FH, Does JD, Akkermans MA, et al. The functional, metabolic, and anabolic responses to exercise exercise in renal transplant and hemodialysis patients. *Transplantation* 2007;83(8):1059–68.
- [83] Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115(3):836–47.
- [84] Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V, et al. Impact of exercise exercise on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur J Heart Fail* 2009;11(4):342–8.
- [85] Samaras N, Samaras D, Lang PO, Bridevaux PO, Gex G, Janssens JP, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: risk and benefit of testosterone therapy. *Rev Med Suisse* 2012;8(363):2224–7.