

2016-2017

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

La cachexie cancéreuse : état des lieux

Adélaïde BRAULT

Née le 21/11/1991 à Angers (49)

**Sous la direction de M. LARCHER Gérald
et Mme GAUDIN Hélène**

Membres du jury

DUVAL Olivier | Président

LARCHER Gérald | Directeur

GAUDIN Hélène | Co-directeur

GANDUBERT Anne-Sophie | Membre

Soutenue publiquement le :

03 Mars 2017



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Adélaïde Brault,

déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiante le **15 / 02 / 2017**



LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle Richard

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric
Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas Lerolle

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Éric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François- Xavier	gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine

DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine

PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Éric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et bio statistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et bio statistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine

BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine

PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Bio statistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

ATER

Pierre André Billat Physiologie pharmacocinétique
Samuel Legeay Pharmacologie
Sylvain Recoquillon Physiologie

Enseignant contractuel

Guillaume Viault Chimie

AHU

Céline Bris Biochimie et biologie moléculaires
Gaël Leroux Toxicologie

❖ A mon jury,

A Monsieur Olivier Duval, Professeur en chimie thérapeutique, UFR Santé d'Angers, pour me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur Gérald Larcher, Professeur en biochimie et biologie moléculaires, UFR Santé d'Angers, pour votre disponibilité, vos encouragements et vos précieux conseils tout au long de ce travail.

A Madame Hélène Gaudin, Chef de projet médical, Chugai Pharma France, pour avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse, pour ton aide et le temps que tu m'auras consacré. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi !!

A Madame Anne-Sophie Gandubert, Responsable Pharmacovigilance et Information Médicale, Chugai Pharma France, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour ces 1 an et demi passés au sein de ton équipe, riche professionnellement et humainement.

❖ A mon binôme de TP et amie,

Anne-Claire, pour ces 6 années de pharmacie passées ensemble. Merci pour tes bons conseils, ton écoute et ton amitié !

❖ A mes collègues,

Pour m'avoir supporté pendant 1 an et demi chez Chugai et encouragé à réaliser cette thèse, et pour votre bonne humeur au quotidien !

❖ A mes amis,

Pour votre soutien tout au long de ces années d'étude et encore aujourd'hui, pour vos conseils avisés, pour tous ces très bons moments passés ensemble et pour ceux à venir, pour votre amitié sans faille.

❖ A ma famille,

A mon frère et mes sœurs, pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir, pour votre bonne humeur !

A mes parents, pour les valeurs que vous m'avez transmises, votre soutien depuis 25 ans, vos conseils et vos encouragements.

A mes grands-parents, pour votre soutien et votre bienveillance.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	1
TABLE DES TABLEAUX	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	5
TABLE DES ANNEXES	6
INTRODUCTION.....	7
PARTIE I. GENERALITES SUR LA CACHEXIE	8
1. PRESENTATION DE LA MALADIE	8
1.1. Définitions.....	8
1.1.1. <i>Malnutrition</i>	8
1.1.2. <i>Dénutrition</i>	8
1.1.3. <i>Anorexie</i>	10
1.1.4. <i>Sarcopénie</i>	11
1.2. Historique du terme cachexie.....	12
1.3. Qu'est-ce que la cachexie ?.....	13
1.3.1. <i>Définition</i>	13
a) Définition générale	13
b) Cachexie cancéreuse	14
1.3.2. <i>Classification et gravité de la maladie</i>	14
a) Classification générale	14
b) Classification de la cachexie cancéreuse.....	15
c) Gravité.....	16
1.3.3. <i>Facteurs de risque de survenue</i>	17
a) La présence d'une maladie sous-jacente	17
b) La toxicité des chimiothérapies / anti-tumoraux	17
1.3.4. <i>Épidémiologie</i>	18
a) Prévalence	18
b) Incidence	19
c) Morbidité / mortalité	20
1.3.5. <i>Diagnostic</i>	20
a) Anorexie ou diminution des ingesta et perte de poids	20
b) Mesure des paramètres musculaires	23
c) Marqueurs biologiques	28
d) Conséquences fonctionnelles et psychosociales	29

e) Cas particulier du patient obèse	33
1.3.6. <i>Diagnostic différentiel</i>	33
2. IMPACT DE LA CACHEXIE.....	35
2.1. Impact sur la qualité de vie des patients	35
2.1.1. <i>Impact physique</i>	35
2.1.2. <i>Impact psychosocial</i>	35
2.2. Impact sur la tolérance aux traitements	35
2.3. Impact sur la santé publique	36
PARTIE II. MECANISME DE SURVENUE DE LA CACHEXIE CHEZ LE PATIENT	
ATTEINT DE CANCER	38
1. GENERALITES SUR LE CANCER ET LES INTERACTIONS HOTE-TUMEUR.....	38
1.1. Qu'est-ce que le cancer ?	38
1.1.1. <i>Généralités</i>	38
a) Définition	38
b) Mécanisme de cancérisation.....	38
1.1.2. <i>Épidémiologie</i>	39
1.2. Interaction hôte-tumeur.....	40
1.2.1. <i>Inflammation</i>	40
1.2.2. <i>Le stress oxydant</i>	41
1.2.3. <i>Facteurs tumoraux</i>	41
a) Le <i>Lipid Mobilisation Factor (LMF)</i>	41
b) Le <i>Proteolysing-Inducing Factor (PIF)</i>	41
1.2.4. <i>Réponse des protéines de la phase aiguë (RPPA)</i>	42
1.2.5. <i>Facteurs neuroendocriniens</i>	42
2. MECANISMES DE SURVENUE DE LA CACHEXIE	44
2.1. Dysrégulation de l'appétit.....	44
2.1.1. <i>Modifications du contrôle des voies hypothalamiques de l'appétit</i>	45
a) Rappels en conditions normales	45
b) Chez le patient atteint d'un cancer	47
2.1.2. <i>Augmentation du taux de sérotonine au niveau hypothalamique</i>	48
a) Rappels en conditions normales	48
b) Chez le patient atteint de cancer.....	49
2.2. Modifications métaboliques.....	49
2.2.1. <i>Métabolisme glucidique</i>	50
a) Métabolisme en conditions normales	50

b) Chez le patient atteint d'un cancer	52
2.2.2. <i>Métabolisme lipidique</i>	53
a) Métabolisme en conditions normales	53
b) Chez le patient atteint d'un cancer	55
2.2.3. <i>Métabolisme protéique</i>	55
a) Métabolisme en conditions normales	55
b) Chez le patient atteint d'un cancer	57
c) La sarcopénie.....	58
2.3. Augmentation des dépenses énergétiques.....	59
2.3.1. <i>En conditions physiologiques</i>	59
2.3.2. <i>Chez le patient atteint d'un cancer</i>	60

**PARTIE III. PRISE EN CHARGE DE LA CACHEXIE CANCEREUSE,
PREVENTION ET ROLE DU PHARMACIEN..... 63**

1. TRAITEMENTS ACTUELS DE LA CACHEXIE CANCEREUSE	63
1.1. Aspect médicamenteux	63
1.1.1. <i>Progestatifs</i>	63
a) Présentation des molécules.....	63
b) Efficacité	64
c) Mode d'action	65
d) Effets indésirable / Tolérance.....	65
e) Conclusion.....	65
1.1.2. <i>Corticostéroïdes</i>	66
a) Présentation des molécules.....	66
b) Efficacité	67
c) Mode d'action	67
d) Effets indésirables / Tolérance	67
e) Conclusion.....	67
1.2. Aspect nutritionnel.....	68
1.2.1. <i>Conseils hygiéno-diététiques</i>	68
1.2.2. <i>Compléments nutritionnels oraux</i>	69
a) Acides gras Omega-3	70
b) L-carnitine	72
1.3. Thérapies combinées.....	73
1.3.1. <i>Association MPA, EPA, antioxydants, suppléments et celecoxib</i>	74
1.3.2. <i>Association MA, EPA, L-carnitine et thalidomide</i>	74

1.3.3.	<i>Association MA, L-carnitine, celecoxib et antioxydants</i>	74
1.3.4.	<i>Associations acétate de mégestrol et thalidomide</i>	75
2.	PERSPECTIVES DE TRAITEMENT DE LA CACHEXIE	76
2.1.	Aspect médicamenteux	76
2.1.1.	<i>Anamorelin</i>	76
a)	Présentation de la molécule.....	76
b)	Mode d'action	78
c)	Efficacité	78
d)	Effets indésirables / Tolérance	80
e)	Conclusion.....	81
2.1.2.	<i>Enobosarm</i>	81
a)	Présentation de la molécule.....	81
b)	Mode d'action	82
c)	Efficacité	82
d)	Effets indésirables	82
e)	Conclusion.....	83
2.1.3.	<i>MABp1 (Xilonix)</i>	83
a)	Présentation de la molécule.....	83
b)	Mode d'action	83
c)	Efficacité	84
d)	Effets indésirables	84
e)	Conclusion.....	84
2.1.4.	<i>Bimagrumab (BYM338)</i>	85
a)	Présentation de la molécule.....	85
b)	Mode d'action	85
c)	Efficacité	85
d)	Effets indésirables	85
e)	Conclusion.....	86
2.1.5.	<i>Anti-myostatine : LY2495655</i>	86
a)	Présentation de la molécule.....	86
b)	Mode d'action	86
c)	Efficacité	86
d)	Effets indésirables	86
e)	Conclusion.....	87
2.1.6.	<i>Ruxolitinib</i>	87

a) Présentation de la molécule.....	87
b) Mode d'action	87
c) Efficacité	87
d) Effets indésirables	88
e) Conclusion.....	88
2.2. Aspect non médicamenteux	89
2.2.1. <i>Prise en charge nutritionnelle</i>	89
2.2.2. <i>Activité physique</i>	89
2.3. Prise en charge multimodale	90
3. PREVENTION.....	90
4. LE ROLE DU PHARMACIEN	92
CONCLUSION.....	94
BIBLIOGRAPHIE	95
ANNEXES.....	114

Liste des abréviations

α -MSH	Alpha melanocyte stimulating hormone
AA	Acide aminé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AG	Acide gras
AGNE	Acide gras non estérifié
AgRP	Agouti-gene related peptide
ALA	Acide α -linoléique
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CNO	Compléments nutritionnels oraux
COX	Cyclooxygénase
CRP	C- reactive protein
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CT scan	Computerized tomography scan
DER	Dépense énergétique au repos
DET	Dépense énergétique totale
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
DHA	Acide docosahexaénoïque
DTA	Dépense thermique des aliments
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EMA	European Medicines Agency
EPA	Acide eicosapentaénoïque
EORTC	European organization for research and treatment of cancer
ESPEN	European society for clinical nutrition and metabolism

ETE	Effet thermique de l'exercice
ETP	Éducation thérapeutique du patient
EVA	Échelle visuelle des ingesta
EWGSOP	European working group on sarcopenia in older people
FAACT	Functional assessment of anorexia/cachexia therapy
FACIT	Functional assessment of chronic illness therapy
FDA	US food and drug administration
G3P	Glucose-3-phosphate
GH	Hormone de croissance
GHS-r	Growth hormone (GH) secretagogue receptor
HAS	Haute autorité de santé
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IMMS	Indice de masse musculaire squelettique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JAK	Janus kinase
LDH	Lactate deshydrogénase
LMF	Lipid mobilising factor
LPL	Lipoprotéine lipase
MA	Acétate de mégestrol
MABp1	Mammalian actin-binding protein-1
MC4-R	Melanocortin-4 receptor
MCH	Melanin-concentrating hormone
MMA	Masse musculaire appendiculaire
MNA	Mini nutritional assessment
MPA	Acétate de médroxyprogestérone
NACRe	Réseau National Alimentation Cancer Recherche
NF-κB	Nuclear factor kappa B
NPY	Neuropeptide Y
PGC1α	Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha
PI3K / AKT	Phosphoinositide 3 kinase / protéine kinase B
PIF	Proteolysing inducing factor

POMC / CART	Proopiomélanocortine / cocain and amphetamine related transcript
POWER	Prevention and treatment Of muscle wasting in patients with cancer
PNNS	Programme national nutrition santé
PPA	Protéines de la phase aiguë
PS	Performans status
PTHrP	Parathyroid hormone-related protein
QLQ-C30	Quality of life questionnaire-core 30
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RPPA	Réponse des protéines de la phase aigue
ROS	Reactiv oxygen species
SARMs	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes
SERCA	Sarcoendoplasmic reticulum Ca ²⁺ ATPase
SFNEP	Société francophone nutrition clinique et métabolisme
SNC	Système nerveux central
SPPB	Short physical performance battery
STAT3	Signal transducers and activators of transcription 3
TAB	Tissu adipeux brun
T.A.R.G.E.T.	Teaching, awareness, recognition, genetics, exercise/early intervention and treatment
TDM	Tomodensitométrie
TG	Triglycérides
TGF-β	Transforming growth factor-beta
TGUG	Timed get-up-and-go
TNF-α	Tumour necrosis factor
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	World Heath Organisation

Table des tableaux

Tableau I : Définition de la dénutrition d'après la HAS (Couraud, 2016).....	9
Tableau II : Valeurs usuelles de l'IMC (WHO, en ligne)	10
Tableau III : Les différents stades de la sarcopénie selon l'EWGSOP (traduit de (Cruz-Jentoft, 2010).....	11
Tableau IV : Prévalence estimée de la cachexie pour différentes maladies chroniques en Europe en 2013-2014 (Von Haeling, 2016)	19
Tableau V : Dénutrition et cancer (Mazière, 2012, en ligne).....	19
Tableau VI : Questionnaire FAACT - Module AC/S évaluation de l'appétit (traduit de (FACIT, en ligne).....	22
Tableau VII : Caractéristiques des techniques de diagnostic de la sarcopénie (adapté de (Rubbieri, 2014)	26
Tableau VIII : Comparaison des deux échelles de mesure du Performance Status, (traduit de (ECOG-ACRIN).....	31
Tableau IX : Résumé des éléments permettant le diagnostic de la cachexie	32
Tableau X : Diagnostic différentiel des troubles de l'état nutritionnel (adapté de (Schneider, 2013))	34
Tableau XI : Épidémiologie des cancers les plus fréquents en France (INCa, en ligne)	40
Tableau XII : Score de Glasgow modifié (Donohoe, 2011)	42
Tableau XIII : Recommandations de l'ESPEN sur l'utilisation des progestatifs pour augmenter l'appétit (Arends, 2016)	66
Tableau XIV : Recommandations de l'ESPEN sur l'utilisation des corticoïdes pour augmenter l'appétit (Arends, 2016)	68
Tableau XV : Recommandations du PNNS (Zazzo, 2010).....	69
Tableau XVI : Recommandations de l'ESPEN sur l'utilisation AG oméga-3 pour augmenter l'appétit et le poids (Arends, 2016).....	72
Tableau XVII : Résultats des études de phase III ROMANA 1 et ROMANA 2 (Temel, 2016)	80

Table des illustrations

Figure 1 : Extraits du Précis de médecine pratique (1761) décrivant la cachexie (Lieutaud, 1761).....	12
Figure 2 : Stades de la cachexie cancéreuse (traduit de (Fearon, 2011)	16
Figure 3 : EVA des ingesta (traduit de (Blauwhoff-Buskermolen, 2016)	21
Figure 4 : Caractéristiques d'un problème de santé publique (traduit de (Farkas, 2013).....	36
Figure 5 : Régulation de l'appétit chez l'individu sain (modifié de (Suzuki, 2013)	47
Figure 6 : Induction de l'anorexie chez le patient cachectique (modifié de (Suzuki, 2013)....	48
Figure 7 : Modification du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines (Hébrant, 2014).....	50
Figure 8 : Cycle des Cori activé en présence d'une tumeur (Argilés, 2014b)	53
Figure 9 : Métabolisme lipidique au niveau du tissu adipeux dans le cadre du cancer (modifié de (Argilés, 2014a).....	55
Figure 10 : Mécanismes conduisant à la sarcopénie (Del Fabbro, 2016)	59
Figure 11 : Augmentation des dépenses énergétiques par le TAB (modifié) (Argilés, 2014a)61	
Figure 12 : Résumé des conséquences cliniques de la cachexie (modifié de (Tuca, 2013).....	62
Figure 13 : AG Omega-3 utilisés chez l'homme (PubChem, en ligne)	70
Figure 14 : Structure chimique de la ghréline (Ueno, 2005).....	77
Figure 15 : Structure chimique de l'anamorelin (Currow, 2014)	77
Figure 16 : Structure chimique de l'enobosarm (PubChem, en ligne).....	81
Figure 17 : Structure chimique du ruxolitinib (PubChem, en ligne).....	87
Figure 18 : Synthèse des perspectives de traitement de la cachexie (modifié d'après (Molfino, 2016).....	88

Table des annexes

Annexe 1 : Questionnaire QLQ-C30 (EORTC, en ligne)	114
Annexe 2 : Questionnaire Mini Nutritional Assessment TM (Nestlé Nutrition Institute, en ligne)	116

Introduction

Le terme cachexie vient des mots grecs « *kakos* » et « *hexis* » qui signifie littéralement « mauvaise condition ». La cachexie est un syndrome multifactoriel complexe qui survient lors de la phase terminale de la plupart des maladies chroniques, et entraîne une perte de masse grasse et musculaire importante, associées à une anorexie. Ce syndrome ne peut pas être inversé par une supplémentation nutritionnelle seule, et conduit bien souvent à la mort (Evans, 2008).

La cachexie est particulièrement associée au cancer et touche environ 40% des patients au moment du diagnostic et jusqu'à 70-80 % dans les phases avancées de la maladie. Elle varie en fonction de la localisation de la tumeur. Les cancers les plus à risque de cachexie sont les cancers du pancréas et de l'estomac, du poumon, de la prostate et du colon (Tuca, 2013).

L'objectif de cette thèse est de présenter un état des lieux des connaissances sur la cachexie et des avancées thérapeutiques. Dans un premier temps, ce travail présentera la cachexie dans sa généralité, son diagnostic, les facteurs de survenue et l'impact général de ce syndrome. Ensuite, la deuxième partie présentera les mécanismes de survenue de la cachexie chez le patient atteint de cancer, et enfin, les traitements actuels et en développement, les propositions de prévention et le rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie.

Partie I.

Généralités sur la cachexie

1. Présentation de la maladie

1.1. Définitions

Il est nécessaire, dans un premier temps, de rappeler les définitions de quelques termes associés à la cachexie, afin de mieux comprendre et différencier cette « maladie ».

En effet, malnutrition, dénutrition, anorexie et sarcopénie sont des termes que l'on trouvera fréquemment cités dans la suite de ce travail.

1.1.1. Malnutrition

D'après l'Encyclopédie Larousse, la malnutrition est définie comme « un état nutritionnel qui s'écarte de la normale définie par les physiologistes et qui est la conséquence d'une alimentation mal équilibrée en quantité et/ou en qualité. Les malnutritions regroupent la sous-alimentation, la suralimentation et la mauvaise assimilation ». Il s'agit d'un déséquilibre par déficience ou par excès d'un ou plusieurs nutriments en quantité ou en qualité, pouvant conduire à des carences en vitamines, minéraux, et à plus long terme à un état de dénutrition ou à un surpoids/obésité (Encyclopédie Larousse, *en ligne*).

1.1.2. Dénutrition

D'après les recommandations de l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (Cederholm, 2016), la dénutrition est définie comme « un état résultant d'un manque d'apport ou d'absorption nutritionnelle, conduisant à une altération de la composition corporelle (diminution de la masse grasse) et de la masse cellulaire active (masse maigre), entraînant une diminution des fonctions mentale et physique et altérant l'évolution clinique des maladies ».

Elle est associée à des comorbidités telles que le marasme (carence protéino-énergétique) ou le kwashiorkor (carence protéique). Le décès intervient lorsque la perte protéique atteint environ 50 % de la masse protéique normale (Zazzo, 2010).

Les causes de la dénutrition sont variées (Zazzo, 2010) :

- carence d'apport absolue : régime, anorexie (mentale ou secondaire), famine, conséquences d'une intervention chirurgicale, etc.
- carence d'apport relative (anomalies métaboliques) :
 - Augmentation des besoins : cancer, maladie infectieuse ou inflammatoire, alcoolisme, etc.
 - Augmentation des pertes : malabsorption, diabète, cirrhose, néphropathies, etc.

La dénutrition est déterminée à partir de la perte de poids, de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et du dosage de l'albumine. Les valeurs admises pour le diagnostic sont reportées dans le Tableau I. Ces critères ont été établis par la HAS (Haute Autorité de Santé) en 2003 (HAS, 2003, *en ligne*), et révisés en 2007 pour être plus adaptées au patient âgé (HAS, 2007, *en ligne*).

Tableau I : Définition de la dénutrition d'après la HAS (Couraud, 2016)

	Dénutrition modérée		Dénutrition sévère	
	< 70 ans	≥ 70 ans	< 70 ans	≥ 70 ans
Perte de poids	≥ 5% en 1 mois		≥ 10% en 1 mois	
	≥ 10% en 6 mois		≥ 15% en 6 mois	
IMC	≤ 18,5	≤ 21	≤ 16	≤ 18
Albumine	< 30 g/L	< 35 g/L	< 20 g/L	< 30 g/L

La présence d'un seul item suffit pour faire partie de la catégorie.

L'IMC est calculé par le poids divisé par le carré de la taille et est exprimé en kg/m² (poids / taille²). Les valeurs usuelles pour déterminer l'obésité, le poids normal ou la maigreur sont reportées dans le Tableau II (WHO (World Health Organisation), *en ligne*).

Tableau II : Valeurs usuelles de l'IMC (WHO, en ligne)

Classification	IMC (kg/m ²)	
	Références principales	Références additionnelles
Sous - poids	< 18.50	< 18.50
Maigreux sévère	< 16.00	< 16.00
Maigreux modérée	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Maigreux légère	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99 23.00 - 24.99
Surpoids	≥ 25.00	≥ 25.00
Pré-obèse	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obèse	≥ 30.00	≥ 30.00
Obèse classe I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obèse classe II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obèse classe III	≥ 40.00	≥ 40.00

1.1.3. Anorexie

L'anorexie se définit par « la diminution ou l'arrêt de l'alimentation par perte d'appétit » (Larousse, *en ligne*).

L'anorexie mentale est un « refus conscient et volontaire, plus ou moins systématique, de s'alimenter » ; c'est une maladie psychologique qui se traduit par des troubles sévères du comportement alimentaire. Elle se distingue du syndrome d'anorexie secondaire qui touche les personnes atteintes de maladies sévères et/ou chroniques (Zazzo, 2010). Ce syndrome peut être provoqué par un choc psychologique dû à la maladie, un traitement anorexigène, une satiété précoce, des troubles du goût, des douleurs, des nausées et vomissements, des troubles du transit, souvent causés par des traitements chimiothérapeutiques, le cas échéant.

1.1.4. Sarcopénie

Le terme sarcopénie dérive du grec *sarx*, la chair et *penia*, pauvreté, et désigne une diminution importante de la masse musculaire.

Entre 1989 et 2010, la définition de la sarcopénie a beaucoup évolué, en intégrant peu à peu les notions de perte de la masse, de la force et/ou de la fonction musculaires squelettiques, les étiologies possibles et les évolutions de la maladie.

En 2010, l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) a proposé une définition européenne consensuelle de la sarcopénie. Elle est définie par un « syndrome caractérisé par une perte progressive et généralisée de la masse, de la force et/ou de la fonction musculaire squelettique augmentant les risques de dépendance physique, d'altération de la qualité de vie et de mort » (Cruz-Jentoft, 2010).

L'EWGSOP a défini 3 niveaux différents de sévérité (cf. Tableau III) :

- Pré-sarcopénie : diminution de la masse musculaire ;
- Sarcopénie : diminution de la masse musculaire associée à une perte de la force ou de la performance musculaire ;
- Sarcopénie sévère : trouble de la mobilité, coexistence d'une perte de la masse, de la force et de la performance musculaires. (Cruz-Jentoft, 2010)

Tableau III : Les différents stades de la sarcopénie selon l'EWGSOP (traduit de (Cruz-Jentoft, 2010))

Stade	Masse musculaire	Force musculaire	Performance
Pré-sarcopénie	↓		
Sarcopénie	↓	↓	ou ↓
Sarcopénie sévère	↓	↓	↓

La sarcopénie peut être classée en deux catégories selon les causes (Cruz-Jentoft, 2010) :

- la sarcopénie primaire, due au vieillissement ;
- la sarcopénie secondaire, qui peut être due à :
 - l'absence d'activité physique, la sédentarité, l'alitement prolongé
 - une alimentation protéique ou énergétique insuffisante, une malabsorption, des troubles gastro-intestinaux ou les effets secondaires cataboliques de certains médicaments

- une ou des maladies : défaillance d'organes, maladie inflammatoire, endocrinopathie ou cancer.

1.2. Historique du terme cachexie

Le « *Wasting Syndrom* » ou syndrome dégénératif, associé aux maladies chroniques et en phase terminale, a été décrit pour la première fois par Hippocrate (460–377 av. J.-C.) au III^{ème} siècle avant J.-C.: « La chair est consommée et devient de l'eau [...] l'abdomen se remplit d'eau, les pieds et les jambes gonflent, les épaules, les clavicules, la poitrine et les cuisses fondent [...] cette maladie est mortelle. ». Il reconnaît également la sévérité du syndrome (Doehner, 2002).

Durant de nombreuses années, la connaissance de la maladie n'a pas vraiment évolué. En 1761, Joseph Lieutaud (1703-1780), médecin français, décrit dans son *Précis de la médecine pratique* (cf. Figure 1), l'état des connaissances médicales de l'époque. La cachexie y est décrite comme une maladie chronique, entraînant la dégradation progressive du corps, et souvent due à une maladie sous-jacente ou à des suites d'une maladie. Les symptômes décrits sont la pâleur, la maigreur, des œdèmes, du dégoût, une faiblesse, etc. (Lieutaud, 1761).

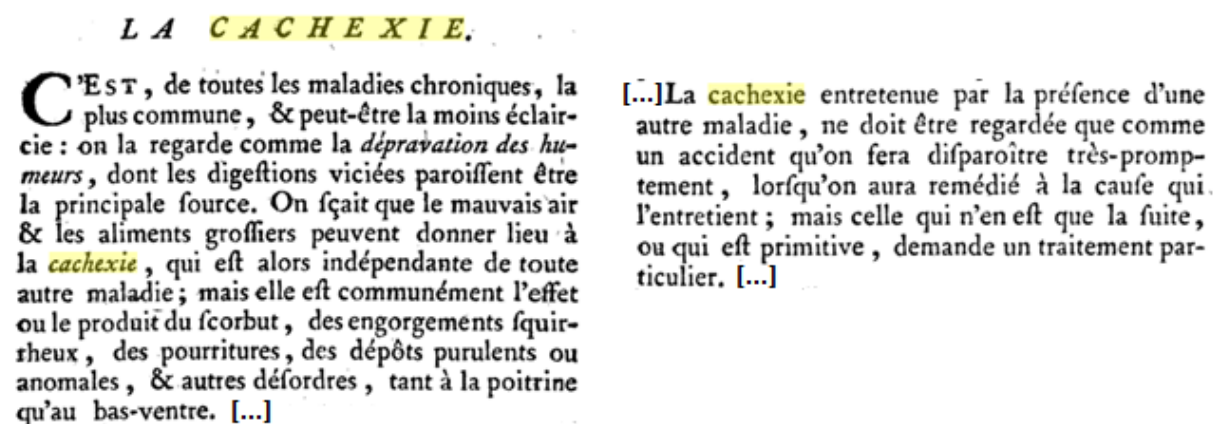


Figure 1 : Extraits du Précis de médecine pratique (1761) décrivant la cachexie (Lieutaud, 1761)

Le dictionnaire de l'Académie Française définit la cachexie en 1798 comme une « mauvaise disposition du corps causée par la dépravation des humeurs ». En 1835, la définition est complétée : « Mauvaise disposition du corps. Il se dit plus spécialement aujourd'hui du dépérissement qui survient dans certaines affections chroniques et qui en marque la période la plus avancée. Cachexie cancéreuse, scorbutique, etc. » (Académie Française, *en ligne*).

En 1860, l'avancée des connaissances en cardiologie permet à Charles Mauriac, médecin français, de décrire pour la première fois, dans sa thèse, la cachexie cardiaque, comme « un phénomène secondaire communément observé chez les patients atteints de maladies du cœur [...] un étrange état de la cachexie qui est [...] conventionnellement désigné comme cachexie cardiaque » (Doehner, 2002).

La cachexie a même été décrite dans la littérature, par Herta Müller, romancière et prix Nobel de littérature en 2009. Elle décrit la cachexie comme une pathologie fatale, « une fois que la chair a disparu du corps, porter ses os devient un fardeau, il vous attire dans la terre. »

La cachexie a été souvent décrite au cours des siècles, mais restait une pathologie encore mal définie et sous-diagnostiquée.

1.3. Qu'est-ce que la cachexie ?

1.3.1. Définition

a) Définition générale

Le terme de cachexie provient du latin *cachexia*, « dépérissement », et du grec ancien *kakos* et *hexis*, « mauvaise condition ».

La compréhension et la connaissance de la maladie ont progressé au cours de la dernière décennie, notamment grâce à la proposition d'une définition récente de la cachexie par Evans *et al.* lors d'une réunion de consensus en 2008 :

« La cachexie est un syndrome métabolique complexe associé à une ou plusieurs maladies chroniques sous-jacentes et caractérisée par une perte musculaire avec ou sans perte de masse grasse. Le tableau clinique de la cachexie est la perte de poids chez l'adulte (corrigée pour la rétention hydrique) ou le retard de croissance chez l'enfant (en excluant les troubles endocriniens). Anorexie, inflammation, insulino-résistance, et augmentation de la dégradation des protéines musculaires sont fréquemment associés à cette maladie dégénérative. Elle se distingue de la famine, de la sarcopénie liée à l'âge, de la dépression, de la malabsorption et de l'hyperthyroïdisme, et est associée à une augmentation de la morbidité » (Evans, 2008).

La cachexie est donc la conséquence d'une interaction complexe entre une maladie sous-jacente, des composantes inflammatoires, des modifications métaboliques et d'une diminution des apports nutritionnels. La dénutrition fait donc partie du tableau clinique, mais contrairement à la dénutrition, un support nutritionnel seul ne peut pas complètement traiter la

cachexie. Un patient dénutri n'est pas forcément cachectique, mais un patient cachectique est dénutri (Muscaritoli, 2010).

b) Cachexie cancéreuse

Une définition propre à la cachexie liée au cancer ainsi que des critères diagnostiques ont été définis pour la première fois en 2011 au niveau international, par un consensus d'experts (Fearon, 2011). Ils ont défini la cachexie cancéreuse comme : « Un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte de muscle squelettique (avec ou sans perte de masse grasse), qui ne peut pas être complètement inversée par des apports nutritifs conventionnels, et qui conduit à un handicap fonctionnel progressif. La physiopathologie est caractérisée par une balance protéique et énergétique négative, due à l'association variable d'une diminution de la prise de nourriture et d'un métabolisme anormal » (Fearon, 2011).

L'évolution de la cachexie est étroitement liée à l'évolution tumorale. La cachexie cancéreuse a d'ailleurs été longtemps sous-estimée et considérée comme un effet indésirable du cancer. La différenciation entre cachexie et autres causes de perte de poids ou de perte musculaire, comme la malnutrition ou la malabsorption (liée par exemple à une fonction gastro-intestinale détériorée) peut être difficile dans le cadre des pathologies tumorales. La société francophone nutrition clinique et métabolique (SFNEP) suit la définition de Fearon *et al.*, 2011 dans son Traité de Nutrition Clinique 2016 (Quilliot, 2016).

1.3.2. Classification et gravité de la maladie

a) Classification générale

La proposition de classer la cachexie en différents stades permet d'envisager une prise en charge adaptée à chaque patient et d'identifier ceux qui pourraient bénéficier d'une prise en charge précoce. Diagnostiquer la cachexie précocement permet d'améliorer la prise en charge et d'avoir une action plus préventive que thérapeutique (Muscaritoli, 2010).

Les experts ont classé la cachexie en deux stades, la pré-cachexie et la cachexie, qui sont définis comme suit :

➤ Pré-cachexie (Muscaritoli, 2010) :

Ce stade correspond à :

- Présence d'une maladie sous-jacente ;
- Anorexie, ou symptômes liés à l'anorexie ;

- Perte de poids non intentionnelle $\leq 5\%$ du poids habituel, dans les 12 derniers mois ou moins, selon la pathologie sous-jacente ;
- Réponse inflammatoire systémique chronique ou récurrente (C-Reactive Protein (CRP))

➤ **Cachexie (Evans, 2008) :**

Ce stade correspond à :

- Présence d'une maladie sous-jacente ;
- Perte de poids non intentionnelle $\leq 5\%$ du poids habituel, dans les 12 derniers mois ou moins (selon la pathologie sous-jacente) ou IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$,

Et au moins 3 symptômes parmi les suivants :

- Anorexie, ou symptômes liés à l'anorexie ;
- Fatigue ;
- Diminution de la masse et de la force musculaire ;
- Anomalie des marqueurs biologiques : CRP et IL-6 augmentées, anémie, faible taux d'albumine.

b) Classification de la cachexie cancéreuse

Les experts du consensus international de 2011 (Fearon, 2011) ont représenté la cachexie comme un continuum d'où émergent 3 stades (cf. Figure 2) : la pré-cachexie, la cachexie et la cachexie réfractaire. Tous les patients ne passeront pas forcément par tous les stades, mais l'évolution de cette cachexie cancéreuse est très liée à l'évolution de la tumeur (Raynard, 2016; Fearon, 2011).

➤ **Pré-cachexie :**

Ce stade correspond à :

- Perte de poids non intentionnelle $\leq 5\%$ du poids habituel, dans les derniers 6 mois ;
- Perturbations métaboliques telle qu'une intolérance au glucose ;
- Anorexie.

➤ **Cachexie :**

Ce stade correspond à :

- Diminution des apports alimentaires ;
- Inflammation systémique très souvent présente ;

- Perte de poids involontaire $\geq 5\%$ du poids habituel au cours des 6 derniers mois ;
- Ou IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$ et perte de poids $> 2\%$;
- Ou sarcopénie et perte de poids $> 2\%$.

Les trois derniers points permettent de poser le diagnostic de cachexie, après avoir exclu le diagnostic de cachexie réfractaire.

➤ **Cachexie réfractaire :**

Ce stade correspond aux critères de la cachexie ci-dessus auxquels s'ajoutent :

- Pronostic de survie < 3 mois,
- Statut de performance PS ECOG de 3 ou 4,
- Une absence de réponse au traitement anticancéreux et évolution de la maladie tumorale.

La réversibilité de la perte de poids n'est plus possible. La majorité des patients en soins palliatifs pour une cachexie se trouvent dans cette situation réfractaire.

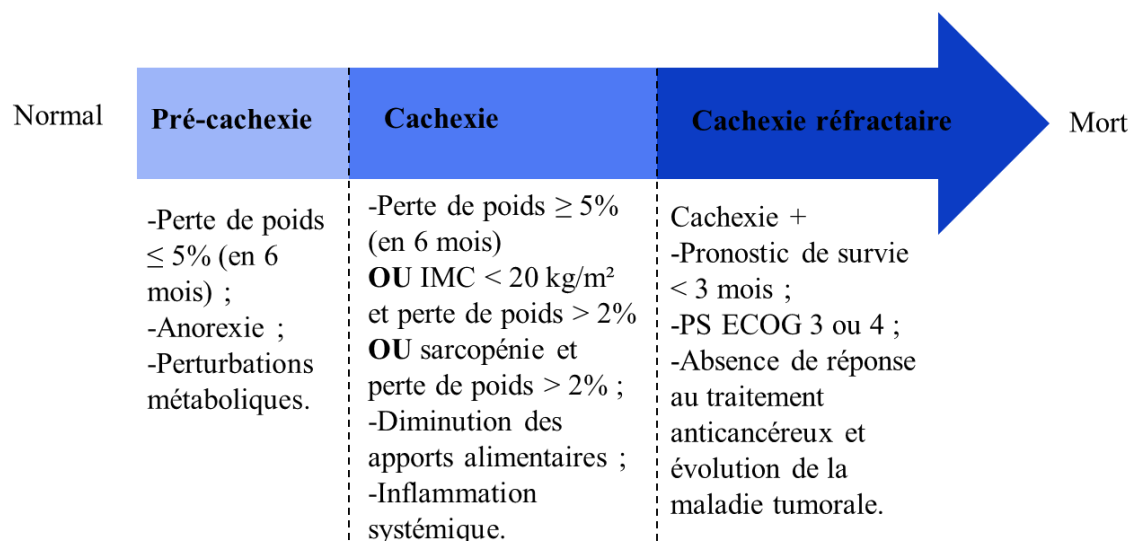


Figure 2 : Stades de la cachexie cancéreuse (traduit de (Fearon, 2011))

c) Gravité

La gravité est fonction de l'intensité de la perte de poids et de masse musculaire. Une perte de poids de 5% chez un patient dont l'IMC est $> 30 \text{ kg/m}^2$ sera moins grave que chez une personne dont l'IMC est $< 22 \text{ kg/m}^2$, de même qu'une perte de 5 kg en 1 mois sera plus grave que la même perte en 2 mois (Radbruch, 2010).

Cela a encore été démontré dans un travail récent sur une série de plus de 8000 patients atteints de cancer et suivis jusqu'à leur décès où les auteurs ont pu discriminer différents groupes pronostiques en fonction du pourcentage de perte de poids et de l'IMC.

Par exemple, la médiane de survie la plus courte (4,3 mois) est retrouvée pour une perte de poids > 6% pour un IMC < 20 kg/m² alors que pour un IMC ≥ 22 kg/m² ce mauvais pronostic est retrouvé pour une perte de poids ≥ 15% (Martin, 2015).

1.3.3. Facteurs de risque de survenue

a) La présence d'une maladie sous-jacente

La cachexie survient chez les patients atteints de maladies chroniques telles que les cancers (gastro-intestinal, pancréatique et pulmonaire), l'insuffisance cardiaque congestive, les maladies inflammatoires de l'intestin, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), la tuberculose, le diabète ou encore les sepsis (Delano, 2006).

L'anorexie secondaire accompagne fréquemment les maladies chroniques. La diminution des ingesta est une des principales causes qui conduisent à la dénutrition et donc à la perte de poids. La libération de cytokines et autres facteurs pro-inflammatoires, les modifications métaboliques, et l'augmentation de la dépense énergétique en réponse à la maladie sont à l'origine de la perte de masse musculaire et de l'altération progressive de l'état du patient (Donohoe, 2011).

b) La toxicité des chimiothérapies / anti-tumoraux

Les traitements anti-tumoraux qui font intervenir la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, peuvent favoriser l'apparition de la cachexie liée au cancer et entretenir la dégradation. Les effets secondaires tels que les nausées et les vomissements, la douleur, la fatigue ou l'anorexie accentuent cet état par diminution des ingesta, qui conduisent à l'amaigrissement et à la dénutrition (Antoun, 2010).

Certains produits peuvent avoir une action délétère sur le muscle. Ainsi, une étude menée par le Dr. Antoun *et al.* a démontré que, chez des patients atteints d'une tumeur rénale et traités par sorafénib, la masse musculaire diminuait de façon notable, comparé aux patients mis sous placebo (Antoun, 2010).

L'utilisation d'anti-tumoraux chez un patient en pré-cachexie peut augmenter le risque de devenir cachectique. Il faut donc évaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de ces traitements chez un patient cachectique ou pré-cachectique. Pour retenir une indication d'anti-tumoraux dans un tel contexte, il faut que la maladie soit très sensible au traitement et/ou que le cancer soit au moins aussi menaçant pour la survie que la cachexie (Antoun, 2013).

1.3.4. Épidémiologie

Très peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant la cachexie. Von Haeling *et al.* ont fourni récemment des données épidémiologiques actualisées (Von Haeling, 2016).

a) Prévalence

La prévalence exacte de la cachexie n'est pas connue. Elle se situe autour de 5-15% pour le stade terminal de l'insuffisance cardiaque chronique et jusqu'à 50-80% pour les cancers de stade avancé. Elle est également fréquente chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aigue, de BPCO ou de polyarthrite rhumatoïde (cf. Tableau IV). La prévalence de la cachexie est en augmentation, corrélée à l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques (Von Haeling, 2016).

La cachexie est particulièrement associée au cancer. Von Healing *et al.* ont estimé que le cancer a une prévalence de 0.5% dans la population européenne, avec 90% des patients qui sont à risque de cachexie. Environ 30% de cette population développera une cachexie, ce qui représente près d'un million de patients sur une population estimée de 742 millions de personnes (cf. Tableau IV) (Von Haeling, 2016). La prévalence de la cachexie cancéreuse est estimée à environ 40% au moment du diagnostic et jusqu'à 70-80 % dans les phases avancées de la maladie. Elle varie en fonction de la localisation de la tumeur. Les cancers les plus à risque de cachexie sont les cancers du pancréas et de l'estomac (83-85%), du poumon, de la prostate et du colon (54-60%) (Tuca, 2013).

Pour les autres maladies chroniques telles que l'insuffisance cardiaque, la BPCO et la polyarthrite rhumatoïde, la prévalence est de 10 à 30% (Von Haeling, 2016).

Tableau IV : Prévalence estimée de la cachexie pour différentes maladies chroniques en Europe en 2013-2014 (Von Haeling, 2016)

	Prevalence in population (%)	Patients at risk (%)	Prevalence in patients at risk (%)	Patients in Europe	Patients in the USA	Patients in Japan	1-Year mortality (%)
COPD (moderate severity)	3.5	15	35	1 400 000	600 000	230 000	15-25
CHF (NYHA II-IV)	2.0	80	10	1 200 000	510 000	200 000	20-40
Cancer	0.5	90	30 (all types)	1 000 000	430 000	170 000	20-80
Rheumatoid arthritis (severe form)	0.8	20	10 (cachexia)	120 000	50 000	20 000	5
CKD	0.1	50	50	190 000	80 000	30 000	20

Population assumptions (2013/14) Europe—742 million, the USA—319 million, and Japan—127 million.

COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease
 CHF : Chronic Heart Failure
 NYHA II-IV : New York Heart Association II-IV (classification)
 CKD : Chronic Kidney Disease

Selon les estimations du Tableau IV, la prévalence totale de la cachexie en Europe, toutes maladies confondues, est d'environ 4 millions de patients soit environ 0.5% de la population (Von Haeling, 2016).

b) Incidence

Très peu de données sont disponibles. D'après la SFNEP, la cachexie est fréquente chez les patients atteints de cancer et toucherait 1 patient sur 2 (Senesse, 2014). Une autre source indique qu'environ 40 à 80 % des patients atteints d'un cancer, selon le type, développent un état de dénutrition pouvant aller jusqu'à la cachexie. Dans le cadre du cancer, la dénutrition est très fréquente et l'incidence de la perte de poids est comprise entre 55 et 85 % (cf. Tableau V) selon la localisation de la tumeur (Mazière, 2012, *en ligne*).

Tableau V : Dénutrition et cancer (Mazière, 2012, en ligne).

Tumeur	Incidence de la perte de poids (en %)
Pancréas	83
Estomac	83
Œsophage	79
ORL	72
Colorectal	55-60
Poumon	50-66
Prostate	56
Sein	10-35
Tous cancers	63

c) **Morbidité / mortalité**

Les taux de mortalité annuels due à la cachexie sont d'environ 12-25% pour la BPCO, 20-40% pour les insuffisances cardiaque et hépatique, et jusqu'à 80% pour les cancers avancés tels que pancréatiques et bronchiques. Il est estimé que 1,5 à 2 millions de mort par an surviennent chez les patients cachectiques aux USA, Japon et Europe cumulés (Von Haeling, 2016).

La cachexie peut être la cause directe de la mort chez 20 à 40% des patients atteints d'un cancer (Tisdale, 2002). Une étude rétrospective conduite par Arthur *et al.* sur les séjours hospitaliers comptabilisés par 20% des établissements sélectionnés au hasard aux Etats-Unis (NIS : Nationwide Inpatient Sample) a montré une mortalité de 12 % chez des patients cachectiques *versus* 2% chez les non-cachectiques (Arthur, 2014).

Des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires pour préciser et extrapoler ces données.

1.3.5. **Diagnostic**

Le diagnostic de la cachexie chez un patient atteint d'une maladie chronique est de plus en plus réalisé, et doit être réalisé de façon simple en routine (Mazière, 2012, *en ligne*).

Pour diagnostiquer et évaluer le stade de la cachexie, les points suivants sont des éléments clés et doivent être mesurés (Fearon, 2011) :

- Anorexie ou diminution des ingesta et perte de poids ;
- Marqueurs biologique du catabolisme (CRP (C-reactive protein), albumine, transferrine) ;
- Paramètres musculaires (masse, force et fonction musculaire) ;
- Conséquences fonctionnelles et psychosociales.

a) **Anorexie ou diminution des ingesta et perte de poids**

A chaque consultation, l'état nutritionnel du patient doit être évalué (Couraud, 2016).

➤ **Évaluation de l'appétit et de la prise alimentaire**

La diminution de l'appétit et/ou des ingesta est un symptôme fréquemment observé chez les patients cachectiques et son évaluation est importante pour le diagnostic de la cachexie. De nombreux symptômes tels qu'une modification de l'appétit du patient, une satiété précoce, des nausées et vomissements, des troubles du goût ou de l'odorat, des douleurs, etc.

contribuent à la survenue d'une anorexie et doivent être pris en compte lors de l'examen (Muscaritoli, 2010).

Plusieurs outils sont disponibles afin d'évaluer l'appétit des patients :

– Auto-évaluation de l'appétit du patient :

La question posée au patient, demandant une réponse subjective par oui / non est : « Avez-vous eu une diminution de votre appétit dans le mois dernier ? » (Blauwhoff-Buskermolen, 2016).

– Échelle Visuelle Analogique des ingesta (EVA) :

Le patient doit indiquer sur une échelle visuelle de 10 cm comment il évalue sa prise alimentaire des derniers jours. La question qui peut être posée est « Pouvez-vous indiquer les quantités que vous mangez actuellement, en traçant un trait vertical sur la ligne entre « rien du tout » et « comme d'habitude » ? » (cf. Figure 3) (Raynard, 2014).

En fonction de l'endroit où le patient a placé le trait, un score de 0 à 10 est attribué. Un score proche de 0 indique très peu d'appétit. Le risque de dénutrition est déterminé de façon optimale pour un score < 7 (Blauwhoff-Buskermolen, 2016). La SFNEP recommande l'utilisation de cet outil et reconnaît le même seuil (Senesse, 2012).



Figure 3 : EVA des ingesta (traduit de (Blauwhoff-Buskermolen, 2016))

– Questionnaire FAACT (Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy):

Le module Anorexia Cachexia / Subcale (AC/S) du questionnaire FAACT comporte 12 questions évaluant la qualité de vie au cours des 7 derniers jours en relation avec une éventuelle anorexie ou cachexie (cf. Tableau VI). Le score compris entre 0 et 48 points sera d'autant plus élevé que la qualité de vie l'est (Blauwhoff-Buskermolen, 2016).

Le score usuel pour diagnostiquer une anorexie est actuellement ≤ 24 points (Muscaritoli, 2010). Il a été montré dans une étude récente que ce score est trop faible (risque de sous-diagnostic), et qu'un score ≤ 37 serait plus approprié pour diagnostiquer une anorexie chez les patients ayant un cancer (Blauwhoff-Buskermolen, 2016).

Tableau VI : Questionnaire FAACT - Module AC/S évaluation de l'appétit (traduit de (FACIT, en ligne)

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
C6	J'ai un bon appétit	0	1	2	3	4
ACT1	La quantité que je mange est suffisante pour répondre à mes besoins...	0	1	2	3	4
ACT2	Je suis inquiet à propos de mon poids	0	1	2	3	4
ACT3	La plupart des aliments ne me plaisent pas	0	1	2	3	4
ACT4	Je suis préoccupé par la façon dont je parais mince	0	1	2	3	4
ACT6	Mon intérêt pour la nourriture disparaît dès que j'essaye de manger....	0	1	2	3	4
ACT7	J'ai du mal à manger des aliments riches ou gras	0	1	2	3	4
ACT9	Ma famille ou mes amis me mettent la pression pour manger	0	1	2	3	4
O2	J'ai vomi	0	1	2	3	4
ACT10	Quand je mange, je me sens rassasié rapidement	0	1	2	3	4
ACT11	J'ai mal à l'estomac	0	1	2	3	4
ACT13	Ma santé générale s'améliore	0	1	2	3	4

– Questionnaire QLQ C-30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30), question 13 :

Mis en place par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) pour évaluer la qualité de vie des patients, la question 1 (cf. Annexe 1) (EORTC, *en ligne*) est utilisée pour évaluer l'appétit et diagnostiquer une anorexie : « Avez-vous manqué d'appétit ? », les réponses allant de :

- 1 : Pas du tout
- 2 : Un peu
- 3 : Assez
- 4 : Beaucoup.

Une réponse ≥ 2 peut orienter le diagnostic vers une anorexie, la réponse « un peu » indiquant une modification de l'appétit du patient (Blauwhoff-Buskermolen, 2016).

Questionnaire Mini Nutritional Assessment (MNA™) (cf. Annexe 2) :

Ce questionnaire a été développé pour évaluer le risque de dénutrition chez la personne âgée > 65 ans. Il s'agit d'un questionnaire en 18 questions sur 30 points. Un score ≤ 17 indique une dénutrition (HAS, 2007, *en ligne*). Les questions sont en relation avec l'appétit, la quantité et la qualité des aliments (Zazzo, 2010).

➤ **Évaluation de la perte de poids**

– Variation de poids :

Lors de l'examen clinique, le médecin note le poids actuel du patient et le compare avec la valeur d'il y a 6 mois, si celle-ci est disponible. Cela permet de constater s'il y a eu une variation du poids au cours des 6 derniers mois, signe d'une modification des habitudes alimentaires du patient ou d'une maladie sous-jacente.

Une perte de poids involontaire $\leq 5\%$ en 12 mois, ou en 6 mois dans le cadre du cancer (Evans, 2008) associé à une anorexie est un signe de pré-cachexie, une perte de poids $\geq 5\%$ en 6 mois peut être un premier signe de cachexie (Fearon, 2011).

– Calcul de l'IMC :

C'est également un bon paramètre, et il peut être utilisé notamment si le poids du patient des 6 derniers mois n'est pas disponible (Evans, 2008). L'IMC se calcule à partir du poids et de la taille :

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$$

Chez une personne en bonne santé, l'IMC normal se situe entre 18,5 et 25 kg/m².

Un IMC ≤ 20 kg/m² associé à une perte de poids $\geq 2\%$ permet de poser un diagnostic de cachexie chez le patient atteint de cancer (Fearon, 2011).

b) Mesure des paramètres musculaires

Le diagnostic de sarcopénie se fait par la mesure de 3 paramètres musculaires : la perte de masse, la diminution de la force, et la diminution de la performance musculaire (Cruz-Jentoft, 2010). La sarcopénie est un des symptômes de cachexie ou de cachexie réfractaire. Les paramètres musculaires indiquant une sarcopénie sont précisés dans le Tableau III (1.1. Définitions). D'après les recommandations américaines, un diagnostic de sarcopénie doit être suspecté chez un patient âgé (ou malade chronique) non-ambulateur, ou ayant du mal à se lever d'une chaise ou ayant une vitesse de marche < 1 m/sec (Fielding, 2011).

➤ **Mesure de la masse musculaire**

Pour mesurer la masse musculaire, différentes méthodes faisant appel à différentes caractéristiques sont disponibles (Fearon, 2011; Ebner, 2014) (cf. Tableau VII).

– Tomodensitométrie (TDM ou CT scan) et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :

Ce sont les méthodes de référence pour estimer la masse musculaire squelettique totale du corps. La mesure est réalisée sur une coupe scannographique au niveau de la vertèbre lombaire L3. Il a été démontré que les tissus adipeux et musculaire de cette partie du corps sont les plus représentatifs de la quantité de tissus de l'ensemble du corps chez une personne saine. Cette méthode mesure la masse musculaire abdominale en L3 qui est corrélée à la masse musculaire squelettique de l'ensemble de l'organisme. La valeur de l'aire de la coupe est rapportée à la taille, la masse musculaire est exprimée en cm^2/m^2 (Shen, 2004).

Les valeurs seuil de l'indice de masse musculaire en L3 sont :

Chez l'homme	55,4 cm^2/m^2
Chez la femme	38,9 cm^2/m^2

Les patients en dessous de ces valeurs sont diagnostiqués sarcopéniques (Baracos, 2010). Le consensus de 2011 a retenu également ces valeurs (Fearon, 2011).

Chez des patients atteints de cancer du poumon, le scanner abdominal est souvent réalisé en routine dans le cadre du suivi carcinologique et permettrait d'inclure la recherche d'une sarcopénie. Cependant, il s'agit d'une méthode plus couramment utilisée pour les recherches qu'en pratique clinique (Cruz-Jentoft, 2010).

- *Avantages* : ces méthodes sont très précises et validées, et sont ainsi utilisées comme méthodes de référence.
- *Inconvénients* : ces méthodes sont très coûteuses, nécessitent un personnel très spécialisé, des logiciels spécifiques, exposent le patient à des radiations, nécessitent du temps pour la réalisation de l'examen et ne sont pas transportables (Cruz-Jentoft, 2010).

– Densitométrie biphotonique (DEXA)

La méthode DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) est également une méthode d'imagerie. Elle permet la quantification des os, de la masse grasse et de la masse maigre, en se basant sur la différence d'atténuation des photons à rayon X par les tissus. Elle permet de mesurer la masse musculaire appendiculaire (MMA) du patient (Rubbieri, 2014).

Le diagnostic de sarcopénie se fait à partir de l'indice de masse musculaire squelettique (IMMS), qui est calculé par le rapport $IMMS = MMA / \text{taille (kg/m}^2\text{)}$ (Cruz-Jentoft, 2010). La sarcopénie est définie par un IMMS (Baumgartner, 1998) :

Chez l'homme	< 7,26 kg/m ²
Chez la femme	< 5,45 kg/m ²

- *Avantages* : cette méthode est moins coûteuse que le scanner ou l'IRM, engendre moins de radiations pour le patient et est simple et rapide d'utilisation (elle ne nécessite pas de personnel hautement qualifié).
- *Inconvénients* : cette méthode n'est pas transportable et, bien que moins chère que le scanner, représente tout de même un certain coût (Baumgartner, 1998).

– Impédance bioélectrique (BIA - Bioimpedance Analysis)

L'impédance bioélectrique, ou impédancemétrie, permet de déterminer la teneur en eau totale du corps basée sur la conductivité des tissus, en faisant passer un courant alternatif de faible intensité à travers le corps à l'aide d'électrodes. La conductivité dépend de la teneur en eau et donc en électrolytes des tissus. L'impédance correspond à la résistance des tissus au passage d'un courant. Le muscle est un tissu très conducteur dû à sa grande teneur en eau, contrairement au tissu adipeux, pauvre en eau, qui sera résistant au courant électrique. La mesure de l'eau totale du corps permet ensuite de calculer la masse musculaire totale (Rubbieri, 2014). Cependant, cette méthode ne fait pas la différence entre les muscles squelettiques et les autres tissus maigres comme le foie (Tuca, 2013).

Les valeurs de références de l'Indice de Masse Musculaire (corps entier) pour définir la sarcopénie sont (Fearon, 2011):

Chez l'homme	< 14,6 kg/m ²
Chez la femme	< 11,4 kg/m ²

- *Avantages* : cette méthode est non invasive, rapide d'utilisation, transportable et généralement reproductible.
- *Inconvénients* : elle est dépendante de l'état d'hydratation du patient, ce qui peut entraîner une variation des résultats, et est moins précise que les autres méthodes.

– Anthropométrie

C'est une méthode utilisée en routine, surtout chez le patient âgé. La circonférence du milieu du haut du bras et l'épaisseur du pli cutané sont mesurés pour estimer la masse musculaire. Le tour de mollet est un bon indicateur de la masse musculaire et du statut nutritionnel protéique du patient (Cruz-Jentoft, 2010).

Les valeurs de référence indiquant une éventuelle sarcopénie sont < 31 cm pour le tour de mollet (Cruz-Jentoft, 2010), et sont pour l'aire de tour de bras (Fearon, 2011):

Chez l'homme	< 32 cm ²
Chez la femme	< 18 cm ²

Cependant, ces données seules ne permettent pas d'affirmer un diagnostic (Rolland, 2013).

- *Avantages* : cette méthode est simple, rapide et non coûteuse.
- *Inconvénients* : elle n'est pas validée et il existe une inter-variabilité individuelle rendant la méthode peu précise (Cruz-Jentoft, 2010).

Tableau VII : Caractéristiques des techniques de diagnostic de la sarcopénie (adapté de (Rubbieri, 2014)

	Anthropométrie	BIA	DEXA	CT / IRM
Simplicité	+++	++	+	-
Coût	+++	++	+	-
Validité	-	+	++	+++
Application clinique	+	+	+	-

➤ **Force musculaire**

La diminution de la force musculaire est appelée dynapénie et est mesurée par différentes techniques. La mesure de force musculaire par le test de force de préhension de la main est préférée à celle du test de flexion/extension des membres inférieurs (Fearon, 2011).

– Force de préhension de la main (*Hand Grip*)

La méthode du *Hand Grip* mesure la force maximale dérivée de la contraction des muscles de la main conduisant à la flexion des articulations de la main (Norman, 2011). Il a été montré

que la mesure de la force de préhension de la main est une alternative fiable et simple à la mesure de la force musculaire des membres inférieurs, plus compliquée à réaliser (Cruz-Jentoft, 2010). La force de préhension est mesurée à l'aide d'un dynamomètre. Une altération de la force de préhension maximale est prédictive d'une dépendance physique plus rapide (Cruz-Jentoft, 2010). Les valeurs de référence établies pour définir une diminution de la force sont (Lauretani, 2003):

Chez l'homme	< 30 kg
Chez la femme	< 20 kg

– Flexion/extension du genou

La force mesurée est la force appliquée sur la cheville, lorsque le patient est assis sur une chaise droite réglable, le bas de la jambe non soutenue et l'autre genou fléchi à 90°. Le patient réalise des flexions / extensions à 90° mesurées à l'aide d'une grue électrique mesurant la puissance (Edwards, 1977). Il n'a pas été retrouvé de valeurs car cet examen n'est pas utilisé en pratique clinique.

➤ **Performance musculaire**

La perte de puissance musculaire est appelée kratopénie. Plusieurs tests sont disponibles et couramment utilisés en clinique.

– Vitesse de marche

Ce test est effectué sur une distance de 6 mètres. Le seuil de détection de la sarcopénie est une vitesse de marche à 1 m/s sur une distance de 6 m.

– Short Physical Performance Battery (SPPB)

Ce test évalue l'équilibre, la vitesse, la force et l'endurance du patient en examinant sa capacité à rester debout les pieds côte à côte, puis décalés et l'un devant l'autre, à effectuer une marche de 8 pas et à se lever d'une chaise et se ré-assoir 5 fois de suite. Les valeurs seuil de risque pour chacun de ces tests sont de 53 s pour l'équilibre, 1 m/s pour la vitesse de marche et 17 s pour le test de la chaise. Une faible performance à ces tests est prédictive de problèmes de mobilité ou risques d'hospitalisation (Cesari, 2009).

– Test *timed get-up-and-go (TGUG)*

Ce test permet de mesurer le temps nécessaire pour effectuer une série de tâches fonctionnelles basiques. Le patient doit se lever d'une chaise, marcher sur une courte distance, faire demi-tour et revenir s'asseoir. Il permet une évaluation de l'équilibre dynamique. Le score est établi à partir d'une échelle en 5 points (Mathias, 1986).

Une valeur > 30 secondes signe un niveau de dépendance élevé. Une valeur seuil de normalité à 12 secondes peut être utilisée pour la prescription de la rééducation et d'une aide technique à la marche (HAS, 2005, *en ligne*).

– Le test des escaliers

Cette méthode permet d'estimer la puissance des membres inférieurs. Le patient doit monter 4 marches le plus rapidement possible. La puissance des membres inférieurs est ensuite calculée par rapport à la hauteur des marches et à la vitesse de montée, et est ajustée avec le poids du sujet (Bean, 2007). Il n'y a pas actuellement de valeur seuil pour la mesure de la puissance des membres inférieurs, des études sont en cours pour déterminer une référence (Martins, 2015, *en ligne*).

L'évaluation de tous ces critères relatifs à la fonction musculaire (masse, force et performance) est très importante car ils permettent de prédire l'évolution physique du patient ou de diagnostiquer une sarcopénie précoce.

c) Marqueurs biologiques

Les marqueurs biologiques principalement recherchés dans le cadre du diagnostic de la cachexie sont les marqueurs liés à la malnutrition/dénutrition et à l'inflammation : l'albumine, la pré-albumine ou transthyréline et la CRP (Tuca, 2013).

➤ Albumine

L'albumine est une protéine plasmatique synthétisée par le foie, et quantitativement la plus importante (N=35-50 g/L (Vidal, *en ligne*). Sa synthèse et donc sa concentration plasmatique diminue dans le cadre de la dénutrition et d'un syndrome inflammatoire. L'albumine est un bon marqueur pour dépister une dénutrition ancienne, mais pas pour une dénutrition récente (demi-vie = 20 j). Une concentration inférieure à 30 g/L chez l'adulte < 70 ans et inférieure à 35 g/L chez le patient ≥ 70 ans est un signe de la dénutrition (HAS, 2007, *en ligne*).

➤ **La pré-albumine ou transthyrétine**

La transthyrétine ou pré-albumine, est une protéine synthétisée par le foie et les plexus choroïdes assurant le transport d'une partie des hormones thyroïdiennes et de la vitamine A. C'est un marqueur connu pour diagnostiquer une dénutrition précoce grâce à sa demi-vie courte (48 h). Les concentrations plasmatiques normales varient chez la femme de 160 à 340 mg/L et chez l'homme de 215 à 435 mg/l (Vidal, *en ligne*). Une valeur < 110 mg/L indique une dénutrition modérée, une valeur < 50 mg/L est le signe d'une dénutrition sévère (HAS, 2003, *en ligne*). Chez le patient âgé, la HAS n'a pas retenu ce paramètre en raison de son insuffisance de spécificité (HAS, 2007, *en ligne*).

➤ **La C-reactive protein (CRP)**

Une réaction inflammatoire est très souvent présente dans le cadre de la cachexie. La CRP est une protéine synthétisée principalement par le foie qui joue un rôle important dans les réactions inflammatoires. Elle est appelée protéine de la phase aiguë, c'est-à-dire qu'elle est sécrétée précocement en réponse à l'inflammation. La CRP est considéré comme étant un bon marqueur biologique de l'inflammation : précoce, sensible, spécifique dont l'augmentation est proportionnelle à l'intensité de l'inflammation. Une valeur de la CRP > 5 mg/L indique la présence d'une réaction inflammatoire.

D'autres marqueurs peuvent être recherchés et aider au diagnostic de la cachexie tels que l'hémoglobine (si anémie, hémoglobine < 12 g/dL), la vitamine D (déficit en présence d'une cachexie), l'interleukine-6 (IL-6) (taux > 4 pg/mL lors d'inflammation tumorale) (Evans, 2008), la transferrine (si cachexie, taux < 100 mg/dL), la créatinine (augmentation lors de perte musculaire) (Tuca, 2013).

d) Conséquences fonctionnelles et psychosociales

Il est important d'évaluer les conséquences de la maladie sur le plan fonctionnel et psychosocial afin d'intégrer ces aspects dans la prise en charge. De nombreux questionnaires et outils sont disponibles. Malheureusement, les questionnaires FACIT et QLQ-C30 ne permettent pas de déterminer un seuil discriminant.

➤ **Questionnaire FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)**

Les questionnaires FACIT sont nombreux et adaptés à différentes pathologies (cancers, VIH) et à diverses situations. Ils permettent d'évaluer l'état fonctionnel du patient. Dans le cadre de

la cachexie, les questionnaires qui peuvent être proposés sont le FACIT-Fatigue ou le FACIT-Palliative Care, selon l'état du patient (FACIT, *en ligne*).

➤ **Questionnaire QLQ-C30**

Ce questionnaire mis en place par l'EORTC pour évaluer la qualité de vie du patient est un questionnaire de 30 questions (cf. Annexe 1) composé de 15 échelles : une échelle de santé globale, 5 échelles fonctionnelles (physique, fonctionnement émotionnel, cognitif, social et personnel) et 9 échelles symptomatiques (fatigue, nausées et vomissements, douleurs, dyspnées, insomnies, perte d'appétit, constipation, diarrhées). Les scores des échelles sont compris entre 0 et 100. Un haut score pour une échelle fonctionnelle représente un fonctionnement sain, un haut score pour la santé globale représente une bonne qualité de vie, et inversement un haut score pour une échelle symptomatique reflète un état problématique (Aaronson, 1993).

➤ **Le *Performance Status* (PS)**

Le PS est une échelle utilisée en médecine permettant d'évaluer l'état de santé général du patient, sa capacité à réaliser les activités du quotidien sans l'aide des autres comme s'habiller, manger, se laver et ses capacités physiques (travailler, marcher, etc). Les deux outils les plus courants sont le PS ECOG et l'échelle de Karnofsky.

– Échelle PS ECOG ou Zubrod

Développée et publiée en 1982 par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et également appelée « échelle de l'OMS » ou « échelle de Zubrod », elle s'applique plus particulièrement aux patients atteints d'un cancer. C'est une échelle en 5 scores (cf. Tableau VIII), allant de 0 (pas de restrictions) à 5 (mort) (ECOG-ACRIN, *en ligne*). Un PS ECOG de 3-4 est un des signes de cachexie réfractaire (Fearon, 2011).

– Échelle de Karnofsky

Elle a été introduite en 1949 par les docteurs Karnofsky et Burchenal, afin de fournir aux médecins un moyen d'évaluer les capacités de leurs patients à résister à une chimiothérapie anticancéreuse. Elle va de 100% (pas de restrictions) à 0% (mort) (Karnofsky, 1949). En comparaison avec l'échelle ECOG, un score entre 10-20 ou 30-40 serait un signe de cachexie réfractaire (cf. Tableau VIII).

Ces deux échelles sont comparables (cf. Tableau VIII) bien qu'en pratique l'échelle ECOG soit plus simple d'utilisation et plus répandue.

Tableau VIII : Comparaison des deux échelles de mesure du Performance Status, (traduit de (ECOG-ACRIN))

ECOG Performance Status		Karnofsky Performance Status	
0	Pleinement actif, capable d'exercer son activité normale sans aucune restriction	Normal, pas de plainte ; pas de maladie évidente	100
		Capable d'exercer son activité normale ; petits signes ou symptômes de la maladie	90
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.	Activité normale avec efforts, quelques signes ou symptômes de la maladie	80
		Autonome ; incapable de poursuivre une activité normale ou de travailler de façon active.	70
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.	Nécessité occasionnelle d'assistance mais capacité de pourvoir à ses besoins essentiels	60
		Nécessité d'aide considérable à la personne, soins médicaux fréquents.	50
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée	Invalide ; nécessité de soins et d'assistance spécifiques.	40
		Complètement invalide ; indication d'hospitalisation, pas de risque imminent de décès.	30
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.	Très malade ; hospitalisation nécessaire, traitement actif ou de support nécessaire.	20
		Moribond ; issue fatale proche.	10
5	Mort	Décédé	0

En résumé de ce paragraphe, le diagnostic de la cachexie nécessite une évaluation clinique complète intégrant différents aspects résumés dans le Tableau IX ci-dessous, dans le but d'établir un diagnostic fiable et d'engager une bonne prise en charge du patient.

Tableau IX : Résumé des éléments permettant le diagnostic de la cachexie

	Méthode	Seuil diagnostique
Évaluation de l'appétit	- Questionnaire d'auto-évaluation	Oui / Non
	- EVA des ingesta	<7 (/10)
	- Questionnaire FAACT	≤ 24 (≤ 37 plus pertinent) (/48)
	- Questionnaire QLQ-C30 q° 13	≥ 2 (/4)
	- Questionnaire MNA	≤ 17 (/30)
Évaluation de la perte de poids	- Variation de poids	≤ 5% en 12 mois, ou en 6 mois (cancer) : pré-cachexie ≥ 5% en 6 mois : cachexie
	- Calcul de l'IMC	≤ 20 kg/m ² + perte de poids ≥ 2% : cachexie
Masse musculaire	- CT scan et IRM	Homme : ≤ 55,4 cm ² /m ² Femme : ≤ 38,9 cm ² /m ²
	- DEXA	Homme : ≤ 7,26 kg/m ² Femme : ≤ 5,45 kg/m ²
	- BIA	Homme : <14,6 kg/m ² Femme : <11,4 kg/m ²
	- Anthropométrie	- Tour de bras Homme : <32 cm ² Femme : <18 cm ² - Tour de mollet : < 31cm
Force musculaire	- Hand Grip	Homme : < 30 kg Femme : < 20 kg
	- Flexion/extension du genou	Inconnu
Performance musculaire	- Vitesse de marche	> 1 m/s
	- Short Physical Performance Battery	- Equilibre : ≤53 s - Vitesse de marche > 1 m/s - Test de la chaise : ≥17 s
	- Timed get-up-and-go	> 30 secondes
	- Escaliers	Inconnu
Marqueurs biologiques	- Albumine	< 30 g/L
	- Pré-albumine ou transthyrétine	< 110 mg/L : dénutrition modérée < 50 mg/L : dénutrition sévère.
	- CRP	> 5mg/L
Qualité de vie	- FACIT	NA
	- QLQ-C30	NA
	- PS	- ECOG : 3-4 - Karnofsky : 10-20 / 30-40

e) Cas particulier du patient obèse

Le surpoids et l'obésité sont souvent une conséquence d'une malnutrition par excès. Ce sont des facteurs de risque de pathologies comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'athérosclérose, certains cancers, etc.

Le surpoids et l'obésité se définissent comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé » et qui est mesurée par le calcul de l'IMC. Il y a surpoids quand l'IMC est égal ou supérieur à 25, et obésité quand l'IMC est égal ou supérieur à 30 (WHO, *en ligne*).

Chez une personne obèse ou en surpoids, la cachexie est moins évidente à déceler et tend à être moins suspectée. Or, une personne obèse atteinte d'une maladie chronique sous-jacente peut être pré-cachectique, bien que son IMC soit élevé, car celui-ci ne donne pas d'indication sur la répartition corporelle et la proportion de chaque tissu (musculaire, adipeux, viscéral). Le risque de passer à côté du diagnostic de cachexie chez un patient obèse est alors possible. En effet, la fonte musculaire fréquente dans ces conditions est masquée par la surcharge de tissu adipeux, on appelle cela une obésité sarcopénique (Muscaritoli, 2010). Il est donc important de ne pas se fier uniquement au poids ni à l'IMC mais plutôt à la variation de poids, accompagnée d'une éventuelle perte de masse ou de fonction musculaire pour diagnostiquer une cachexie.

1.3.6. Diagnostic différentiel

La cachexie est un syndrome à part entière, et doit être différencié, lors du diagnostic, des autres causes pouvant être confondantes. La dénutrition et la sarcopénie sont certes deux composantes de la cachexie mais elles peuvent également survenir indépendamment de l'état cachectique.

La dénutrition se traduit par une perte de poids, une perte de masse et de force musculaires, une diminution ou non de l'appétit (cf. Tableau X), et est associée à un mauvais pronostic. Le traitement de la dénutrition chez le patient âgé se fait par une augmentation de la quantité et de la qualité des apports nutritifs.

La sarcopénie (liée à l'âge) se traduit par une diminution de la masse et de la force musculaires, et par une éventuelle augmentation de la masse grasse (cf. Tableau X). Elle est aussi associée à un mauvais pronostic, et est traitée par la prescription d'exercices physiques.

Lors de la cachexie, les deux symptômes précédents seront présents et associés à une anorexie et à une perte de poids (cf. Tableau X). Le pronostic est très mauvais, et les traitements disponibles sont encore assez limités. Le rétablissement d'un état cachectique ne peut pas se faire uniquement par un apport nutritionnel ou par de l'exercice physique.

Tableau X : Diagnostic différentiel des troubles de l'état nutritionnel (adapté de (Schneider, 2013))

	Dénutrition par carence d'apports (sujet âgé)	Sarcopénie liée à l'âge	Cachexie
Appétit	→↘	→	↘↘
Inflammation	↗→	↗→	↗↗
Poids	↘	→	↘↘
Masse musculaire	↘	↘	↘↘
Force musculaire	↘	↘	↘↘
Masse grasse	→↘	↗	↘
Marqueur	(Albuminémie)	Fragment C-terminal de l'agrine	CRP, Albuminémie
Pronostic	↘	↘	↘↘
Traitement	Nutrition	Entraînement physique contre résistance	Anti-inflammatoires ?

2. Impact de la cachexie

2.1. Impact sur la qualité de vie des patients

La cachexie a un impact non négligeable sur la qualité de vie du patient, sur son bien-être et est associée à une augmentation de la morbidité et la mortalité (Muscaritoli, 2010).

2.1.1. Impact physique

La cachexie implique une perte d'appétit, une perte de poids et de masse musculaire, de la fatigue, des douleurs, et un déclin de mobilité rendant difficiles les activités du quotidien, et affectant sévèrement la qualité de vie (Reid, 2014). Les patients cachectiques ont une perte fonctionnelle importante plus fréquente que les patients non cachectiques : 52 % *versus* 21.6 % (Arthur, 2014). La perte musculaire est un facteur prédictif d'immobilité et de mortalité. La cachexie est associée à une diminution de la survie, et révèle un mauvais pronostic (Fearon, 2011).

2.1.2. Impact psychosocial

Elle a également un impact non négligeable sur l'image et l'estime que le patient a de lui-même et sur ses relations sociales et amicales (Fearon, 2008; Reid, 2014). Pour l'entourage du patient, la situation est également difficile à vivre, le problème de l'anorexie pouvant causer des conflits, pour alimenter la personne malade par exemple, ou de se sentir impuissant face au peu de possibilités de traitement (Reid, 2014).

2.2. Impact sur la tolérance aux traitements

La perte de poids et de masse musculaire est associée à une augmentation des toxicités des chimiothérapies. Des études ont montré que des patients dénutris avaient développé plus d'effets indésirables que des patients non dénutris après une chimiothérapie. D'autres études ont montré que la dénutrition entraînait une diminution de la durée des chimiothérapies, et un retard dans l'administration, ce qui peut induire comme conséquence pour le patient une diminution de l'efficacité du traitement anticancéreux et donc une diminution de la survie (Ross, 2004).

De plus, le calcul des doses de chimiothérapie se fait à partir de la surface corporelle, calculée à partir du poids et de la taille, et ne prend pas en compte la répartition de la masse musculaire. Un patient sarcopénique ayant le même IMC qu'un patient non sarcopénique

recevra donc la même dose de chimiothérapie, et sera exposé à des doses plus élevées et donc sera soumis à davantage de toxicité (Chemama, 2016).

2.3. Impact sur la santé publique

Quelques études ont été conduites pour évaluer les coûts de santé associés à la cachexie. L'altération de l'état général du patient cachectique entraîne une augmentation du temps d'hospitalisation. Arthur *et al.* ont montré à travers leur étude épidémiologique que le temps d'hospitalisation moyen passe de 3 jours pour les patients non cachectiques, à 6 jours pour les patients cachectiques, soit une augmentation des coûts d'hospitalisation d'environ 4000 dollars par patient (Arthur, 2014).

De futures études vont s'intéresser plus particulièrement aux frais engendrés par la cachexie au niveau de la sécurité sociale et des dépenses des patients. Elles vont également essayer d'évaluer les coûts et bénéfices de la mise en place d'une prise en charge de la cachexie (Tarricone, 2016).

La cachexie représente un réel problème de santé publique, comme défini par Farkas *et al.* (cf. Figure 4) : pas de prise en charge ou mesures de prévention adaptées, un impact important sur la qualité de vie et la mortalité, une augmentation importante des coûts de santé et elle touche en particulier une population déjà fragilisée.

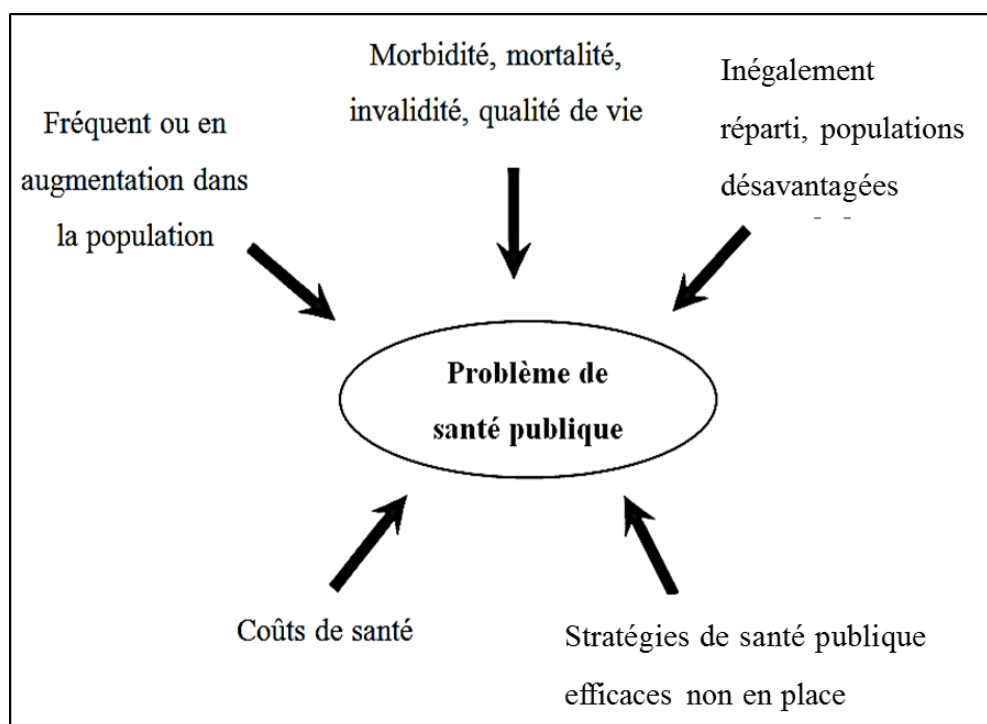


Figure 4 : Caractéristiques d'un problème de santé publique (traduit de (Farkas, 2013))

Partie II.

Mécanisme de survenue de la cachexie chez le patient atteint de cancer

Le syndrome de cachexie survient très fréquemment au cours du cancer, maladie qui entraîne une très grande dépense énergétique et d'importantes modifications métaboliques à l'origine de la dégradation progressive de l'organisme.

1. Généralités sur le cancer et les interactions hôte-tumeur

1.1. Qu'est-ce que le cancer ?

1.1.1. Généralités

a) Définition

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité dont le nom dérivant de *karkinos* et *karkinoma* a été donné par Hippocrate, en lien avec l'aspect de certaines tumeurs faisant penser à un crabe (INCa, *en ligne*). Il est défini comme « une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régulation qui assurent le développement harmonieux de notre organisme » (La Ligue contre le cancer, *en ligne*).

b) Mécanisme de cancérisation

Le développement d'un cancer commence par la mutation d'une cellule suite à une agression ou un dommage de l'ADN au cours de la division cellulaire. Cette mutation ne peut pas être réparée par les mécanismes habituels de l'organisme, et entraîne une modification du matériel génétique de cette cellule. La plupart du temps, la mutation a lieu sur des cellules somatiques (cellules non impliquées dans la reproduction) et ne sont donc pas génétiquement transmissibles (INCa, *en ligne*).

La cellule modifiée continue sa croissance et sa multiplication et acquiert des propriétés particulières dues à la mutation : multiplication anarchique (indépendance vis-à-vis des

signaux de régulation), échappement au processus de mort cellulaire programmée, capacité de se diviser indéfiniment et parfois perte de leur identité (c'est-à-dire perte de l'information concernant leur tissu d'origine). Ces cellules sont également différenciables par leur grande taille et leur noyau plus gros (INCa, *en ligne*; La Ligue contre le cancer, *en ligne*).

La tumeur, constituée par le regroupement d'environ 100 000 cellules cancéreuses suite à leur multiplication, développe des moyens de survie comme la néo-angiogenèse, c'est-à-dire la création de nouveaux vaisseaux sanguins permettant son alimentation en nutriments et en oxygène de façon autonome. Sans traitement, la tumeur continue de grossir et de se développer, envahissant les tissus sains voisins. Elle finit par se diffuser dans les vaisseaux sanguins, à travers la migration de cellules cancéreuses appelées métastases vers les ganglions et d'autres organes. A ce stade, le cancer peut gagner tout l'organisme (INCa, *en ligne*; La Ligue contre le cancer, *en ligne*).

1.1.2. Épidémiologie

En France, en 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer est estimé à 385 000 (211 000 hommes et 174 000 femmes) et le nombre de décès suite à un cancer à 149 500 (84 100 hommes et 65 400 femmes). La prévalence totale de patients de plus de 15 ans atteints d'un cancer en 2008 est de 3 millions : 1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes. Les taux d'incidence estimés en 2015 sont de 362,4 pour 100 000 hommes et 272,6 pour 100 000 femmes (INCa, *en ligne*).

Les cancers de la prostate, du sein, du côlon-rectum et du poumon sont les cancers les plus fréquents :

- Chez la femme, le premier cancer en termes d'incidence est le cancer du sein, suivi du cancer colorectal puis du cancer du poumon.
- Chez l'homme, le 1^{er} cancer en termes d'incidence est le cancer de la prostate, suivi du cancer du poumon et du cancer colorectal (cf. Tableau XI) (INCa, *en ligne*).

Tableau XI : Épidémiologie des cancers les plus fréquents en France (INCa, en ligne)

	Incidence (nb de nouveaux cas)	Taux d'incidence (/100 000)	Mortalité (nb de cas)	Taux de mortalité (/100 000)
Cancer de la prostate	53 465 (en 2009)	99,4 en 2009	8 876 en 2012 (8 950 en 2009)	10,2 en 2012 (11,3 en 2009)
Cancer du sein (en 2012)	48 763	88	11 886	15,7
Cancer colorectal (en 2012)	H : 23 226	H : 38,4	H : 9 275	H : 13,3
	F : 18 926	F : 23,7	F : 8 447	F : 7,9
Cancer du poumon (en 2012)	H : 28 211	H : 51,7	H : 21 326	H : 37
	F : 11 284	F : 18,6	F : 8 623	F : 12,9

1.2. Interaction hôte-tumeur

1.2.1. Inflammation

Une réaction inflammatoire systémique est déclenchée par la tumeur sur les cellules de l'hôte, qui la considèrent comme un corps étranger. En réponse aux lésions tissulaires, les cellules telles que les lymphocytes et les macrophages sécrètent des facteurs pro-inflammatoires afin de stimuler les cellules chargées des défenses immunitaires de l'organisme (Rakoff-Nahoum, 2006) et d'avoir une action antinéoplasique. Les cytokines libérées sont le tumor necrosis factor- α (TNF- α), les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et l'interféron- γ (IFN- γ) (Donohoe, 2011). L'incapacité du système immunitaire à vaincre la tumeur entraîne finalement une activité chronique des cytokines, induisant des effets délétères sur l'organisme (Maccio, 2012). Des taux élevés de TNF- α , IL-1 et IL-6 ont été retrouvés chez des patients atteints de cancer, l'augmentation étant liée à l'avancée du cancer (Suzuki, 2013).

L'activation du facteur de transcription nucléaire NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) joue un rôle important dans l'augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation, en particulier ceux codant pour les cytokines et les COX-2 (cyclo-oxygénase 2, permettant la formation des prostaglandines) (Suzuki, 2013; Grossberg, 2010; Berg, 2013).

Ces cytokines sont responsables de la réponse des protéines de la phase aiguë (RPPA) et des modifications métaboliques. Il a été observé que le TNF- α et l'IL-6 sont impliqués dans l'insulinorésistance, souvent retrouvée chez les patients atteints d'un cancer (Donohoe, 2011).

1.2.2. Le stress oxydant

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des espèces dérivées du métabolisme normal de l'oxygène, produits majoritairement au niveau des mitochondries. Ils sont régulés par différents antioxydants dont certains proviennent de l'alimentation (vitamines C et E, sélénium, flavonoïdes, etc.). Cependant, même chez l'individu sain, une production excessive de ces ROS peut survenir suite à des facteurs extérieurs comme la pollution, une exposition à des produits chimiques ou à des radiations, pouvant conduire à un déséquilibre à l'origine du stress oxydant, dont les effets sont délétères sur l'organisme. Les radicaux les plus dévastateurs sont l'anion superoxyde ($\cdot\text{O}_2^-$), l'hydroxyle ($\cdot\text{OH}$) et le perhydroxyle ($\cdot\text{O}_2\text{H}$) (Murray, 2013).

Il a été observé que l'administration d'antioxydants chez un patient cachectique atteint d'un cancer améliorait les symptômes comme l'anorexie, la perte de poids, l'inflammation systémique, la fatigue, suggérant le rôle des ROS dans la survenue de la cachexie (Mantovani, 2004). La production excessive de cytokines pro-inflammatoires entraîne l'augmentation de la production de ROS, qui ne peut être compensée par l'action des antioxydants, eux-mêmes diminués par la faiblesse des apports alimentaires (Mantovani, 2004). Ces ROS entraînent des dégradations de l'ADN, des membranes cellulaires, des enzymes et des coenzymes (Maccio, 2012; Murray, 2013). Ainsi, le stress oxydant entretient l'inflammation chronique et la dégradation des tissus observées chez le patient atteint d'un cancer (Mantovani, 2004).

1.2.3. Facteurs tumoraux

a) *Le Lipid Mobilisation Factor (LMF)*

Le LMF, facteur tumoral cachectique, est une glycoprotéine sécrétée par les tumeurs. Il a été mis en évidence dans l'urine des patients cachectiques. Il stimule la lipolyse du tissu adipeux chez l'hôte en stimulant la lipase hormono-sensible, via la voie de l'AMP-cyclique (adénosine monophosphate cyclique) (Donohoe, 2011). Il induit une perte de masse grasse, mais pas de masse musculaire. Il provoque une augmentation de la dépense énergétique par augmentation de l'expression des protéines découplantes (UCP) au niveau des mitochondries, impliquées dans la thermogénèse au niveau du tissu brun adipeux (Laviano, 2006).

b) *Le Proteolysing-Inducing Factor (PIF)*

Le PIF est une glycoprotéine exprimée par les cellules tumorales et qui participe à la survenue de la cachexie. Il est sécrété dans les urines des patients ayant un cancer, et est associé à une

perte de poids (Donohoe, 2011). Il a été observé chez la souris que le PIF entraîne une perte de poids sans diminuer l'appétit, en stimulant la protéolyse (Cabal-Manzano, 2001). Dans les hépatocytes, il active les facteurs de transcription protéiques NF- κ B et STAT3 (signal transducers and activators of transcription 3), qui stimulent la production des cytokines IL-6 et IL-8, et de CRP (Watchorn, 2001). L'activation de NF- κ B par le PIF et le TNF- α provoque également un blocage des processus d'autophagie chez la cellule cancéreuse (Trocoli, 2011). Le PIF induit une fonte musculaire par l'intermédiaire de l'activation du système ubiquitine-protéasome (Watchorn, 2001).

1.2.4. Réponse des protéines de la phase aiguë (RPPA)

Les protéines de la phase aiguë (PPA) sont des protéines synthétisées par le foie, dont les concentrations plasmatiques augmentent ou diminuent en réponse à une inflammation. La RPPA est associée à un hyper métabolisme avec augmentation de la dépense énergétique (Donohoe, 2011).

Les protéines dont les concentrations sont augmentées sont la CRP et le fibrinogène en particulier (Aoyagi, 2015). L'albumine est une PPA « négative », elle diminue en réaction à une inflammation. Pour mesurer la RPPA, un score de Glasgow modifié a été créé (cf. Tableau XII). Il combine les concentrations de CRP et d'albumine, et donne un score qui permet de prédire la survie (Donohoe, 2011). Un score élevé est associé à une diminution de la survie globale (Proctor, 2011).

Tableau XII : Score de Glasgow modifié (Donohoe, 2011)

Biochemical measure	Score
C-reactive protein \leq 10 mg/L + Albumin \geq 35 g/L	0
C-reactive protein \leq 10 mg/L + Albumin $<$ 35 g/L	0
C-reactive protein $>$ 10 mg/L	1
C-reactive protein $>$ 10 mg/L + Albumin $<$ 35 g/L	2

1.2.5. Facteurs neuroendocriniens

La présence d'une tumeur entraîne également une modification de l'action de différents facteurs neuroendocriniens.

L'insuline est une hormone anabolique dont le rôle dans l'organisme est multiple. L'insulinorésistance, diminution significative de la sensibilité à l'insuline, est fréquemment observée chez les patients porteurs d'une tumeur. Elle est mesurée par un test de tolérance au

glucose, qui évalue la capacité de l'insuline à réguler le taux de glucose dans le sang après injection d'une quantité standard de glucose (Honors, 2012). La diminution de la sensibilité à l'insuline est induite par les cytokines et facteurs tumoraux et aura diverses conséquences sur la régulation des métabolismes glucidiques, protéiques et lipidiques (Donohoe, 2011).

Il a été observé que de nombreuses tumeurs relarguent la PTHrP (parathyroid hormone-related protein), une hormone de la famille des hormones parathyroïdiennes. Elle a un rôle important dans l'expression de gènes impliqués dans la thermogénèse du tissu adipeux, en transformant le tissu adipeux blanc en brun. Elle pourrait également être impliquée dans la fonte musculaire (Kir, 2014).

La présence des cytokines et facteurs tumoraux a un impact sur la synthèse de facteurs anabolisants et la réponse à ces facteurs. Il a été observé une diminution de l'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) chez des patients atteints d'un cancer (Suzuki, 2013).

Il est supposé que l'interaction entre tous ces facteurs est nécessaire à la survenue de la cachexie chez les patients porteurs d'une tumeur. Plusieurs études réalisées sur ces facteurs individuellement ont montré qu'ils conduisaient à un état cachectique, mais l'inhibition de chacun d'entre eux isolément n'entraînait pas pour autant la réversibilité du syndrome (Aoyagi, 2015).

2. Mécanismes de survenue de la cachexie

La cachexie cancéreuse est la conséquence d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Les dépenses sont augmentées à cause de la tumeur, et les apports diminués. Plusieurs facteurs souvent impliqués expliquent la survenue de ce déséquilibre (Donohoe, 2011; Couraud, 2016):

- Les facteurs digestifs : nausées, vomissements, dégoût, obstacle physique, mucite, constipation, satiété précoce, diminution de la faim, etc.
- Les facteurs humoraux :
 - Cytokines : TNF- α , IFN- γ , interleukines (IL-1 et IL-6) ;
 - Neuropeptides : neuropeptide Y (NPY), sérotonine, mélanocortine ;
 - Hormones : leptine, insuline, glucagon.
- Les facteurs tumoraux : PIF et LMF.
- Les traitements anti-cancéreux : chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie ont des effets indésirables ayant des conséquences sur l'état général du patient et sur la prise alimentaire.
- Les caractéristiques de la tumeur : certaines tumeurs sont plus à risque de cachexie, comme les cancers du poumon, du pancréas, de la prostate, de l'estomac et du côlon (Del Ferraro, 2012).

La présence de ces facteurs agissant dans le même sens a pour conséquence la survenue d'une anorexie, une modification des métabolismes protéique, glucidique et lipidique, une augmentation des dépenses énergétiques au repos, ainsi qu'une sarcopénie.

2.1. Dysrégulation de l'appétit

L'anorexie correspond à la perte de l'appétit. Elle est souvent due à des troubles accompagnant la prise alimentaire et peut être causée par différents facteurs (Tuca, 2013) :

- Stress causé par le cancer : dépression pouvant causer une diminution de l'appétit ;
- Effets secondaires des chimiothérapies entraînant des troubles gustatifs et olfactifs : altération du goût, de l'odorat, des sécrétions salivaires, satiété précoce, nausées, vomissements, troubles du transit, douleurs ;
- Obstacle physique créé par la tumeur ;
- Facteurs métaboliques (hormones, neuropeptides, protéines inflammatoires...).

La diminution des ingesta est une des causes première de la perte de poids. Une modification du contrôle des voies hypothalamiques de l'appétit et une augmentation de l'activité sérotoninergique au niveau hypothalamique sont mis en cause dans la survenue de l'anorexie

2.1.1. Modifications du contrôle des voies hypothalamiques de l'appétit

a) Rappels en conditions normales

L'hypothalamus est le lieu de la régulation de l'appétit.

➤ Structure de l'hypothalamus

Il est composé de 5 noyaux : arqué, paraventriculaire, ventro-médian, dorso-médian et l'aire hypothalamique. Les noyaux arqué, paraventriculaire et l'aire hypothalamique sont particulièrement impliqués dans cette régulation (Suzuki, 2010) (Figure 5) :

- Le noyau arqué exprime deux neurones clés dans la régulation du comportement alimentaire, qui sécrètent différents neurotransmetteurs ayant des actions opposées sur la prise alimentaire :

- Le neurone exprimant les neuropeptides NPY (neuropeptide Y) et AgRP (agouti-gene related peptide) ;
- Le neurone POMC/CART (proopiomélanocortine / cocain and amphetamine related transcript), exprimant le neuropeptide α -MSH (alpha-melanocyte stimulating hormone).

- Le noyau paraventriculaire reçoit les signaux envoyés par les neurones du noyau arqué et module la prise alimentaire ou non. Il contient le récepteur MC4-R (melanocortin-4 receptor) et la CRH (corticotropin-releasing hormone) qui modulent la voie anorexigène (qui inhibe la faim).

- L'aire hypothalamique est connue comme étant le centre de la faim, et contient des hormones orexigènes (qui stimulent la faim), MCH (melanin-concentrating hormone) et orexine (Grossberg, 2010).

➤ Les hormones régulant l'appétit

Après un repas, un certain nombre d'hormones circulantes et de facteurs métaboliques sont transportés dans le SNC (système nerveux central). Elles sont sécrétées en fonction de l'apport alimentaire et envoient au noyau arqué un message permettant de réguler la prise alimentaire (cf. Figure 5) :

– Facteurs anorexigènes

- La leptine est une hormone digestive produite par les adipocytes et qui est régulée par le volume du tissu adipeux. La leptine active le neurone POMC/CART et inhibe le neurone NPY/AgRP dans le noyau arqué. L'augmentation du taux de leptine entraîne la satiété et la diminution de la prise alimentaire suite à la stimulation hypothalamique (Suzuki, 2010).
- L' α -MSH est synthétisée dans les neurones POMC et exerce un rôle anorexigène en se fixant sur les récepteurs MC3-R présents dans les neurones POMC, et sur les récepteurs MC4-R dans le noyau paraventriculaire (Grossberg, 2010).
- L'insuline est fabriquée par les cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas. Elle est sécrétée et passe la BHE (barrière hémato-encéphalique). Elle aurait un rôle anorexigène par le biais d'une modification de la disponibilité des facteurs anorexigènes ou orexigènes dans l'hypothalamus (Gerozissis, 2001).

– Facteurs orexigènes

- La ghréline est un peptide produit par les cellules de l'estomac et du duodénum, et qui induit la faim. Il a été observé que les taux de ghréline augmentent avant la prise alimentaire et diminuent rapidement après. La ghréline possède des récepteurs au niveau des noyaux arqués. La stimulation du neurone NPY/AgRP par la ghréline entraîne l'activation de la voie orexigénique et la stimulation de l'appétit ce qui provoque une prise alimentaire (Suzuki, 2013).
- Le neuropeptide NPY est libéré lors de l'augmentation du taux de ghréline et exerce son effet orexigène sur l'aire hypothalamique (Suzuki, 2013).
- Le neuropeptide AgRP se projette sur les récepteurs MC4-R, exerçant son effet orexigène par une action d'agoniste inverse sur le récepteur (Grossberg, 2010).

Le noyau arqué reçoit des informations de la périphérie via la leptine ou la ghréline et intègre ces messages pour moduler la prise alimentaire via un second ordre au noyau paraventriculaire. La voie orexigène est contrôlée par la ghréline, qui a pour messenger initial le NPY et pour messenger final la MCH. Quant à la voie anorexigène, elle est contrôlée par la leptine qui a pour messenger initial la CRH, et pour messenger final la neurotensine (cf. Figure 5). Ces deux voies sont coordonnées, l'activation de l'une inhibe l'autre (Raynard, 2016).

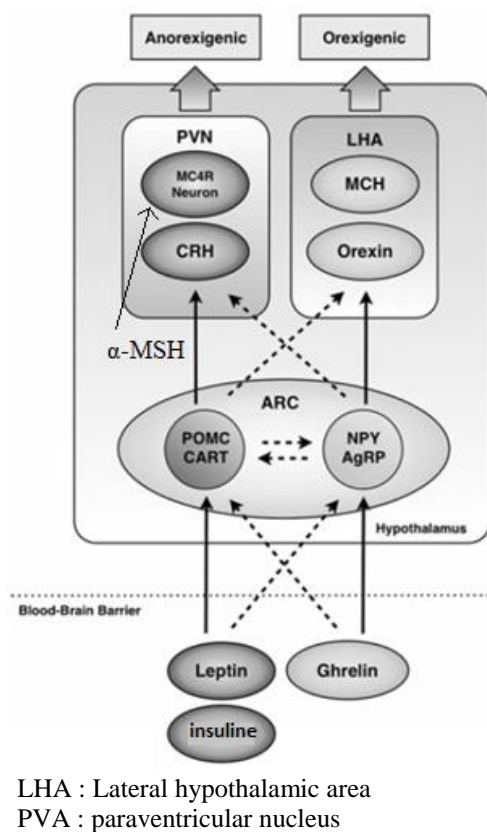


Figure 5 : Régulation de l'appétit chez l'individu sain (modifié de (Suzuki, 2013))

b) Chez le patient atteint d'un cancer

La tumeur modifie ce mécanisme de régulation de l'appétit. Les cytokines sont transportées par la circulation sanguine jusqu'au cerveau en traversant la BHE (Aoyagi, 2015). La présence de récepteurs à l'IL-1 et au TNF- α au niveau des noyaux arqué et paraventriculaire de l'hypothalamus permet à ces cytokines d'être des médiateurs de l'anorexie au niveau hypothalamique, via des interactions avec différents neuropeptides et hormones (Grossberg, 2010). L'IL-6 est également impliquée, car les récepteurs à l'IL-6 partagent des similitudes avec les récepteurs à la leptine (Hofbauer, 2006).

L'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α vont stimuler le neurone POMC/CART (et donc inhiber NPY/AgRP) en imitant l'action de la leptine (cf. Figure 6). La stimulation de POMC va provoquer la synthèse et la libération de l' α -MSH qui va aller se fixer sur son récepteur dans le noyau paraventriculaire et exercer un effet anorexigène (Grossberg, 2010). Chez les patients cachectiques, il a été observé que le taux d' α -MSH est augmenté, d'où la satiété précoce et la diminution des apports alimentaires (Tuca, 2013).

De plus, le TNF- α et l'IL-6 inhibent la stimulation par la ghréline et amplifient l'action de la leptine (cf. Figure 6). Il a été observé que le taux de ghréline circulant est augmenté chez les

patients cancéreux, associé à une « résistance à la ghréline » (Suzuki, 2013). De nombreuses études supposent que le système NPY est altéré dans la cachexie cancéreuse, expliquant la survenue d'une anorexie et d'une augmentation des dépenses énergétiques (Grossberg, 2010; Hofbauer, 2006).

L'administration d'anticorps anti-TNF- α , anti-IL-1 et anti-IL-6 a montré une amélioration de la prise alimentaire et une diminution de la perte de poids chez des rats porteurs d'une tumeur, mais pas de réversibilité totale de la maladie, ce qui indique que d'autres facteurs sont en jeu pour expliquer ce syndrome (Suzuki, 2013).

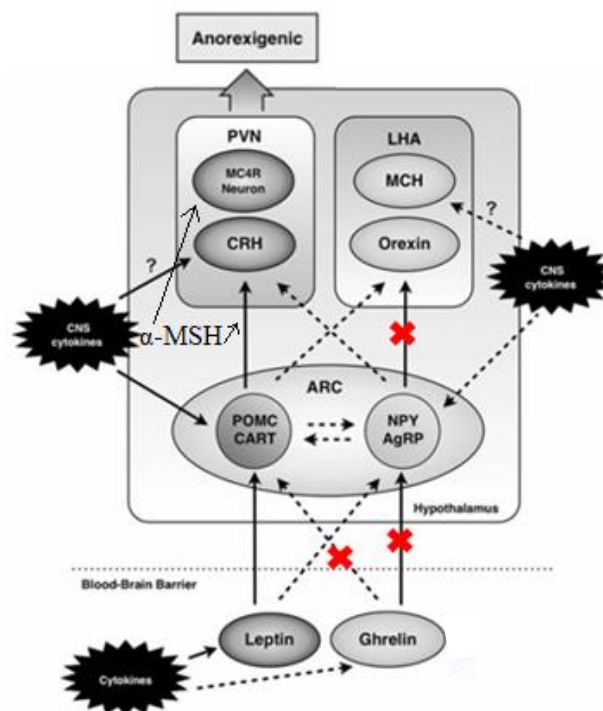


Figure 6 : Induction de l'anorexie chez le patient cachectique (modifié de (Suzuki, 2013))

2.1.2. Augmentation du taux de sérotonine au niveau hypothalamique

a) Rappels en conditions normales

A la suite d'une prise alimentaire, le tryptophane ingéré passe au travers de la BHE. Il est alors transformé en sérotonine dans le cerveau (Inui, 1999). La libération de sérotonine augmente dans l'hypothalamus à la suite d'une prise alimentaire. Il a été montré que la sérotonine est une molécule partiellement anorexigène : elle agit en se fixant sur ses récepteurs 5HT-1A et 1B, et 5HT-2C présents au niveau des neurones POMC hypothalamiques. Cela entraîne l'activation de POMC, et donc l'inhibition du neurone NPY/AgRP, provoquant la satiété (Hofbauer, 2006). Lors de la diminution des ingesta, les

concentrations de tryptophane circulant diminuent et donc celles de sérotonine, induisant un arrêt de la stimulation de POMC et donc de l'effet anorexigène, relançant une éventuelle prise alimentaire (Hofbauer, 2006; Inui, 1999).

b) Chez le patient atteint de cancer

La sérotonine joue également un rôle dans le développement de l'anorexie cancéreuse. Il a été observé chez le patient atteint de cancer une augmentation du taux de tryptophane circulant dans le plasma et le cerveau (Rossi Fanelli, 1986). Une autre expérience réalisée sur un modèle animal a montré que l'injection de l'IL-1, dont l'implication dans l'anorexie cancéreuse au niveau du contrôle hypothalamique de l'appétit est connue, augmente les concentrations de tryptophane circulant (Laviano, 1999). La présence d'IL-1 libérée en réponse à l'inflammation causée par la tumeur entraîne donc l'augmentation du taux de tryptophane, corrélée à l'augmentation de l'activité sérotoninergique au niveau de l'hypothalamus, ce qui conduit à une satiété précoce et donc à une diminution des apports due à l'inhibition du signal du NPY par la sérotonine (Inui, 1999; Aoyagi, 2015).

L'anorexie est une composante essentielle du syndrome cachectique. Cependant, la cachexie résulte de mécanismes complexes que la dénutrition seule ne peut expliquer entièrement.

2.2. Modifications métaboliques

Au cours du cancer, de nombreuses modifications métaboliques ont été observées conduisant à l'aggravation de l'état du patient. Ces altérations concernent le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides, via la libération de différents facteurs pro-inflammatoires ou tumoraux. La Figure 7 résume les différentes interactions entre la tumeur et l'hôte, avec la modification du métabolisme des glucides (augmentation de la néoglucogenèse) au niveau des cellules cancéreuses, des lipides (augmentation de la lipolyse et diminution de la lipogenèse) et des protéines (augmentation de la protéolyse et diminution de la protéogenèse) au niveau de la masse musculaire et graisseuse (Hébrant, 2014).

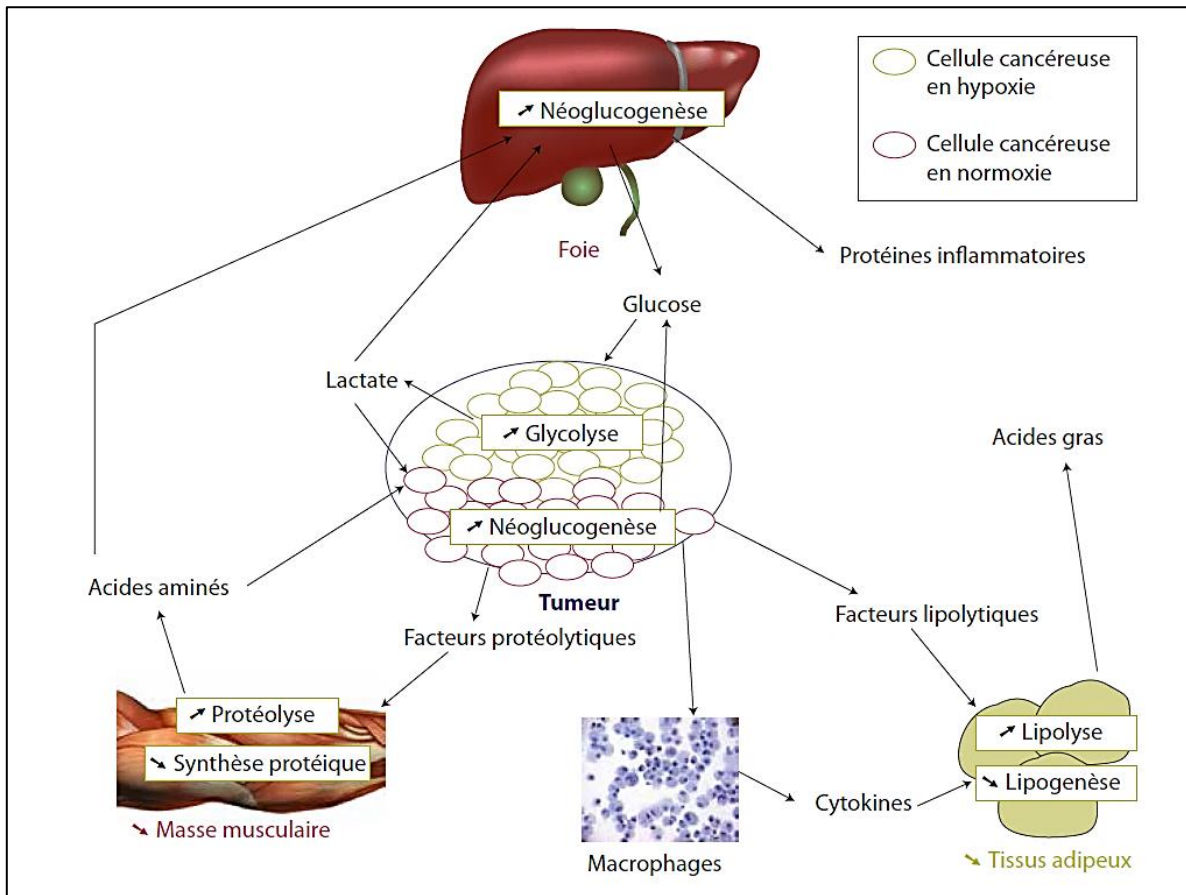


Figure 7 : Modification du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines (Hébrant, 2014)

2.2.1. Métabolisme glucidique

La dénutrition du patient conduisant à la cachexie peut résulter de la modification du métabolisme des glucides.

a) Métabolisme en conditions normales

Chez l'individu sain, la source principale d'énergie mobilisable rapidement est le glycogène musculaire et hépatique, synthétisé à partir du glucose alimentaire.

Après un repas, le glucose provenant des glucides alimentaires se trouve dans l'intestin. Le métabolisme est alors orienté soit vers la synthèse de constituants de réserve de glucose sous forme de glycogène (glycogénogénèse), soit vers la production d'énergie (glycolyse), soit vers la production d'acides gras (néolipogénèse) (Murray, 2013).

➤ La glycogénogénèse

La glycogénogénèse, mécanisme hypoglycémiant, permet la synthèse du glycogène à partir du glucose et se réalise au niveau des muscles et du foie par une enzyme appelée la

glycogène-synthase. Elle permet d'éviter l'accumulation de glucose dans le sang après la digestion (hyperglycémie). Le glucose en excès est transformé en glucose-6-phosphate puis en glycogène après différentes réactions (Murray, 2013). La glycogénogenèse est stimulée par l'insuline, sécrétée par les cellules β des îlots pancréatiques, qui diminue la glycémie après un repas en favorisant la captation du glucose par les tissus (Murray, 2013; Berg, 2013)

➤ **La glycogénolyse**

La glycogénolyse n'est pas tout à fait la réaction inverse de la glycogénogenèse. C'est une réaction hyperglycémiant stimulée par le glucagon (hormone du jeûne), qui agit particulièrement au niveau du foie. Les catécholamines (adrénaline) ont le même effet au niveau des muscles (Murray, 2013; Berg, 2013).

Cette réaction permet la synthèse de glucose-6-phosphate à partir du glycogène par l'activation de la glycogène phosphorylase. Le glucose-6-phosphate est d'abord hydrolysé dans le foie en glucose par la glucose-6-phosphatase et le glucose est libéré dans la circulation sanguine, pour être utilisé prioritairement par le cerveau et les érythrocytes. Les muscles ne peuvent pas libérer du glucose dans le sang à partir du glycogène musculaire car ils ne possèdent pas la glucose-6-phosphatase. Ainsi, le glycogène musculaire est une source de glucose-6-phosphate qui sera utilisé pour la fourniture énergétique du muscle lui-même (Murray, 2013).

La glycogénolyse et la glycogénogenèse sont des voies métaboliques opposées et coordonnées de façon réciproque par l'insuline et le glucagon ou l'adrénaline via la voie de messagerie AMP-cyclique (AMPC) dépendante. L'augmentation d'AMPC va provoquer la phosphorylation de la glycogène phosphorylase qui sera activée tandis que la glycogène synthase deviendra inactive (Murray, 2013).

➤ **La glycolyse**

La glycolyse est la dégradation phosphorylative du glucose en pyruvate (également appelée voie d'Embden-Meyerhof). Elle constitue la voie principale d'utilisation du glucose et est un préalable indispensable à son catabolisme complet. Elle a lieu dans le cytosol de toutes les cellules. Elle aboutit au pyruvate. Selon la disponibilité en oxygène et la présence de mitochondries, la poursuite de la dégradation se fera de 2 manières :

- Si l'oxygène est en quantité suffisante, le pyruvate entrera dans la mitochondrie pour être transformé en acétyl-CoA, qui entrera dans le cycle de Krebs et fera parallèlement fonctionner

la chaîne respiratoire permettant ainsi le catabolisme complet du glucose et la formation de nombreux ATP par phosphorylation oxydative (Berg, 2013; Murray, 2013).

- Si l'oxygène est insuffisant, ou si comme dans les érythrocytes, il n'y a pas de mitochondries, le pyruvate sera transformé dans le cytosol par fermentation en lactate sous l'effet de la lactate déshydrogénase (LDH), produisant très peu d'énergie. Le lactate formé sera ensuite envoyé vers le foie via la circulation sanguine pour subir la néoglucogenèse (Murray, 2013).

➤ La néoglucogenèse

La néoglucogenèse est la synthèse *de novo* de glucose à partir de précurseurs non glucidiques, lorsque le glucose vient à manquer. Réalisée dans le cytosol, elle se réalise principalement au niveau du foie mais peut également avoir lieu au niveau du rein. Cette réaction est énergétiquement coûteuse en termes d'ATP. Elle utilise une grande partie des enzymes de la glycolyse. Les précurseurs sont principalement les acides aminés glucoformateurs (alanine, glutamine, etc), issus de la protéolyse musculaire, le lactate issu de la fermentation du glucose et le glycérol provenant de l'hydrolyse des triglycérides (Murray, 2013).

Glycolyse et néoglucogenèse sont régulées réciproquement, l'activation de l'une tend à inactiver l'autre voie. L'équilibre entre ces deux voies est sensible à la concentration sanguine en glucose (Berg, 2013).

b) Chez le patient atteint d'un cancer

La tumeur a besoin de beaucoup de glucose pour survivre et se développer rapidement. La voie métabolique glycolytique sera principalement utilisée. Les cellules cancéreuses adoptent un métabolisme majoritairement anaérobie, ce qui veut dire qu'elles n'ont pas besoin d'un milieu riche en oxygène pour se développer (Malthièry, 2006). La fermentation lactique aboutira à la conversion du pyruvate en lactate par la LDH, il s'agit de l'effet Warburg. De plus, le lactate sécrété contribue à l'acidification extracellulaire locale nécessaire à la survie des cellules cancéreuses (Razungles, 2013).

Ensuite, le lactate rejoint le foie par voie sanguine et servira par néoglucogenèse à synthétiser du glucose pour répondre aux besoins accrus de la tumeur. Ce cycle glucose-lactate, appelé cycle futile des Cori, n'est pas rentable énergétiquement mais permet aux cellules cancéreuses d'assurer leur propre fourniture en glucose (cf. Figure 8).

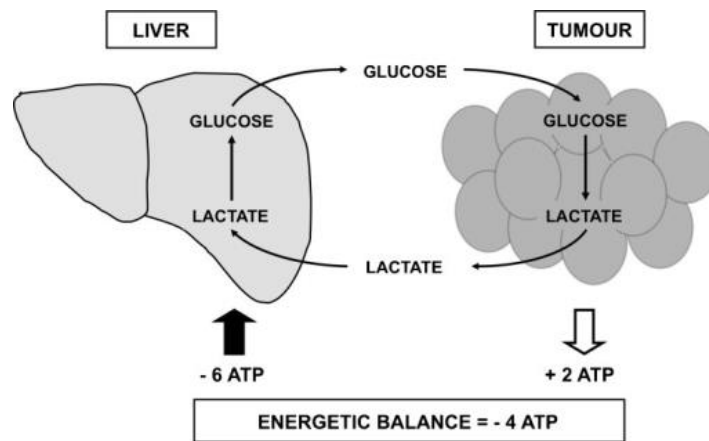


Figure 8 : Cycle des Cori activé en présence d'une tumeur (Argilés, 2014b)

De même, les acides aminés libérés lors de la protéolyse musculaire ainsi que le glycérol libéré lors de la lipolyse rejoindront la néoglucogénèse hépatique ainsi fortement augmentée (Hébrant, 2014). En plus de cette néoglucogénèse hépatique, il existerait une coopération entre les cellules cancéreuses en hypoxie et celles en normoxie, pour recycler le lactate produit en hypoxie en glucose par néoglucogénèse en normoxie et ainsi fournir du glucose aux cellules hypoxiques (Icar, 2014).

L'insulinorésistance est souvent présente lors du cancer. Cela entraîne une diminution de la captation du glucose par les cellules, avec pour conséquence une augmentation de la glycémie et une diminution de la synthèse de glycogène et donc des réserves énergétiques. On parle alors de « diabète tumoral » (Honors, 2012).

Ces changements permettent d'expliquer la survie et le développement des cellules tumorales et donc la libération de facteurs inflammatoires et tumoraux participants à la survenue de la cachexie.

2.2.2. Métabolisme lipidique

a) Métabolisme en conditions normales

Le tissu adipeux est un organe de stockage des triglycérides (TG) et donc de mise en réserve de l'énergie. Le métabolisme des lipides est régulé selon l'état alimentaire du patient (Berg, 2013).

➤ **Digestion des lipides alimentaires**

Après un repas, les lipides de l'alimentation sont principalement constitués de TG. Les TG sont hydrolysés en monoacylglycérol et en acides gras (AG) au niveau de l'intestin. Les AG sont absorbés par les entérocytes de la muqueuse intestinale et sont réestérifiés en TG qui seront intégrés dans des lipoprotéines appelées chylomicrons. Celles-ci seront sécrétées dans la lymphe puis le sang. Les chylomicrons circulants vont subir l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme plasmatique fixée sur la paroi de l'endothélium vasculaire qui a pour rôle d'hydrolyser les TG afin de libérer les AG. Ceux-ci seront captés par les tissus demandeurs dont le tissu adipeux (mise en réserve) ou musculaire (oxydation pour fournir de l'énergie) (Murray, 2013).

➤ **Lipogenèse**

Elle est stimulée par l'insuline et permet la synthèse des AG et leur stockage sous forme de TG suite à l'apport de nutriments en post-prandial. Celle-ci a lieu en particulier dans le foie et le tissu adipeux. Elle peut s'effectuer de deux façons : soit à partir des AG circulants apportés par les chylomicrons (tissu adipeux) ou résidus de chylomicrons (foie), soit par une synthèse *de novo* dans le cytosol à partir de précurseurs tels que glucose, pyruvate, lactate et acétyl-CoA (Berg, 2013).

➤ **Lipolyse**

Les TG du tissu adipeux sont hydrolysés lorsque les besoins énergétiques de l'organisme ne sont plus satisfaits par l'alimentation (inter-prandial). La réaction débute par l'hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux par une triglycéride lipase hormono-sensible (stimulée par l'adrénaline et le glucagon), ce qui va entraîner la libération d'acides gras non estérifiés (AGNE) dans la circulation sanguine, et du glycérol. Le glycérol libéré dans le sang sera récupéré par le foie puis utilisé pour la néoglucogenèse. Les AGNE seront captés par les tissus métaboliquement actifs comme les muscles. Une fois dans le cytosol, ils seront activés puis transportés vers la matrice mitochondriale grâce à la navette carnitine. Ils seront ensuite dégradés par β -oxydation pour fournir des acétyl-CoA qui rejoindront le cycle de Krebs qui fonctionne avec la chaîne respiratoire pour être oxydés et fournir de l'ATP. Dans certaines conditions (lipolyse accélérée), des acétyl-CoA n'entrent pas dans le cycle de Krebs et sont déviés vers la synthèse de corps cétoniques. Ces derniers deviennent alors des carburants importants pour les tissus extra-hépatiques (Berg, 2013; Murray, 2013).

b) Chez le patient atteint d'un cancer

La production par les cellules tumorales du LMF ainsi que l'action des cytokines et du $\text{TNF-}\alpha$ (Inui, 2002) entraînent la fonte du tissu adipeux et donc une perte de masse grasse (Suzuki, 2013) (cf. Figure 9). La lipolyse est déclenchée par l'activation de la lipase hormono-sensible via la voie de transduction du signal AMPc-dépendante. Cela provoque une augmentation des AGNE et du glycérol circulant qui sera utilisé comme source de glucose pour les cellules cancéreuses après néoglucogenèse hépatique (Hébrant, 2014). Il a été observé dans cette situation une diminution du pouvoir anti-lipolytique de l'insuline due à l'insulinorésistance (Raynard, 2016).

Le $\text{TNF-}\alpha$ inhibe la LPL, ce qui induit une diminution de la captation des AG par les adipocytes, et donc une diminution de la lipogenèse *de novo* (Hébrant, 2014). Cette diminution peut également être due à l'action des cytokines qui réduisent l'estérification du glycérol par les AG (Raynard, 2016).

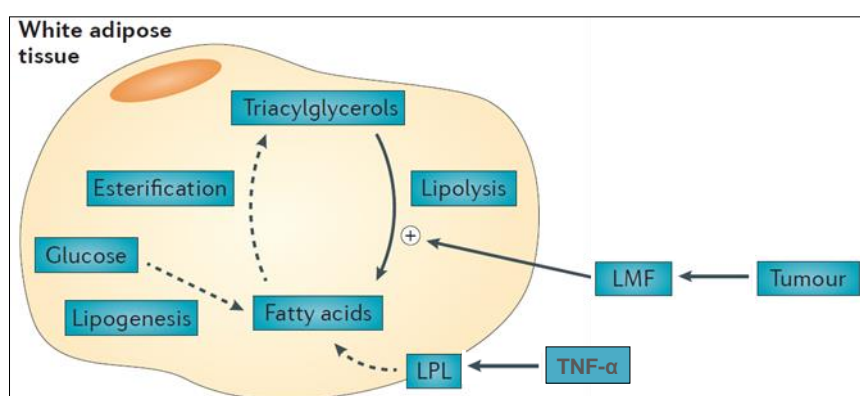


Figure 9 : Métabolisme lipidique au niveau du tissu adipeux dans le cadre du cancer (modifié de (Argilés, 2014a))

2.2.3. Métabolisme protéique

a) Métabolisme en conditions normales

La synthèse protéique et la protéolyse (dégradation protéique) permettent le renouvellement protéique quotidien. L'équilibre entre protéosynthèse et protéolyse est indispensable pour la conservation de la masse musculaire chez l'adulte (Berg, 2013).

➤ Synthèse protéique

La synthèse protéique permet la formation de protéines à partir d'acides aminés (AA). Elle commence par l'entrée dans les cellules des AA apportés par la circulation sanguine. L'ADN

présent dans le noyau des cellules contient les informations pour fabriquer les protéines au niveau du cytoplasme. Les protéines synthétisées peuvent soit rester dans la cellule et être affectées à différents compartiments (mitochondries, membrane, RE, etc), soit être sécrétées dans le milieu environnant la cellule (Murray, 2013; Berg, 2013).

➤ **Protéolyse**

Les protéines alimentaires sont une source d'AA essentiels, et sont digérées afin de libérer les AA. Les protéines tissulaires sont une autre source d'AA (Berg, 2013).

La digestion des protéines alimentaires se fait par des enzymes protéolytiques ou protéases (ou hydrolases) au niveau de l'estomac et de l'intestin qui vont dégrader les protéines en leurs acides aminés et les libérer dans le sang pour être absorbés par différents tissus. Par ailleurs, il y a un renouvellement des protéines tissulaires selon leur demi-vie ou lorsque celles-ci sont endommagées (Berg, 2013).

Dans ce cas, les enzymes qui les dégradent sont réparties en trois systèmes principaux :

- Le système lysosomal qui comprend les cathepsines, enzymes qui dégradent les protéines incorporées par endocytose dans les vésicules lysosomales.
- Le système des caspases, protéases cytoplasmiques, impliquées dans le processus d'apoptose.
- Le système ubiquitine-protéasome : le protéasome est un complexe enzymatique constitué de plusieurs activités protéolytiques. La dégradation des protéines nécessite que la protéine soit marquée par l'ubiquitine, petit peptide reconnu par le protéasome, ce qui entraînera la dégradation de la protéine (Berg, 2013; Murray, 2013).

Les AA libérés sont soit réutilisés pour une synthèse protéique *de novo*, soit ils sont en excès et ne sont pas immédiatement incorporés dans la synthèse protéique et sont donc complètement dégradés comme source d'énergie (Murray, 2013).

➤ **Régulation du métabolisme protéique**

La protéolyse et la protéosynthèse sont régulées par les conditions nutritionnelles et par les hormones :

- L'insuline est une hormone anabolisante qui favorise l'entrée des acides aminés dans les tissus. Elle augmente la synthèse protéique en stimulant la transcription de l'ADN et la

traduction des ARN messagers au niveau des ribosomes. Son action s'oppose à la protéolyse musculaire (Honors, 2012)

- L'IGF-1 est stimulé par l'hormone de croissance et possède un rôle anabolisant via la voie PI3K/Akt (phosphoinositide 3 kinase/protéine kinase B), lorsqu'il se fixe sur son récepteur au niveau de la membrane cellulaire, tout en s'opposant à la dégradation protéique (Raynard, 2016).

- La présence d'acides aminés circulants en période post prandiale constitue un effecteur majeur de la stimulation de la synthèse protéique.

Après un repas, le métabolisme est orienté vers la synthèse protéique. La protéolyse est dominante lorsque les apports nutritionnels deviennent insuffisants, entraînant un bilan protéique négatif (Inui, 2002).

b) Chez le patient atteint d'un cancer

Au cours de la cachexie, le renouvellement des protéines est augmenté suite à un déséquilibre entre synthèse et dégradation (Inui, 2002). Les besoins énergétiques augmentés du patient nécessitent d'accroître les sources d'énergie. Dans ce cas, les protéines musculaires peuvent en partie être dégradées à des fins énergétiques (Maccio, 2012), entraînant une diminution de la masse musculaire tout en préservant la masse viscérale. Des facteurs tumoraux comme le PIF et les cytokines participent à ce mécanisme (Suzuki, 2013).

Le TNF- α et le PIF activent les voies conduisant à la protéolyse musculaire, notamment via l'activation du facteur de régulation de la transcription NF- κ B et de la voie p38/JAK (Janus kinase) (Argilés, 2014a). L'activation de ces voies augmente l'activité du complexe ubiquitine-protéasome et des caspases (Figure 10) (Inui, 2002). Le muscle n'est plus épargné, et est alors dégradé pour les besoins des cellules. La protéolyse libère des acides aminés, dont l'alanine, principal acide aminé glucoformateur utilisé (Argilés, 2014a).

Parallèlement, la synthèse protéique musculaire est ralentie par diminution de l'IGF-1 et par l'insulinorésistance. La dégradation protéique n'étant plus contrebalancée, la diminution de la masse musculaire est accentuée, conduisant à la sarcopénie (Honors, 2012). Paradoxalement, la synthèse protéique est augmentée au niveau du foie pour produire les protéines inflammatoires telles que la CRP ou le fibrinogène, ce qui aura pour effet d'intensifier la demande en acides aminés musculaires (Del Fabbro, 2016).

c) La sarcopénie

La sarcopénie fait partie des symptômes importants qui définissent le syndrome de cachexie, et constitue un facteur de gravité (Muscaritoli, 2010). Les facteurs de survenue de la sarcopénie impliquent de nombreuses voies de signalisation (cf. Figure 10) et sont multiples.

- L'âge : physiologiquement, l'âge avancé est associé à une diminution de la masse musculaire. De plus, le muscle âgé est moins sensible aux facteurs anabolisants, dont les taux sont diminués dans la circulation, comme la testostérone (Fearon, 2008). L'âge chez un patient atteint d'un cancer est un facteur de risque supplémentaire de devenir cachectique.
- La diminution de l'activité physique : l'activité physique a un rôle stimulant sur la synthèse des protéines musculaires. L'immobilisation entraîne la fonte musculaire voire la détérioration du muscle si elle est prolongée (Fearon, 2008).
- La présence des facteurs tumoraux et des cytokines qui entraînent l'augmentation de la protéolyse accentue la dégradation musculaire via l'activation de NF- κ B et de la voie p38/JAK (Suzuki, 2013).
- La myostatine et l'activine A sont des molécules appartenant à la famille des transforming growth factor- β (TGF- β). Elles sont régulièrement impliquées dans les maladies chroniques. Elles sont exprimées dans le muscle squelettique et connues pour avoir un effet négatif sur la régulation de la masse musculaire (Yoshida, 2015). En se fixant sur le récepteur à l'activine, la myostatine active la cascade PI3K/AKT au niveau de la cellule, conduisant à la diminution de la croissance musculaire (Elkina, 2011). Une augmentation de l'activité de la myostatine a été observée chez les patients cachectiques. Il a été montré que la myostatine interfère avec l'IGF-1 dans la régulation de la masse musculaire. Le taux d'IGF-1 est ainsi diminué, inhibé par la surexpression de la myostatine (Suzuki, 2013).
- Les ROS sont également impliqués comme second messagers dans l'activation de la voie NF- κ B, liée à l'activation de la protéolyse via le système ubiquitine-protéasome (Valko, 2005).
- Le phénomène de séquestration splanchnique est la rétention de certains acides aminés, principalement par le foie et les intestins. Les acides aminés utilisés pour la synthèse protéique musculaire, en particulier la leucine, sont par conséquent moins disponibles. Ce

phénomène est augmenté chez les sujets âgés de plus de 70 ans, et participe à la survenue de la sarcopénie (Jourdain, 2005).

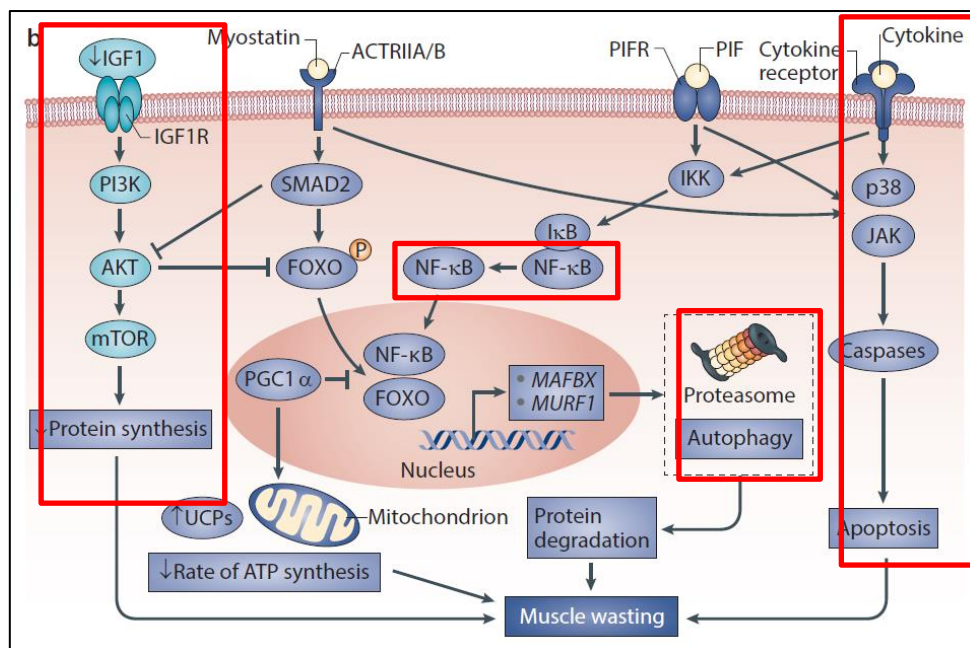


Figure 10 : Mécanismes conduisant à la sarcopénie (Del Fabbro, 2016)

2.3. Augmentation des dépenses énergétiques

2.3.1. En conditions physiologiques

La dépense énergétique totale (DET) est constituée de la dépense énergétique au repos (DER), de la dépense thermique (thermogenèse) des aliments (DTA) et de l'effet thermique de l'exercice (ETE). La DER correspond à « l'énergie dépensée au repos, à jeun et sans activité physique », c'est-à-dire l'énergie minimale nécessaire pour que l'organisme fonctionne. La DER représente près de 60 à 70 % de la DET, l'ETE représente environ 20% de la DET et la DTA est d'environ 5 à 10% pour les glucides, 20 à 30% pour les protéines, et moins de 5% pour les lipides (Jacotot, 2003).

Le tissu adipeux brun, présent en quantité modérée chez l'homme, est impliqué dans la thermogenèse sans frissons. Il entretient une dépense énergétique sous forme de chaleur. La chaleur est produite (à la place de l'ATP) par le biais de protéines de découplage telles que l'UCP1, présente en grande quantité dans les mitochondries des adipocytes bruns (Murray, 2013).

La dépense énergétique varie avec la masse, l'âge, le sexe, l'alimentation, la génétique et certaines situations comme la grossesse et l'allaitement (Jacotot, 2003).

2.3.2. Chez le patient atteint d'un cancer

L'augmentation de la DER lors de la maladie cancéreuse est fréquente et contribue très certainement à l'apparition et au développement de la cachexie. Elle est particulièrement rencontrée dans les cancers pulmonaire et pancréatique (Hébrant, 2014). Chez les patients cachectiques, bien que la DER soit augmentée, la diminution de l'exercice physique chez ces patients fait que la DET n'est pas trop affectée.

Les traitements anticancéreux peuvent causer une altération de la paroi intestinale, et par conséquent une malabsorption de nutriments. Cela entraîne une baisse des apports énergétiques, ainsi qu'une augmentation de l'inflammation systémique, fréquente dans la cachexie (Argilés, 2014b).

Une augmentation de l'activité des protéines découplantes (UCP) est observée chez les patients cachectiques, ayant pour effet d'augmenter les dépenses énergétiques liées à la thermogénèse. La surexpression des protéines UCP 1, 2 et 3 pourrait être due à l'activation par le TNF- α d'un facteur transcriptionnel, le PGC1 α (peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α) (Raynard, 2016). De même, une augmentation de l'activité des pompes calciques SERCA (sarcoendoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase) observée chez les patients cachectiques pourrait participer au phénomène de thermogénèse non frissonnante (Argilés, 2014b). Les cytokines, la PTHrP et autres molécules relarguées par les cellules tumorales entraînent la transformation partielle de tissu adipeux blanc en tissu adipeux brun (TAB), qui consomme plus d'énergie que les cellules adipeuses blanches (Kir, 2014). L'augmentation du TAB participe à l'augmentation de la dépense énergétique due à la thermogénèse (cf. Figure 11).

L'activité inflammatoire médiée par la tumeur, par les cytokines et par les protéines de l'inflammation provoque un hypermétabolisme chronique et joue un rôle important dans l'augmentation des dépenses énergétiques (Argilés, 2014b). De plus, l'activation des cycles des Cori entraîne une perte d'énergie, car il ne produit que 2 molécules d'ATP alors que 6 molécules sont nécessaires pour transformer le lactate en glucose (Hébrant, 2014).

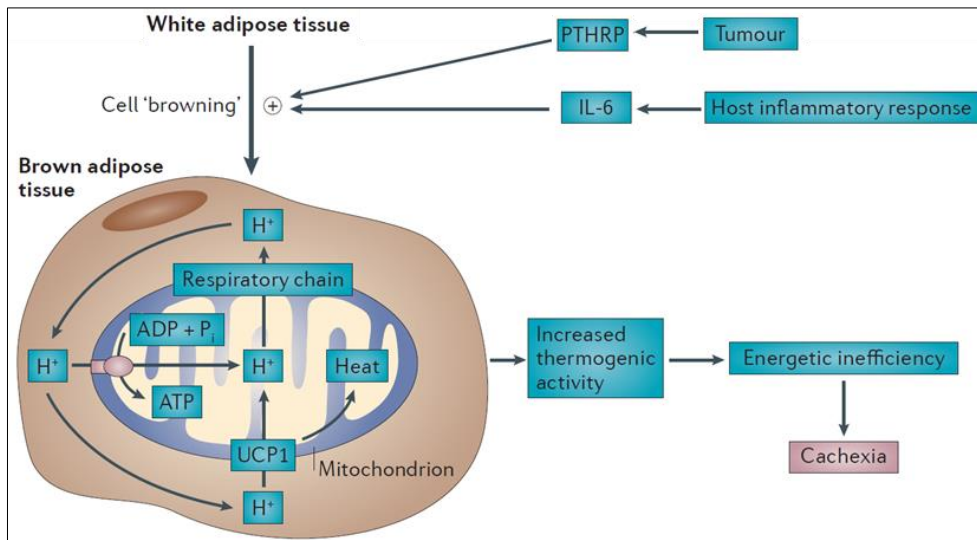


Figure 11 : Augmentation des dépenses énergétiques par le TAB (modifié) (Argilés, 2014a)

Synthèse : Les facteurs impliqués dans la survenue de la cachexie chez le patient porteur d'une tumeur sont complexes, multiples et interagissent fortement (cf. Figure 12). Les mécanismes présentés reflètent les connaissances actuelles du syndrome et ne sont pas exhaustifs. Il reste encore beaucoup de choses à découvrir concernant la survenue de ce syndrome dévastateur.

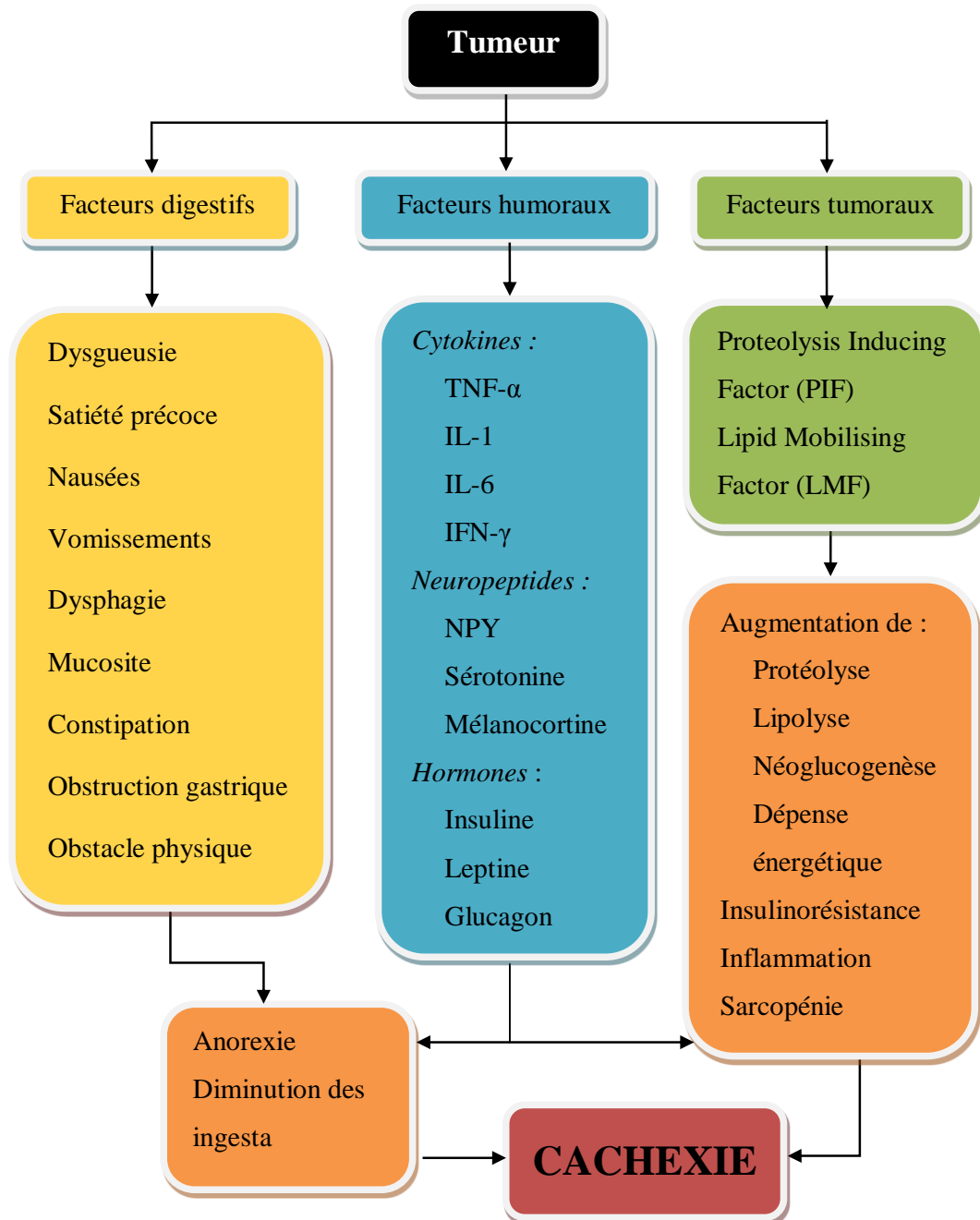


Figure 12 : Résumé des conséquences cliniques de la cachexie (modifié de (Tuca, 2013))

Partie III.

Prise en charge de la cachexie cancéreuse, prévention et rôle du pharmacien

La prise en charge de la cachexie a pour objectif d'améliorer la qualité de vie du patient. Il s'agit la plupart du temps de soins de support ou palliatifs. Le meilleur moyen de traiter la cachexie cancéreuse reste bien sûr de traiter le cancer. Cependant, la cachexie peut être un facteur de mauvaise réponse aux traitements anti-tumoraux et d'accentuation des effets indésirables liés aux chimiothérapies. La prise en charge des symptômes de la cachexie en parallèle du traitement du cancer permet d'améliorer la tolérance du patient vis-à-vis des chimiothérapies, de diminuer les effets indésirables, d'augmenter l'efficacité de la thérapie et donc d'améliorer la qualité de vie du patient.

1. Traitements actuels de la cachexie cancéreuse

Les traitements actuels de la cachexie cancéreuse ne sont pas nombreux et n'ont pas prouvé une efficacité réelle sur toutes les composantes du syndrome. Actuellement, l'acétate de mégestrol est administré, ainsi que les corticoïdes à court-terme, accompagnés par une prise en charge nutritionnelle. Plusieurs molécules ont également été étudiées mais n'ont pas prouvé leur efficacité, ou ne présentaient pas une bonne tolérance, telles que la thalidomide, les cannabinoïdes et les inhibiteurs de cytokines (Del Fabbro, 2016).

1.1. Aspect médicamenteux

1.1.1. Progestatifs

a) Présentation des molécules

➤ Acétate de mégestrol (MA)

C'est une molécule de la famille des progestatifs. C'est un dérivé synthétique de l'hormone stéroïde naturelle, la progestérone, hormone sexuelle féminine sécrétée lors du cycle menstruel (Food and Drug Administration, *en ligne*).

Le MA est commercialisé sous le nom de Mégace® (Base de données publique des médicaments, *en ligne*) dans de nombreux pays européens et aux Etats-Unis. En France, l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en a autorisé la commercialisation pour l'indication « traitement palliatif des carcinomes du sein », mais pas dans la perte d'appétit ou perte de poids (Base de données publique des médicaments, *en ligne*). Aux Etats-Unis, la FDA (US Food and Drug Administration) a autorisé en 1993 l'utilisation du Megace® pour l'indication « anorexie, cachexie ou perte de poids inexplicée chez les patients atteints du VIH » (Food and Drug Administration, *en ligne*).

➤ **Acétate de médroxyprogestérone (MPA)**

Il fait partie de la même famille et est commercialisé en France sous le nom de Farlutal®. Jusqu'à fin 2015, il avait une indication dans le « traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé » (Base de données publique des médicaments, *en ligne*). La Commission de suivi du rapport bénéfices/risques des produits de santé de l'ANSM a demandé en novembre 2015 de retirer cette indication du RCP (résumé des caractéristiques du produit) du Farlutal®. Cette action est actuellement en cours (ANSM, *en ligne*).

b) Efficacité

➤ **Acétate de mégestrol (MA)**

De nombreuses études ont été menées pour étudier l'efficacité du MA chez les patients cachectiques atteints de cancer. La méta-analyse Cochrane (35 études, 4000 patients) (Ruiz Garcia, 2013) a montré un bénéfice à utiliser le MA comparé à un placebo en termes d'augmentation de l'appétit, de prise de poids et de qualité de vie. Lorsqu'il est comparé à la dexaméthasone, le MA n'apporte pas d'amélioration sur ces trois paramètres (Ruiz Garcia, 2013). D'autres études avec le MA ont montré une amélioration significative de l'appétit et de l'augmentation de la masse grasse, mais n'ont pas montré d'amélioration de la qualité de vie des patients (Maccio, 2012).

Les doses reçues lors des études cliniques allaient de 400 à 800 mg/j, avec une meilleure efficacité sur la prise de poids pour des doses plus élevées (Food and Drug Administration, *en ligne*) (Radbruch, 2010). Il est recommandé de commencer par une dose faible (160 mg/j) et d'augmenter au fur et à mesure (Suzuki, 2013).

➤ **Acétate de médroxyprogestérone (MPA)**

Il existe moins d'études concernant le MPA. Le RCP du Farlutal® indique que « sous traitement, il existe une atténuation de la perte de poids et de l'anorexie ». Les études réalisées concluent à une amélioration de l'appétit des patients et une stabilisation du poids (Aoyagi, 2015). Les doses recommandées sont de 500 à 1000 mg/j (Base de données publique des médicaments, *en ligne*).

c) Mode d'action

Le MA et le MPA pourraient exercer leur effet orexigène via la stimulation de la synthèse, du transport et de la libération du neuropeptide Y, au niveau de l'hypothalamus (Aoyagi, 2015; Base de données publique des médicaments, *en ligne*; Grossberg, 2010). Des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre le mécanisme d'action anti-inflammatoire de ces molécules (Suzuki, 2013).

Il est suggéré que le MA et le MPA régulent la production des cytokines pro-inflammatoires et en inhibent les effets cataboliques (Mantovani, 1998; Suzuki, 2013). En effet, les taux d'IL-1, IL-6 et TNF- α ont été mesurés *in vitro* chez des patients avant et après administration. Les taux sanguins des cytokines étaient diminués après traitement, montrant que l'action du MA et MPA est en partie dû à son action sur la synthèse et la libération des cytokines impliquées dans la survenue de la cachexie (Maccio, 2012; Suzuki, 2013).

d) Effets indésirable / Tolérance

Les effets indésirables fréquemment rencontrés chez les patients traités sont des complications thromboemboliques, des œdèmes, des diarrhées, un rash, une impuissance, une hyperglycémie, une hypertension artérielle et un syndrome de Cushing (Ruiz Garcia, 2013; Bruggeman, 2016; Base de données publique des médicaments, *en ligne*). Une augmentation de la mortalité chez les patients traités par MA a également été rapportée, suite aux complications thromboemboliques (Maccio, 2012).

e) Conclusion

Le MA et le MPA entraînent une amélioration de l'appétit et une augmentation de la masse grasse, mais n'améliorent pas de façon significative la qualité de vie ainsi que la masse musculaire des patients cachectique atteints d'un cancer et leur tolérance n'est pas très satisfaisante si l'on considère les effets thrombo-emboliques chez des patients déjà exposés à un risque plus élevé de thrombose, dû au cancer.. Les recommandations cliniques

européennes (Radbruch, 2010) considèrent que le MA peut être utilisé pour les patients en état de cachexie réfractaire, mais une évaluation de la balance bénéfique/risque doit être réalisée pour chaque patient avant d'initier un traitement (Del Fabbro, 2016). Les recommandations récentes de l'ESPEN (Arends, 2016) sur la nutrition chez le patient atteint de cancer vont dans le même sens (cf. Tableau XIII). Notons pour la France que la modification du RCP de Farlutal® est en cours pour supprimer l'indication dans l'anorexie et la cachexie (ANSM, *en ligne*).

Tableau XIII : Recommandations de l'ESPEN sur l'utilisation des progestatifs pour augmenter l'appétit (Arends, 2016)

B5 – 2	Progestins to increase appetite
Strength of recommendation WEAK	<i>We suggest considering progestins to increase the appetite of anorectic cancer patients with advanced disease but to be aware of potential serious side effects (e.g. thromboembolism).</i>
Level of evidence	High
Questions for research	Prospective studies to evaluate the combined effects of appropriate nutritional support and progestins

1.1.2. Corticostéroïdes

a) Présentation des molécules

Les corticostéroïdes sont des hormones métaboliques essentielles naturellement synthétisées par la glande surrénale. Ils peuvent avoir une activité glucocorticoïde (cortisol), minéralocorticoïde (aldostérone) ou androgène. Les glucocorticoïdes sont principalement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Quant aux minéralocorticoïdes, ceux-ci agissent sur la rétention d'eau et de sodium et sur l'élimination du potassium (Bennett, 2008).

Les glucocorticoïdes utilisés en thérapeutique sont obtenus par synthèse à partir du cortisol. Quelques études menées chez des patients atteints d'un cancer et en état de cachexie ont permis d'étudier l'effet orexigénique et anti-inflammatoire de la méthylprednisolone et de la dexaméthasone (Del Fabbro, 2016; Crenn, 2012). Concernant les formes destinées à la voie orale, la méthylprednisolone est commercialisée en France sous le nom de Medrol® et la dexaméthasone sous le nom de Dectancyl® (Vidal, *en ligne*). Ces glucocorticoïdes n'ont pas d'AMM en France pour leurs propriétés orexigènes.

b) Efficacité

Les études menées dans les années 1970-1980 chez des patients atteints d'un cancer et en état de cachexie ont montré que les corticoïdes diminuent la fatigue, les nausées et améliorent l'appétit et la « sensation de bien-être » de ces patients (Maccio, 2012; Crenn, 2012). Par contre, elles n'ont pas montré d'effet sur l'augmentation du poids du patient. Une étude plus récente administrant aux patients 4 mg de dexaméthasone deux fois par jour pendant 2 semaines (Yennurajalingam, 2013) et une autre administrant 32 mg de méthylprednisolone par jour pendant 1 semaine (Paulsen, 2014) dont les critères primaires portaient respectivement sur la fatigue et sur la douleur ont conclu aux mêmes effets. Cependant, ces effets ne durent pas plus de 2 à 4 semaines (Mueller, 2014).

c) Mode d'action

Les glucocorticoïdes ont un effet anti-inflammatoire en agissant sur le facteur NF- κ B, qui entraîne l'inhibition de la transcription des cytokines pro-inflammatoires et des prostaglandines (Murray, 2013; Bennett, 2008). Le mécanisme d'action de leur effet orexigène n'est pas bien connu, il pourrait être secondaire à l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires (Grossberg, 2010).

d) Effets indésirables / Tolérance

Malgré l'efficacité prouvée sur l'appétit, les corticoïdes doivent être utilisés à court terme car ils induisent de nombreux effets indésirables et sont par conséquent mal tolérés par les patients (Maccio, 2012). Les effets indésirables les plus rapportés sont l'ostéoporose, les œdèmes, le syndrome de Cushing, une hyperglycémie, une fonte musculaire et le risque accru d'infections (Bruggeman, 2016). Ils ne doivent pas être utilisés sur le long terme, et la surveillance des effets indésirables est indispensable (Crenn, 2012).

e) Conclusion

Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour améliorer l'appétit et la qualité de vie des patients, mais sur une courte période (maximum 2 semaines) au vu des effets indésirables pouvant accélérer la dégradation de l'état physique du patient (Radbruch, 2010). Les effets indésirables au niveau musculaire peuvent être responsables du maintien ou de l'aggravation de la cachexie. Ils ne représentent pas une bonne option thérapeutique. Les dernières recommandations de l'ESPEN pour l'utilisation des corticoïdes sont reportées Tableau XIV.

Tableau XIV : Recommandations de l'ESPEN sur l'utilisation des corticoïdes pour augmenter l'appétit (Arends, 2016)

B5 – 1	Corticosteroids to increase appetite
Strength of recommendation WEAK	<i>We suggest considering corticosteroids to increase the appetite of anorectic cancer patients with advanced disease for a restricted period of time (1–3 weeks) but to be aware of side effects (e.g. muscle wasting, insulin resistance, infections).</i>
Level of evidence	High
Questions for research	Better define settings for a beneficial effect of corticosteroids

1.2. Aspect nutritionnel

La SFNEP recommande l'utilisation d'orexigènes s'ils sont associés à des conseils hygiéno-diététiques, et une supplémentation nutritionnelle si besoin (Senesse, 2014).

La supplémentation nutritionnelle est une composante à part entière de la prise en charge de la cachexie et doit se faire après une évaluation individuelle des besoins. Elle doit être accompagnée de conseils hygiéno-diététiques adaptés à chaque patient. Chez le patient cachectique, l'état nutritionnel est souvent très altéré et la nutrition orale peut être associée à une nutrition entérale (Couraud, 2016).

La HAS recommande chez le patient dénutri un supplément des apports énergétiques de 400 kcal/j, et des apports protéiques de 30 g/j. Il est préférable d'avoir recours à la nutrition orale si elle est possible, pour éviter les désagréments de la nutrition entérale ou parentérale (HAS, 2007, *en ligne*; Mochamat, 2016).

1.2.1. Conseils hygiéno-diététiques

Ils sont à proposer à chaque patient en état de cachexie, et particulièrement s'il subit une chimiothérapie (Senesse, 2014; Couraud, 2016). Il est alors recommandé de préconiser au patient des conseils diététiques personnalisés qui en règle générale sont :

- Fractionner la prise alimentaire et augmenter la quantité. En fait, manger des petites portions plus souvent.
- Soigner la présentation des aliments pour donner envie de manger
- Supprimer les régimes restrictifs, et les produits allégés.

- Réévaluer l'intérêt des médicaments prescrits
- Enrichir l'alimentation en protéines (lait, œufs, viande, etc) et en calories (fromages, beurre, crème, etc), et compléter avec des compléments nutritionnels oraux (CNO) (Couraud, 2016; NACRe, *en ligne*).

Le programme national nutrition santé (PNNS) a émis des recommandations nutritionnelles pour les personnes âgées et/ou fragiles (cf. Tableau XV). Pour une personne à risque de dénutrition, ces mesures sont le minimum à atteindre (Zazzo, 2010).

Tableau XV : Recommandations du PNNS (Zazzo, 2010)

	Adultes	Personnes âgées fragiles
Fruits et légumes	Au moins 5 par jour	Au moins 5 par jour
Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs	À chaque repas et selon l'appétit	À chaque repas et selon l'appétit
Lait et produits laitiers	3 par jour	3 à 4 par jour
Viandes et volaille, poissons, produits de la pêche, œufs	1 à 2 fois par jour	2 fois par jour
Matières grasses ajoutées	Limiter la consommation	Sans en abuser
Produits sucrés	Limiter la consommation	Sans en abuser
Boissons	De l'eau à volonté	1 litre à 1,5 litre d'eau par jour

1.2.2. Compléments nutritionnels oraux

Les CNO sont des produits permettant de fournir aux patients dénutris, dont les apports alimentaires sont insuffisants, un apport calorique et protéique important dans un faible volume. Les CNO ne doivent pas remplacer un repas mais compléter les ingesta et doivent être pris en dehors des repas. La différence entre les besoins et les ingesta ne doit pas être supérieure à 600 kcal/j (SFNEP, *en ligne*; HAS, 2007, *en ligne*).

Il existe différents CNO, avec une consistance et des goûts variés, dont l'apport peut être hyperénergétique et/ou hyperprotidique, enrichis en fibres, en acides gras polyinsaturés ω -3, en ARN (acide ribonucléique), en L-carnitine ou en arginine. Pour en faciliter l'ingestion par le patient, il faut adapter le goût et la texture des aliments aux préférences du patient, et il est possible d'ajouter des ingrédients pour en améliorer les caractéristiques organoleptiques (SFNEP, *en ligne*; HAS, 2007, *en ligne*).

a) Acides gras Omega-3

➤ Présentation

Ce sont des AG polyinsaturés, appelés ainsi car ils possèdent une double liaison au niveau du 3^{ème} carbone en numérotant la chaîne d'acide gras à partir du méthyl terminal (ω). Ces AG, dits essentiels, ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, et sont apportés par l'alimentation. On les trouve en abondance dans les poissons gras (saumon, maquereau), dans les huiles végétales telles que le soja, le colza, le chanvre, le lin et la noix, certains légumes et dans le jaune d'œuf. Les principaux AG ω -3 jouant un rôle physiologique chez l'homme sont l'acide α -linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) (Cf. Figure 13). L'ALA est retrouvé plus particulièrement dans les plantes et les graines, alors que l'EPA et le DHA dans les poissons gras. Ils peuvent être administrés sous forme d'huiles de poissons la plupart du temps, très riches en AG ω -3 (Nabavi, 2015).

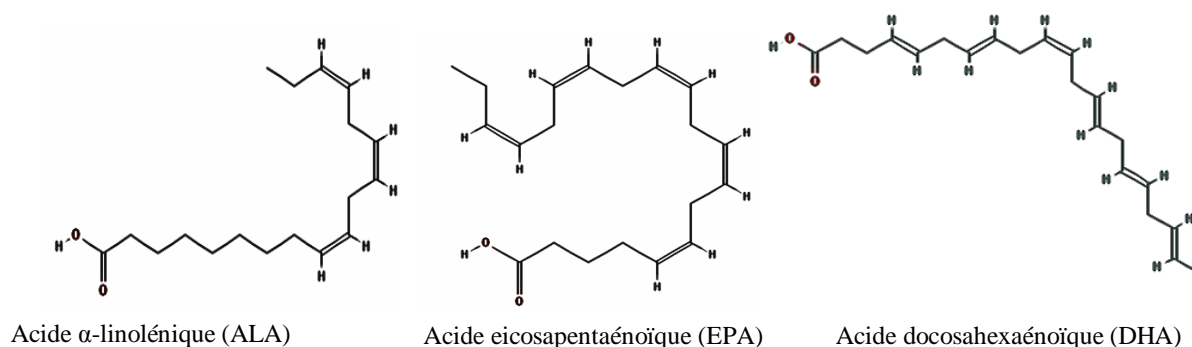


Figure 13 : AG Omega-3 utilisés chez l'homme (PubChem, en ligne)

➤ Efficacité

De nombreuses études ont été mises en œuvre pour étudier l'intérêt d'une supplémentation en AG ω -3 chez les patients cachectiques (Nabavi, 2015).

Une revue de la littérature sur 38 publications traitant de l'administration d'AG ω -3 chez des patients cachectiques atteints d'un cancer n'a pas montré de franche amélioration des symptômes (Ries, 2012). Une autre revue récente de la littérature sur 11 études randomisées impliquant la prise d'AG ω -3 *versus* une nutrition classique chez des patients atteints d'un cancer du pancréas a montré que la prise d' ω -3 entraînait une prise de poids (masse grasse et maigre), une diminution de la dépense énergétique au repos et une augmentation de la survie chez ces patients (Ma, 2015). Une autre étude chez des patients cancéreux au cours de la chimiothérapie a montré que l'administration de 2,2 g/j d'EPA permettait un maintien du

poids et de la masse musculaire, par rapport aux patients ne recevant pas de supplémentation (Murphy, 2011). Une étude a montré que l'administration d'1,5 g/J d'EPA et DHA pendant 8 semaines améliorait l'appétit, la masse maigre, la qualité de vie et diminuait les facteurs inflammatoires (Nabavi, 2015). Les AG ω -3 ont un intérêt particulier lors de la cachexie cancéreuse associée à une forte réaction inflammatoire, et pourraient améliorer l'évolution clinique des patients sur le long terme (Laviano, 2016).

➤ **Mode d'action**

Les AG ω -3 entraînent une augmentation de l'anabolisme protéique par le foie (Nabavi, 2015). Les AG ω -3 ont des propriétés anti-inflammatoires en diminuant la production des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 et le TNF- α , *via* le blocage des COX. Cette activité anti-inflammatoire permet de prévenir ou de diminuer l'inflammation chronique très souvent présente, régule la réponse des protéines de la phase aigüe (dont la CRP), ainsi que les effets du PIF et du LMF (Maccio, 2012).

Lors d'études expérimentales, il a été observé à la suite de l'administration d'AG ω -3 une suppression de la lipolyse *via* le LMF, de la glycogénolyse (conservation des réserves de glycogène), de l'hypertriglycéridémie et de la diminution des taux de lactate et de l'expression du système ubiquitine-protéasome contribuant au maintien de la masse pondérale du patient (Nabavi, 2015).

➤ **Effets indésirables / Tolérance**

Les AG ω -3 sont bien tolérés et ont un bon profil de sécurité. Très peu d'effets indésirables ont été rapportés lors des études. Ont été rencontrés, avec une faible incidence, des douleurs abdominales, des nausées ou vomissements, des diarrhées, des constipations, une dyspepsie et des flatulences (Base de données publique des médicaments, *en ligne*).

Une prise excessive d' ω -3 peut parfois être associée à des déficiences immunitaires, des altérations des métabolismes glucidique et lipidique et un dysfonctionnement plaquettaire (risque hémorragique). Des précautions sont à prendre chez les patients ayant préalablement des troubles de la coagulation et du métabolisme lipidique (Nabavi, 2015; Base de données publique des médicaments, *en ligne*).

➤ **Conclusion**

Les résultats des études sur les AG ω -3 chez les patients cachectiques sont controversés. Les recommandations de l'EPCRC ont établi que la supplémentation seule en AG ω -3 n'apportait pas de bénéfice remarquable sur les différents symptômes de la cachexie (Radbruch, 2010),

bien que certaines études aient montré des résultats prometteurs. Des études approfondies sont cependant nécessaires pour étudier leur intérêt dans le cadre d'une prise en charge précoce et multimodale, permettant de couvrir les différentes composantes de la cachexie (Del Fabbro, 2016; Nabavi, 2015). Une supplémentation en ω -3 est cependant recommandée par la SFNEP lorsque l'objectif est le gain ou le maintien du poids (Senesse, 2014) et l'ESPEN dans ses dernières recommandations (cf. Tableau XVI) suggère également cette supplémentation, avec un niveau bas de preuve (Arends, 2016).

Tableau XVI : Recommandations de l'ESPEN sur l'utilisation AG oméga-3 pour augmenter l'appétit et le poids (Arends, 2016)

B5 – 7	N-3 fatty acids to improve appetite and body weight
Strength of recommendation WEAK	<i>In patients with advanced cancer undergoing chemotherapy and at risk of weight loss or malnourished, we suggest to use supplementation with long-chain N-3 fatty acids or fish oil to stabilize or improve appetite, food intake, lean body mass and body weight.</i>
Level of evidence	Low
Questions for research	Effect of long chain N-3 fatty acids on body composition and clinical outcome in cancer patients undergoing antineoplastic treatment Effect of long chain N-3 fatty acids on quality of life and clinical outcome in patients with cancer cachexia

b) L-carnitine

➤ Présentation

La L-carnitine est un acide aminé commercialisé en France sous le nom de Levocarnil®. Elle est indiquée dans le cadre de « déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine, déficits secondaires aux aciduries organiques et/ou déficits de la bêta-oxydation des acides gras » (Base de données publique des médicaments, *en ligne*).

Cet acide aminé est souvent déficient chez les patients atteints de cancer. Près de 75% de la carnitine de l'organisme provient de l'alimentation (Silvério, 2011). Elle est indispensable au fonctionnement énergétique du muscle squelettique, où environ 95% de la quantité totale de carnitine de l'organisme est présente (Silvério, 2011).

➤ **Efficacité**

Plusieurs études menées chez des patients cachectiques, dont une pendant laquelle les patients ont reçu 4 g/j de L-carnitine pendant 7 jours, ont montré la capacité de la L-carnitine à améliorer la qualité de vie, la fatigue et le sommeil chez ces patients (Silvério, 2011). Une autre étude réalisée chez 72 patients recevant 4g/ j de carnitine pendant 12 semaines a montré des résultats significatifs en termes de prise de poids, de qualité de vie, de statut nutritionnel et une tendance à l'augmentation de la survie (Kraft, 2012). Cependant ces résultats doivent être considérés comme exploratoires car le critère primaire (taux de TNF- α) n'a pas pu être démontré dans cette étude arrêtée prématurément. Un autre essai randomisé semble montrer que la carnitine seule n'apporte pas de bénéfices significatifs comparée à son association avec d'autres thérapeutiques, mais cette conclusion est le fruit d'une analyse post-hoc (Mantovani, 2010). Cette étude sera développée plus bas.

➤ **Mode d'action**

Elle possède des propriétés nutritionnelles, antioxydantes, et anti-myopathiques faisant d'elle un CNO intéressant dans le cadre de la PEC de la cachexie. Elle a un rôle important dans le métabolisme énergétique cellulaire. En effet, la navette carnitine assure le transport des acides gras longs du cytosol à travers la membrane mitochondriale, où ils subiront la β -oxydation aboutissant à la production d'acétyl-CoA. Ce dernier entrera dans le cycle de Krebs qui associé à la chaîne respiratoire permettra la production d'ATP (Murray, 2013).

➤ **Effets indésirables**

Très peu d'effets indésirables ont été rapportés : quelques nausées et vomissements (Mochamat, 2016), ainsi que des diarrhées et des selles molles (Base de données publique des médicaments, *en ligne*).

➤ **Conclusion**

La L-carnitine semble être un complément alimentaire qui peut être intéressant lorsqu'elle est associée à d'autres traitements, dans le cadre d'une thérapie combinée, mais son bénéfice clinique semble devoir être encore à prouver.

1.3. Thérapies combinées

Les études concernant la prise en charge de la cachexie utilisant les différentes thérapeutiques prises en monothérapie n'ont pas montré une amélioration réellement significative de l'état de santé des patients. En revanche, l'association de traitements nutritionnels et pharmacologiques

semble mieux corriger les symptômes de la cachexie qui affectent le patient (Maccio, 2012). Ainsi, la tendance actuelle est de traiter par les associations suivantes (Del Fabbro, 2016) :

1.3.1. Association MPA, EPA, antioxydants, suppléments et celecoxib

Une étude de phase II a porté sur une population de 39 patients cachectiques qui ont reçu une association de MPA (500 mg/j), EPA, antioxydants, suppléments vitaminiques (vitamines A, E et C) et celecoxib (200 mg/j) pendant 4 mois. Le traitement a été bien toléré, et a montré une amélioration en termes de prise de poids, d'augmentation de la masse maigre, de diminution des cytokines et d'amélioration des paramètres de qualité de vie et de fatigue (Mantovani, 2006). Suite à ces résultats, une étude en phase III décrite ci-après a été réalisée par Mantovani *et al.* en 2010.

1.3.2. Association MA, EPA, L-carnitine et thalidomide

En 2010, une étude de phase III conduite chez 332 patients cachectiques (Mantovani, 2010) a comparé chaque thérapeutique individuellement : MPA (500 mg/jour) ou MA (320 mg/jour), EPA (2,2 g/j), L-carnitine (4 g/jour), thalidomide (200 mg/jour) et la combinaison des 4. Les critères principaux d'efficacité pris en compte étaient l'augmentation de la masse maigre, une diminution de la dépense énergétique au repos et une diminution de la fatigue. Les critères secondaires étaient l'augmentation de l'appétit, une amélioration de la qualité de vie, une augmentation de la force de préhension, une diminution du score pronostique de Glasgow, des cytokines pro-inflammatoires et du PS (ECOG). Le groupe de patients recevant de l'EPA a été arrêté suite à une analyse intermédiaire pour défaut d'efficacité. Au final, et sur une analyse post-hoc, les résultats ont montré que la combinaison des traitements est plus efficace que les traitements pris séparément, en considérant les 3 critères principaux, ainsi que l'appétit, la diminution de l'IL-6, le score de Glasgow et le PS. Cependant, aucune amélioration de la force de préhension n'a été observée et les effets indésirables rapportés sont très peu nombreux incluant des somnolences de grade 1 (Mantovani, 2010).

1.3.3. Association MA, L-carnitine, celecoxib et antioxydants

Une étude de phase III conduite chez 104 patientes atteintes d'un cancer gynécologique, a comparé l'administration de l'association de MA, L-carnitine, celecoxib et antioxydants à l'administration de MA seul. La combinaison a montré une meilleure efficacité sur la prise de poids, la dépense énergétique au repos, la fatigue, la qualité de vie, l'appétit et sur le PS. Les

facteurs inflammatoires et oxydatifs (IL-6, TNF- α , CRP, ROS) ont significativement diminué dans ce groupe par rapport au MA seul (Maccio, 2012).

1.3.4. Associations acétate de mégestrol et thalidomide.

Une étude incluant 102 patients cachectiques a comparé l'administration de MA et thalidomide *versus* MA pendant 8 semaines. Les résultats ont montré dans le groupe MA et thalidomide, une augmentation du poids et de l'appétit et de la force de préhension, une amélioration de la qualité de vie et une diminution du score de Glasgow, du PS ECOG et du TNF- α significativement plus importantes que dans le groupe MA seul (Wen, 2012).

Les traitements actuellement utilisés chez le patient atteint de cancer et en situation de cachexie visent plus à traiter la dénutrition et la perte de poids que le syndrome dans sa globalité. Si la combinaison de traitements semble intéressante, elle ne permet pas toujours d'avoir pour autant de meilleurs résultats que le traitement seul. Une meilleure compréhension récente des mécanismes complexes impliqués dans la survenue de la cachexie permettra de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

2. Perspectives de traitement de la cachexie

Au regard des mécanismes impliqués dans ce syndrome, un bon traitement entraînerait une augmentation de l'appétit, une prise de poids, un regain de masse et de force musculaires, une diminution des composantes inflammatoires et donc une augmentation de la qualité de vie du patient (Del Fabbro, 2016; Temel, 2016).

De plus en plus de publications évoquent l'importance d'une approche multimodale pour traiter de façon efficace le syndrome complexe que représente la cachexie. Elle implique des exercices physiques en fonction de la capacité des patients, associés à une prise en charge médicamenteuse, nutritionnelle et psychosociale (Del Fabbro, 2016). De nouveaux traitements médicamenteux de la cachexie sont en cours de développement.

2.1. Aspect médicamenteux

De nombreux agents sont en cours d'évaluation, mais seuls l'anamorelin et l'enobosarm sont arrivés en fin de phase III (Temel, 2016; Srinath, 2014).

2.1.1. Anamorelin

a) Présentation de la molécule

L'anamorelin est un analogue de la ghréline. Un autre analogue de la ghréline, la macimorelin, est actuellement en étude de phase II dans la cachexie cancéreuse (ClinicalTrials.gov, *en ligne*).

➤ La ghréline

La ghréline, dite « hormone de la faim », est une hormone peptidique naturelle constituée de 28 acides aminés découverte en 1999 (cf. Figure 14), sécrétée principalement par les cellules X/A-like de la muqueuse du fundus gastrique. Elle est également produite dans des quantités moindres dans d'autres tissus ou organes comme l'intestin, le pancréas et l'hypothalamus (Nagaya, 2006; Sato, 2012). Elle est le ligand naturel du récepteur hypothalamique GHSR-1a (growth hormone secretagogue receptor) couplé aux protéines G situé dans le noyau arqué, on retrouve ce récepteur également au niveau de l'hypophyse, mais aussi dans le ventricule cardiaque et les vaisseaux sanguins (Nagaya, 2006).

La ghréline exerce des propriétés orexigènes et anabolisantes lorsqu'elle se fixe sur son récepteur, ces effets étant partiellement médiés par l'augmentation de la GH et de l'IGF-1 (Guillory, 2013).

De nombreuses études ont montré l'intérêt de la ghréline dans le traitement de la cachexie. Cependant, sa demi-vie courte (< 30 min) et son utilisation par voie intra-veineuse ne lui permet pas d'être un bon candidat thérapeutique, c'est pourquoi des analogues synthétiques de la ghréline ont été développés (Zhang, 2015).

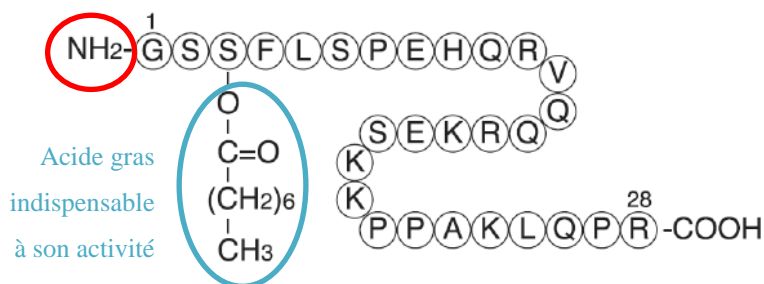


Figure 14 : Structure chimique de la ghréline (Ueno, 2005)

➤ Anamorelin

L'anamorelin est un agoniste sélectif du récepteur de la ghréline GHSR-1a (cf. Figure 15), qui mime la partie N-terminale de la ghréline, en développement par le laboratoire Helsinn Therapeutics. Les études de phase III ROMANA 1 et 2 conduites chez des patients cachectiques atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade III/IV ont montré des résultats significatifs et prometteurs (Temel, 2016). La demi-vie longue de l'anamorelin (7h) ainsi que sa forme orale permettent une utilisation clinique facilitée, comparé à la ghréline (Zhang, 2015).

Un dossier de demande d'AMM est actuellement en cours d'examen par l'EMA (European Medicines Agency).

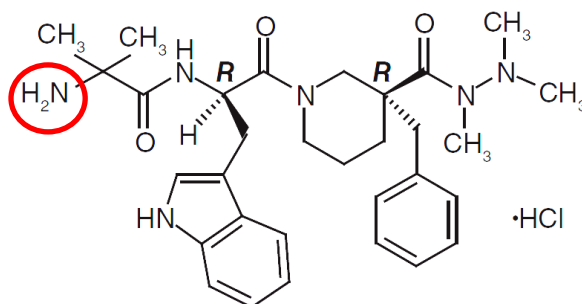


Figure 15 : Structure chimique de l'anamorelin (Currow, 2014)

b) Mode d'action

L'anamorelin a un mécanisme d'action similaire à celui de la ghréline endogène. Physiologiquement, la ghréline a plusieurs actions (Molfino, 2014; Esposito, 2015; Zhang, 2015) :

- activation du neurone NPY/AgRP, stimulant la sensation de faim et donc la prise alimentaire ;
- diminution de la dépense énergétique : implique la stimulation du système nerveux autonome et l'inactivation des adipocytes brun, diminuant la dépense énergétique (en agissant sur la thermogénèse) ;
- augmentation de la glycémie, de la glycolyse et de la néoglucogénèse ;
- altération de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques ;
- stimulation de la lipogénèse et inhibition de la lipolyse, entraînant l'augmentation de la masse grasse ;
- libération de GH, qui module les taux d'IGF-1 et contribue à la croissance musculaire ;
- l'augmentation d'IGF-1 stimule la voie PI3K/Akt, régule la voie p38/JAK et l'action de la myostatine, préservant le patient de la dégradation de sa masse musculaire et du processus d'apoptose ;
- diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF- α et induction de la cytokine pro-inflammatoire IL-10 ;
- inhibition de l'action du facteur NF- κ B (facteur pro-inflammatoire et stimulant la protéolyse).

L'anamorelin, en se fixant sur le récepteur GHSR-1a pour lequel elle a une forte affinité, induit des réponses métaboliques similaires à celles de la ghréline : activité orexigène avec augmentation de la prise alimentaire et prise de poids chez l'animal et l'homme, augmentation de la GH et de l'IGF-1 (Zhang, 2015).

c) Efficacité

Deux études de phase III randomisées, en double aveugle, ROMANA 1 (NCT01387269) et ROMANA 2 (NCT01387282) (ClinicalTrials.gov, *en ligne*) ont été réalisées récemment en double aveugle chez des patients cachectiques atteints de CBNPC de stade III/IV. Les patients recevaient 100 mg d'anamorelin par jour pendant 12 semaines *versus* placebo. La plupart des patients recevaient en parallèle une chimiothérapie. Les résultats ont été publiés en janvier 2016 (Temel, 2016).

Les co-critères principaux de l'étude sont : la variation par rapport à la ligne de base de la masse maigre évaluée par DEXA et la variation de la force de préhension, évaluées par la moyenne des variations à la semaine 6 et à la semaine 12. Les critères secondaires principaux sont les variations par rapport à la ligne de base au niveau du poids, les symptômes de l'anorexie et la fatigue (les échelles FAACT et FACIT-F étaient utilisées). Les changements de la masse corporelle totale, de la masse grasse et de la masse musculaire appendiculaire ont également été évalués, ainsi que la survie globale à 1 an, regroupée pour les deux études.

Les résultats des deux études ont montré une amélioration clinique significative dans le groupe de patients prenant de l'anamorelin par rapport au groupe placebo, à l'issue des 12 semaines de traitement, pour les points suivants (cf. Tableau XVII) :

- augmentation de la masse maigre ;
- augmentation du poids dès la 3^{ème} semaine ;
- amélioration des symptômes de l'anorexie/cachexie dès la 3^{ème} semaine,
- amélioration de la fatigue uniquement dans l'étude ROMANA 1 et à partir de la 9^{ème} semaine ;
- augmentation des valeurs des mesures de la composition corporelle, incluant la masse corporelle totale, la masse grasse et la masse musculaire appendiculaire.

En revanche, aucune différence concernant la force de préhension n'a été observée entre les deux groupes. Cela peut être dû à un manque de sensibilité des tests réalisés ou une nécessité de recevoir le traitement plus longtemps (Zhang, 2015). La survie globale à un an n'est pas statistiquement différente entre le groupe anamorelin et placebo (Temel, 2016).

Une étude clinique de phase II chez 82 patients recevant la dose de 50 mg d'anamorelin *versus* placebo a également montré une diminution des taux plasmatiques de CRP, TNF- α et IL-6 mais celle-ci n'était pas significative (Currow, 2014).

Tableau XVII : Résultats des études de phase III ROMANA 1 et ROMANA 2 (Temel, 2016)

	ROMANA 1			ROMANA 2		
	Anamorelin	Placebo	p value	Anamorelin	Placebo	p value
Primary endpoints* (n)	323	161		330	165	
Median lean body mass (kg)	0.99 (0.61 to 1.36)	-0.47 (-1.00 to 0.21)	<0.0001	0.65 (0.38 to 0.91)	-0.98 (-1.49 to -0.41)	<0.0001
Median handgrip strength (kg)	-1.10 (-1.69 to -0.40)	-1.58 (-2.99 to -1.14)	0.15	-1.49 (-2.06 to -0.58)	-0.95 (-1.56 to 0.04)	0.65
Secondary endpoints† (n)	284	141		268	136	
Mean bodyweight (kg)	2.20 (0.33)	0.14 (0.36)	<0.0001	0.95 (0.39)	-0.57 (0.44)	<0.0001
Mean anorexia-cachexia scale score	4.12 (0.75)	1.92 (0.81)	0.0004	3.48 (0.94)	1.34 (1.03)	0.0016
Fatigue scale	0.26 (0.89)	-1.91 (0.93)	0.054	1.37 (1.17)	1.23 (1.29)	0.86

Data for primary endpoints are median (95% CI) or for secondary endpoints are mean (SE). *For primary efficacy analysis, change from baseline over 12 weeks per patient was defined as the average of the change from baseline at week 6 and the change from baseline at week 12. p values were obtained from Wilcoxon rank sum test, taking into account missing post-baseline values (ie, imputation), whereby lower ranks represent worse outcomes. †For secondary efficacy analysis, least-squares means, SEs, CIs, and p values were from a mixed-effects pattern mixture repeated measures model.

Table 2: Changes in primary and secondary efficacy measures from baseline over 12 weeks

Des améliorations telles que celles observées au cours de ces deux études sont importantes dans une population aussi fragile que celle des patients cachectiques, ayant une survie limitée. Les résultats obtenus sont prometteurs en termes de prise de poids (masse maigre et masse grasse), d'augmentation de la masse musculaire et d'appétit, une possible diminution de l'inflammation et sont cohérents avec son mécanisme d'action d'analogue de la ghréline.

d) Effets indésirables / Tolérance

L'anamorelin semble bien tolérée par les patients traités. Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la survie entre les deux groupes, confirmant les résultats d'une phase II chez 226 patients atteints de CBNPC. Dans ces études, l'anamorelin n'impacte pas négativement la survie ce qui aurait pu être craint étant donné les données contradictoires sur le rôle de la GH et de l'IGF-1 sur la croissance tumorale (Temel, 2016).

Aucune réduction de dose n'a été observée durant les deux études ROMANA et les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été très peu nombreux. Les effets indésirables les plus fréquents avaient un taux de survenue < 10% et étaient généralement de grade 1-2 (Temel, 2016) :

- diabète,
- hyperglycémie, à noter qu'il s'agissait de l'évènement de grade 3-4 le plus fréquent, survenant chez 2 patients ayant reçu l'anamorelin, au total sur les deux études.
- nausées,
- œdèmes.

Le diabète et l'hyperglycémie peuvent s'expliquer par le fait que l'anamorelin mime les effets de la ghréline, qui physiologiquement entraîne une augmentation de la glycémie et une diminution de la sensibilité à l'insuline (Disse, 2011; Zhang, 2015).

e) Conclusion

L'étude de phase III, ROMANA 3 (NCT01395914), est une extension des études ROMANA 1 et 2 et permettait aux patients de poursuivre le traitement (anamorelin ou placebo) à l'issue de ces deux études et ce pour 12 semaines additionnelles. A peu près 500 patients ont participé à cette phase d'extension au cours de laquelle des données supplémentaires de tolérance ont été collectées (objectif principal). Les données doivent faire l'objet d'une publication séparée (Temel, 2016).

L'efficacité et la sécurité du médicament sur le long terme nécessitent d'être évalués, ainsi que le bénéfice en termes de qualité de vie. L'association de ce traitement avec de l'exercice physique et des compléments nutritionnels pourrait être très bénéfique (Temel, 2016).

2.1.2. Enobosarm

a) Présentation de la molécule

L'enobosarm (cf. Figure 16) est un androgène non-stéroïde de la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARMs), biodisponible par voie orale. L'androgène naturel le plus important est la testostérone, exerçant des effets sur la spermatogenèse et le développement des caractères sexuels masculins, dont la musculature (Bennett, 2008).

Les SARMs sont une nouvelle classe d'agents anaboliques qui agissent comme la testostérone, avec l'avantage supplémentaire d'être spécifiques de certains tissus. Ils ont le potentiel d'augmenter la masse musculaire et d'améliorer les fonctions physiques sans être accompagnés des effets indésirables sur la prostate ou les phanères associés à la testostérone ou aux androgènes stéroïdes. L'enobosarm actuellement développé par GTx, a fait l'objet d'études de phase III, POWER 1 et 2, pour le traitement de la perte musculaire chez les patients atteints de cancer (Srinath, 2014).

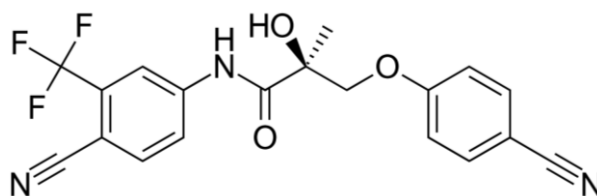


Figure 16 : Structure chimique de l'enobosarm (PubChem, en ligne)

b) Mode d'action

Les SARMs sont tissu-sélectifs. Le mécanisme d'action de l'enobosarm est en partie dû à l'activation du récepteur aux androgènes au niveau du tissu musculaire. Cela entraîne une modification de la régulation de l'expression des gènes impliqués dans la croissance musculaire (Bohl, 2005).

c) Efficacité

Une étude de phase II (NCT00467844) randomisée a été conduite chez des patients atteints de cancer et ayant une perte de poids de plus de 2% par rapport aux 6 derniers mois et recevant 1 mg ou 3mg d'enobosarm, ou le placebo, pendant 113 jours. Une augmentation significative de la masse maigre mesurée par DEXA (critère primaire) a été observée, ainsi qu'une diminution du temps de montée des escaliers dans les deux groupes enobosarm, mais pas de différences concernant la force de préhension, les marqueurs inflammatoires ou la masse grasse entre les deux groupes et le placebo (Dobs, 2013; Molino, 2016).

Deux études randomisées de phase III (NCT01355484 et NCT01355497), POWER1 et POWER2 (Prevention and treatment Of muscle Wasting in patients with cancer), ont été conduites chez 325 patients atteints de CBNPC de stade III/IV recevant une première ligne de chimiothérapie à base de platine avec ou sans taxanes respectivement, dans la prévention de la sarcopénie. Ils ont reçu 3 mg par jour d'enobosarm ou le placebo pendant 5 mois. Les critères principaux étaient la variation de masse maigre mesurée par DEXA et la variation mesurée au test de l'escalier. Les résultats définitifs ne sont pas encore publiés, mais les premières informations publiées par GTx et communiquées en congrès indiquent qu'enobosarm a démontré un effet significativement positif sur l'augmentation de la masse maigre (+ 0,45 kg environ) dans les deux études en dépit de la perte de poids observée dans les deux groupes de traitement (Crawford, 2014). En revanche, l'étude POWER2 n'a pas pu mettre en évidence d'amélioration des fonctions physiques lors du test de l'escalier, contrairement à POWER1 (Srinath, 2014; Molino, 2016).

d) Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés durant les études cliniques ne sont pas spécifiques du groupe de patients ayant reçu de l'enobosarm. Les plus communément rencontrés sont (Srinath, 2014; Molino, 2016):

- nausées,
- fatigue,

- diarrhées,
- pneumonie,
- neutropénie fébrile.

On attend les informations détaillées de tolérance- y compris une analyse de survie- qui devraient être fournies par la publication des essais POWER.

Les SARMs, par leur spécificité tissulaire, ont l'avantage de ne pas présenter les effets indésirables spécifiques aux androgènes stéroïdes (important notamment pour les femmes).

e) Conclusion

Les résultats des études cliniques sont prometteurs en termes d'augmentation de la masse musculaire et d'amélioration des fonctions physiques. Cependant, la poursuite du développement clinique d'enobosarm dans la sarcopénie n'est pas assuré, l'amélioration significative de la fonction musculaire étant un requis exigé par la FDA (Garber, 2016).

2.1.3. MABp1 (Xilonix)

a) Présentation de la molécule

MABp1 (mammalian actin-binding protein-1), également appelé Xilonix[®], est un anticorps monoclonal humanisé, cloné *in vivo* à partir d'une réponse immunitaire humaine, sans modification ultérieure de sa structure. Il cible spécifiquement l'IL-1 α (Hong, 2014). Il est actuellement en phase III (NCT02138422, NCT01767857) (ClinicalTrials.gov, *en ligne*) de son développement clinique réalisé par le laboratoire XBiotech (Miyamoto, 2016).

b) Mode d'action

MABp1 cible spécifiquement et bloque l'activité de l'IL-1 α , présente principalement dans les leucocytes et les plaquettes. L'IL-1 est en partie responsable des symptômes inflammatoires présents dans la cachexie. *In vitro*, il a été observé que l'IL-1 induisait la production d'IL-6, une autre cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la cachexie. Il a été montré cliniquement, lors de l'étude de phase I du MABp1, que l'inhibition de l'activité de l'IL-1 α diminuait également les concentrations d'IL-6 (Hong, 2014).

c) Efficacité

L'étude de phase I a montré une diminution des composantes inflammatoires, en particulier des taux d'IL-1 et IL-6, ainsi qu'une tendance à l'amélioration du poids et de la qualité de vie (Hong, 2014).

L'étude de phase III NCT02138422 conduite chez des patients atteints de cancer colorectal avancé et randomisés pour recevoir 7,5 mg/kg de MABp1 par voie IV versus placebo, toutes les deux semaines pendant 8 semaines, a montré une atteinte significativement supérieure du critère primaire qui était un critère composite : stabilité ou augmentation de la masse maigre mesurée par DEXA associée à l'amélioration d'au moins 2 symptômes (fatigue, douleur ou anorexie – de l'échelle EORTC QLQ-C30) pour le MABp1 versus placebo (Hickish, 2017)

Une autre étude de phase III, également conduite chez des patients atteints de cancer colorectal avancé et ayant une perte de poids a montré des résultats intéressants. Les patients ont été randomisés, et ont reçu soit 3,75 mg/kg de Xilonix IV toutes les deux semaines, soit 800 mg/j de MA. Les premiers résultats montrent une tendance concernant l'augmentation de la survie globale (critère primaire) dans le bras Xilonix par rapport au bras MA. Chez les patients traités par MABp1, les fonctions physiques ne se sont pas dégradées, contrairement aux patients recevant du MA (Fisher, 2015). Cependant, le protocole de l'étude a été révisé pour élargir les critères d'inclusion et faciliter le recrutement : il n'inclut désormais plus la composante cachectique dans le recrutement des patients, et le MA a été remplacé par un placebo (Doyle, 2015).

d) Effets indésirables

Les résultats de l'étude de phase I montrent que MABp1 est bien toléré par les patients. Les effets indésirables les plus rapportés sont une protéinurie, des nausées et de la fatigue, et des céphalées. Aucun patient n'a interrompu le traitement (Hong, 2014). Dans l'étude de phase III NCT02138422, la plupart des événements étaient de grade 1-2 et attribués à la maladie sous-jacente. Les événements de grade 3-4 les plus fréquents étaient l'anémie, l'augmentation des phosphatases alcalines, la fatigue, et l'incidence des événements indésirables graves n'était pas significativement différente entre les deux groupes de traitement (Hickish, 2017).

e) Conclusion

Le Xilonix est actuellement en phase III du développement clinique, chez des patients atteints de cancer du côlon métastatique. Le critère de perte de poids n'a pas été retenu afin de simplifier le recrutement (ClinicalTrials.gov, *en ligne*). Malgré des résultats intéressants pour

le traitement de la cachexie, il n'est pas sûr que le développement du MABp1 soit orienté dans cette direction (Doyle, 2015).

2.1.4. Bimagrumab (BYM338)

a) Présentation de la molécule

Le bimagrumab (BYM338) est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur à l'activine (ActRII). Une étude de phase II (NCT01433263) a été conduite par Novartis chez des patients atteints de cancer du poumon métastatique ou du pancréas de stade III-IV et ayant une perte de poids non intentionnelle (ClinicalTrials.gov, *en ligne*).

b) Mode d'action

L'activine et la myostatine sont impliquées dans la perte de masse musculaire associée au cancer. Ces deux médiateurs sont des ligands du récepteur ActRII, qui est impliqué dans la régulation de la masse musculaire. L'inactivation de ce récepteur par le bimagrumab conduit à l'inhibition de l'activité de la myostatine sur son récepteur, entraînant la diminution de l'activité du système ubiquitine-protéasome et donc à une diminution de la protéolyse musculaire (Molfini, 2016; Lach-Trifilieff, 2014).

c) Efficacité

Dans une étude conduite chez des patients atteints de myosite, BYM338 a montré une efficacité sur l'augmentation de la masse musculaire à 8 semaines de traitement et l'amélioration de la force et des fonctions physiques à 24 semaines (Amato, 2014).

Les résultats concernant l'étude de phase II (NCT01433263) conduite chez 52 patients atteints de cancer du poumon ou du pancréas ont été publiés, mais l'analyse n'a pas encore été réalisée. Le critère primaire est la variation du volume musculaire de la cuisse mesuré par IRM après 8 semaines. Une tendance à l'amélioration de la masse musculaire et des fonctions physique peut être observée dans le groupe bimagrumab versus placebo (ClinicalTrials.gov, *en ligne*).

d) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés sont des spasmes musculaires, des nausées et vomissements, des diarrhées, des leucopénies, une fatigue et un risque de thrombose (Amato, 2014; ClinicalTrials.gov, *en ligne*).

e) Conclusion

Les premiers résultats sont prometteurs mais nécessitent des études supplémentaires dans la cachexie cancéreuse. Le développement de BYM338 dans la sarcopénie est toujours en cours (ClinicalTrials.gov, *en ligne*).

2.1.5. Anti-myostatine : LY2495655

a) Présentation de la molécule

Le LY2495655 est un anticorps monoclonal anti-myostatine, qui a une activité potentielle anti-cachectique. Une étude de phase II a été conduite chez des patients âgés sarcopéniques pour évaluer l'effet de cet anticorps sur la masse musculaire et les fonctions physiques (Becker, 2015). Une autre étude de phase II (NCT01505530) a été conduite chez des patients atteints de cancer du pancréas, par le laboratoire Eli Lilly and Co (ClinicalTrials.gov, *en ligne*).

b) Mode d'action

La myostatine a un rôle important dans la perte de masse musculaire associée au cancer. LY2495655 cible et inhibe l'action de la myostatine. Ceci entraîne la diminution de l'activité du système ubiquitine-protéasome et donc la diminution de la protéolyse musculaire (Molfino, 2016).

c) Efficacité

L'étude de phase II testant les effets de LY2495655 sur des patients âgés sarcopéniques a montré une augmentation de la masse maigre, et une amélioration significative de la fonction musculaire lors des tests de temps de montée des escaliers, de vitesse de marche rapide et de levée de la chaise aidé des bras (Becker, 2015).

Les résultats de l'étude de phase II conduite chez des patients atteints de cancer du pancréas randomisant 2 doses de LY2495655 ou placebo ne sont pas encore disponibles. Le critère primaire de cette étude est la survie globale.

d) Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont des réactions au site d'injection, des céphalées, une fatigue, des douleurs, des nausées, des diarrhées et une diminution de l'appétit (Cancer research UK, *en ligne*).

e) Conclusion

Les premiers résultats sont prometteurs en termes d'efficacité et de sécurité, mais nécessitent des études supplémentaires dans la cachexie cancéreuse. Les résultats des études sont attendus.

2.1.6. Ruxolitinib

a) Présentation de la molécule

Le ruxolitinib (cf. Figure 17) est un inhibiteur de protéines kinases. Il est actuellement commercialisé en France sous le nom de Jakavi® dans le traitement de la myélofibrose et la maladie de Vaquez (Base de données publique des médicaments, *en ligne*).

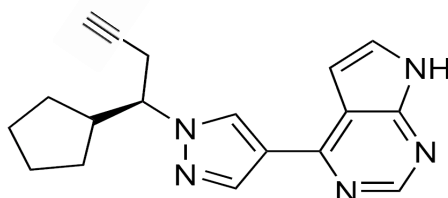


Figure 17 : Structure chimique du ruxolitinib (PubChem, en ligne)

b) Mode d'action

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus Kinases JAK1 et JAK2. Il inhibe la signalisation JAK/STAT, qui est une voie clé pour la régulation de la production des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- α . L'activation de cette voie entraîne une augmentation de l'expression du protéasome, et donc une protéolyse augmentée (Inui, 2002). Ainsi, l'inhibition de cette voie ne peut être que bénéfique sur la masse musculaire.

c) Efficacité

Les études de phase III, COMFORT-1 (Controlled MyeloFibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Therapy) et COMFORT-II chez des patients atteints de myélofibrose ont montré des résultats intéressants en termes d'augmentation du poids et de la survie globale des patients (Mesa, 2015). Des études sont nécessaires chez des patients atteints de cancer pour confirmer ces résultats.

d) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés et listés dans le RCP de Jakavi® sont des infections urinaires, des anémies et thrombocytopénies, des neutropénies, des hémorragies, des ecchymoses et des céphalées. La prise de poids et l'hypertriglycéridémie sont également fréquents (Base de données publique des médicaments, *en ligne*).

e) Conclusion

Une étude clinique de phase II (NCT02072057) avec le ruxolitinib est actuellement en cours dans la cachexie cancéreuse, le critère primaire étant la prise de poids à 3 mois (ClinicalTrial.gov, *en ligne*). Le recrutement n'est pas encore commencé.

De nombreuses options thérapeutiques pour traiter la cachexie et la sarcopénie ont été proposées, focalisant les mécanismes d'action principaux du syndrome : l'anorexie, les cytokines pro-inflammatoires, la myostatine. A ce jour, peu de traitements sont allés au bout de leur développement clinique. Le produit le plus avancé, l'anamorelin, semble prometteur en termes de sécurité et d'efficacité sur les différents paramètres de la cachexie et est en cours d'évaluation par l'EMA pour son autorisation de mise sur le marché. La Figure 18 résume les différents traitements en développement et leurs cibles principales.

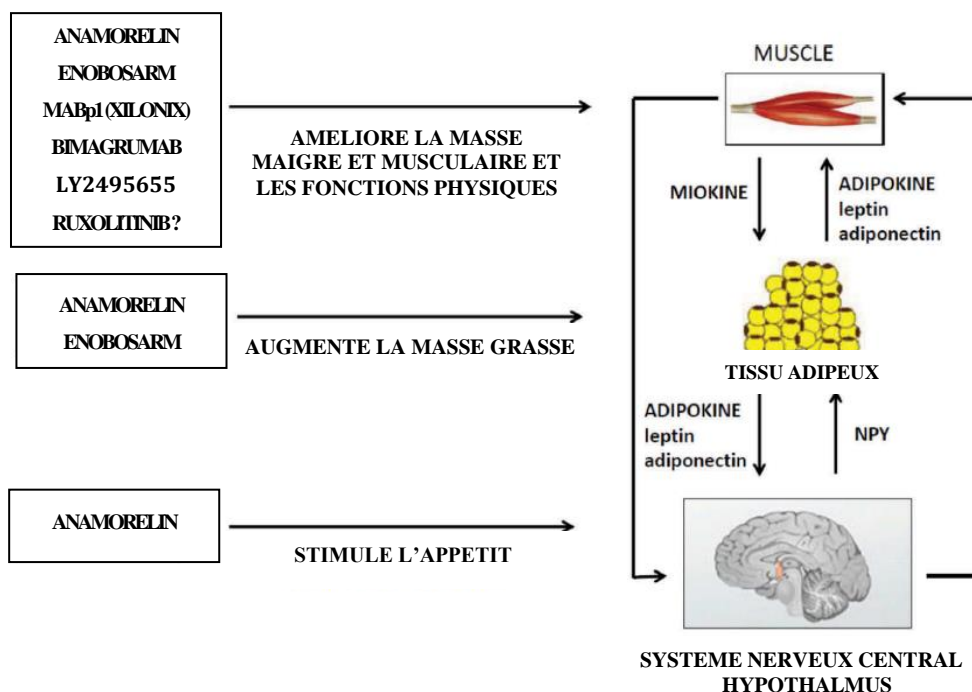


Figure 18 : Synthèse des perspectives de traitement de la cachexie (modifié d'après (Molfino, 2016))

2.2. Aspect non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse passe par une supplémentation nutritionnelle et des conseils hygiéno-diététiques. Il est également important de proposer des activités physiques, un soutien psychologique et des soins palliatifs de support au patient cachectique atteint d'un cancer.

2.2.1. Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle est celle détaillée plus haut (III.1.2. Aspect nutritionnel). Elle implique des conseils hygiéno-diététiques adaptés et personnalisés, ainsi que la prise de compléments nutritionnels oraux contenant de la L-carnitine ou des AG ω -3. En cas d'obstacle physique pour l'alimentation par voie orale, une nutrition entérale ou parentérale peut être nécessaire (Couraud, 2016).

2.2.2. Activité physique

L'activité physique est définie par « tout mouvement produit par contraction des muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos » (OMS, *en ligne*). Elle est de plus en plus envisagée lors de l'élaboration des prises en charges en oncologie, lorsque cela est possible.

L'exercice physique est important pour le développement musculaire. Il induirait la synthèse des protéines musculaires, diminuerait la résistance à l'insuline et atténuerait les effets cataboliques de la cachexie (Maddocks, 2012). Une méta-analyse réalisée par Grande *et al.* a été réalisée sur plus de 3000 publications. L'objectif primaire était l'impact de l'activité physique sur la masse maigre chez des patients atteints de cancer ayant une cachexie selon les critères de Fearon. Aucune des publications retenues ne répondait aux critères d'inclusion du fait de l'absence d'évaluation de l'état de cachexie. Par conséquent, malgré un rationnel fort de l'intérêt de l'exercice physique sur la cachexie cancéreuse, son intérêt reste à démontrer (Grande, 2015).

Différents protocoles d'exercice peuvent être proposés, d'intensité et de durée différente, selon les capacités physiques du patient et ses traitements en cours (Lira, 2015). L'exercice physique contre résistance serait plus efficace comparé aux exercices aérobies, pour améliorer la masse et la force musculaires, et est donc à privilégier (Adams, 2016).

Le challenge est de pouvoir proposer à tous les patients cachectiques l'accès à ces exercices physiques, même à ceux qui sont dans un état de cachexie réfractaire. L'association d'une

prise en charge médicamenteuse pour les aspects anabolisant, orexigène et anti-inflammatoire, d'une prise en charge nutritionnelle pour l'aspect calorique, le tout associé à de l'exercice physique peut permettre d'améliorer la condition physique du patient (Argilès, 2012).

2.3. Prise en charge multimodale

Quelques études sont en cours pour étudier l'intérêt de la prise en charge combinée dans le cadre de la cachexie associée au cancer.

L'étude de phase II Pre-MENAC (NCT01419145) a étudié la faisabilité de l'association d'une activité physique, d'un traitement anti-inflammatoire (celecoxib), d'une supplémentation nutritionnelle et de conseils hygiéno-diététiques chez des patients cachectiques atteints de cancer avancé du poumon ou du pancréas *versus* des soins standards de cancérologie, en parallèle d'une chimiothérapie (ClinicalTrials.gov, *en ligne*). Les patients recevant la thérapie combinée ont présenté une prise de poids et de masse musculaire significative par rapport aux patients recevant un traitement standard, pour lesquels une diminution de ces paramètres est observée. Aucune différence n'est observée entre les deux groupes concernant l'activité physique (Kaasa, 2015). Suite à ces résultats positifs, l'étude de phase III MENAC (NCT02330926) a été lancée. Les conditions de l'étude sont les mêmes et le recrutement est en cours. L'intérêt de la thérapie combinée est étudié par la prise de poids (critère principal), de masse musculaire (mesurée par un scanner en L3) et l'amélioration des fonctions physiques (Kaasa, 2017).

Au regard des différentes approches thérapeutiques envisagées, une prise en charge multimodale qui permet de cibler dans un même temps les causes qui conduisent au syndrome de cachexie cancéreuse semble la meilleure approche en termes d'amélioration du poids, de la masse musculaire, des fonctions et performances physiques et de la qualité de vie (Madeddu, 2015). Il est également important de proposer, au patient mais également à son entourage proche, un support psychologique, qui tend souvent à être négligé. Intégré dans la prise en charge, il permet de diminuer le stress lié à la maladie et aux traitements, d'aider à avoir une meilleure estime de soi et d'améliorer la compliance vis-à-vis des traitements (Reid, 2014).

3. Prévention

La cachexie est un syndrome encore peu connu ou du moins peu considéré, et bien que de belles avancées thérapeutiques soient en cours pour améliorer la prise en charge, cela reste

difficile de traiter efficacement les patients cachectiques. La meilleure solution reste la prévention de la survenue de cet état.

Muscaritoli *et al.* ont proposé quelques mesures de prévention faisant partie de leur approche thérapeutique T.A.R.G.E.T. (Teaching, Awareness, Recognition, Genetics, Exercise/Early intervention and Treatment). Maintenant qu'une définition consensuelle de la cachexie cancéreuse est disponible (Fearon, 2011), ils affirment que l'évolution de la pré-cachexie à la cachexie cancéreuse peut être prévenue grâce à des critères définis. Plusieurs mesures de prévention sont proposées pour ralentir voir éviter l'évolution (Muscaritoli, 2015) :

- améliorer les connaissances et la formation des professionnels de santé lors de leurs études sur l'impact de la nutrition et des altérations métaboliques chez le patient atteint de cancer ;
- sensibiliser les professionnels de santé au fait que la cachexie soit une réelle comorbidité du cancer ;
- sensibiliser les professionnels de santé au diagnostic et à la prise en charge précoce des patients à risque de cachexie.

Lors des Journées Francophones de Nutrition qui ont eu lieu en novembre 2016, des mesures de prévention ont été également évoquées (Senesse, 2016, *en ligne*). Elles impliquent :

- le dépistage systématique des patients, selon les critères de Fearon *et al.* ;
- le suivi des recommandations ;
- le développement de l'ETP (Education Thérapeutique du Patient) ;
- la mise en place de formations professionnelles médicales et paramédicales.

Il est urgent de développer la connaissance de ce syndrome dévastateur et des symptômes associés, afin de mettre en place des mesures précoces et efficaces dès que le diagnostic de pré-cachexie est posé, visant à prévenir plutôt que de traiter ces anomalies qui conduisent inévitablement à la cachexie (Muscaritoli, 2010; Muscaritoli, 2015).

L'EPCRC recommande que les patients à risque de perte de poids puissent avoir accès à des mesures prophylactiques telles que des conseils nutritionnels et une activité physique, car ces interventions sont bénéfiques pour retarder ou prévenir le développement de la cachexie (Radbruch, 2010). La reconnaissance de symptômes tels que des douleurs, des nausées, des vomissements, une anorexie, une perte de poids et la libération de facteurs inflammatoires (cytokines, CRP) chez un patient atteint de cancer peut permettre d'identifier le risque cachectique chez ces patients (Fogelman, 2012).

4. Le rôle du pharmacien

La cachexie est un syndrome associé bien souvent à la phase terminale de nombreuses maladies chroniques dont le cancer, et sa prise en charge entre dans le cadre des soins palliatifs ou soins de support. La place du pharmacien dans la prise en charge de la cachexie ne semble pas être une évidence. Pourtant, le pharmacien étant le « spécialiste du médicament », il doit s'impliquer dans toutes les étapes du circuit du médicament, de son développement à sa délivrance ainsi qu'envers les patients à qui ses médicaments s'adressent.

Au niveau industriel, bien que n'ayant pas un rôle direct auprès des patients, le pharmacien a un rôle important au niveau de la pharmacovigilance et de l'information médicale. Il est responsable de la surveillance des effets indésirables, de l'information et de la prévention auprès des personnes qui le contacte, et doit donc parfaitement connaître le médicament, la pathologie, l'environnement et la concurrence.

A l'hôpital, le rôle des pharmaciens hospitaliers dans la prise en charge de la cachexie et des patients en soins palliatifs plus généralement, est divers et varié (Ordre National des Pharmaciens, *en ligne*; UFR Pharmacie Reims, *en ligne*) :

- il analyse les prescriptions et dispense un conseil pharmaceutique sur le bon usage du médicament : usage, posologie, effets secondaires, voie d'administration ;
- il peut, selon les établissements, participer à la mise en place des ETP, visant à « aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (HAS, *en ligne*) ;
- il peut réaliser des livrets d'information et de prévention sur la cachexie et son environnement, sur les traitements, des fiches posologie, etc. à l'attention des patients et des professionnels de santé concernés ;
- il participe aux actions de pharmacovigilance pour améliorer la connaissance des médicaments : déclaration des effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance (CRPV).

Il est de plus en plus intégré au sein des équipes de prise en charge pluridisciplinaire. La pharmacie clinique consiste en une aide pharmaceutique à la thérapeutique, un suivi thérapeutique, une opinion pharmaceutique et des conseils aux patients.

Le pharmacien d'officine a un rôle indispensable à jouer dans le cadre de la prise en charge des soins palliatifs à domicile. Pour des raisons affectives, et économiques surtout, les soins palliatifs à domicile ont tendance à augmenter (Leterme, 2014). Il intervient dans la gestion

des symptômes présentés par les patients, en collaboration avec les autres professionnels de santé. Il délivre les médicaments, conseille le patient et son entourage, et s'assure que le patient est compliant vis-à-vis de ses traitements. Il a également un rôle d'écoute et d'orientation si besoin (rôle psychosocial) (Joffres, 2012).

Lors de la délivrance des CNO, le pharmacien fournit des conseils hygiéno-diététiques, et aide à choisir les CNO en fonction de la texture, du goût, du type d'apport et de la facilité de prise par le patient (Thébault, 2010)

Etant au plus proche des patients, il est important que, de la même manière qu'à l'hôpital, le pharmacien d'officine puisse avoir un rôle de prévention et d'information sur la cachexie, les traitements et les effets indésirables pouvant survenir, pour améliorer les connaissances des patients et de l'entourage sur cette maladie peu connue. Il peut, pour ce faire, mettre au point des fiches conseils à l'attention des patients. Enfin, il a l'obligation de déclarer tout effet indésirable dont il a connaissance directement au laboratoire commercialisant le médicament ou au CRPV le plus proche (ANSM, *en ligne*).

Conclusion

Le syndrome de cachexie a été évoqué pour la première fois au III^{ème} siècle avant J.-C. par Hippocrate. La cachexie est longtemps restée méconnue des professionnels de santé et peu ou mal prise en charge. La compréhension et la connaissance de la maladie ont progressé grâce à la proposition d'une définition récente de la cachexie lors d'une réunion de consensus en 2008, puis de la cachexie cancéreuse en 2011. Cela a permis de posséder enfin des critères reconnus par tous les professionnels, facilitant le diagnostic et la reconnaissance de la cachexie.

A cause de l'augmentation des maladies chroniques, la prévalence de la cachexie augmente. Elle représente un réel problème de santé publique. Les avancées dans la connaissance des mécanismes de survenue ont permis de réfléchir à une meilleure prise en charge des patients cachectiques, impliquant plusieurs moyens thérapeutiques : médicamenteux, nutritionnels, physiques et psychologiques. La thérapie « idéale » est donc vraisemblablement multi-modale comme souligné par de nombreux experts aujourd'hui. Les traitements actuellement utilisés ne sont pas efficaces sur toutes les composantes du syndrome. Quelques traitements sont en cours de développement avec des résultats cliniques prometteurs ; notamment, l'anamorelin montre une efficacité sur l'appétit et la masse musculaire. Son développement est bien avancé et un dossier de demande d'AMM est en cours. L'intégration de ces nouvelles thérapeutiques sera intéressante dans le cadre d'une prise en charge multimodale.

Cependant, le meilleur moyen de traiter la cachexie est de la prévenir et d'empêcher l'évolution vers un stade réfractaire. La prévention est très importante et nécessite de dépister systématiquement tout patient à risque de cachexie, à partir des symptômes fréquemment retrouvés tels que des douleurs, des nausées, des vomissements, une anorexie, une perte de poids et la production de facteurs inflammatoires chez le patient atteint de cancer, mais également pour toute maladie chronique. Le pharmacien a un rôle important dans la prévention et l'information sur la maladie et sa prise en charge, dans le suivi des patients en soins palliatifs à domicile et dans la délivrance de conseils nutritionnels et pharmaceutiques.

Bien que la connaissance de la cachexie progresse, il reste encore un long chemin pour aboutir à ce qu'elle ne soit plus associée à une augmentation de la mortalité des patients dans le cadre des cancers et d'autres maladies chroniques

Bibliographie

Aaronson, N.K., Ahmedzai, B., Bergman, S., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., et de Haes, J.C. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 : a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85, 365–76.

Académie Française. Dictionnaires d'autrefois. [En ligne] <http://portail.atilf.fr/cgi-bin/dico1look.pl?strippedhw=cachexie&headword=&docyear=ALL&dicoid=ALL&articletype=1>, consulté le 15/11/2016.

Adams, S.C., Segal, R.J., McKenzie, D.C., Vallerand, J.R., Morielli, A.R., Mackey, J.R., Gelmon, K., Friedenreich, C.M., Reid, R.D. et Courneya, K.S. 2016. Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 158 (3), 497-507.

Afmps. DHPC - Direct Healthcare Professional Communications. [En ligne] https://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/pharmacovigilance/dhpc_s_-_direct_healthcare_professional_communications, consulté le 13/01/2017.

Amato, A.A., Sivakumar, K., Goyal, N., David, W.S., Salajegheh, M., Praestgaard, J., Lach-Trifilieff, E., Trendelenburg, A.U., Laurent, D., Glass, D.J., Roubenoff, R., Tseng, B.S. et Greenberg, S.A. 2014. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology* 83(24), 2239–46.

ANSM. Base de données publique des médicaments. [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, consulté le 15/12/2016.

ANSM. Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques. [En ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5c389993d7211ebee0b5ea4770aad330.pdf, consulté le 14/12/2016.

Antoun, S., Besse, B., Planchard, D. et Raynard, B. 2013. Spécificités de la prise en charge nutritionnelle en oncologie thoracique. *Rev Mal Respir* 30, 490–7.

Antoun, S., Birdsell, L., Sawyer, M.B., Venner, P., Escudier, B. et Baracos, V.E. 2010. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patient with advanced renal cell carcinoma : results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 28 (6), 1054-60.

Aoyagi, T., Terracina, K.P., Raza, A., Matsubara, H. et Takabe, K. 2015. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 7(4), 17-29.

Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., Strasser, F., van der Schueren, M. et Preiser, J.C. 2016. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* xxx, 1-38.

Argilés, J.M., Anguera, A. et Stemmler, B. 2013. A new look at an old drug for the treatment of cancer cachexia: megestrol acetate. *Clin Nutr* 32(3), 319-24.

Argilès, J.M., Busquets, S., Lopez-Soriano, F.J., Costelli, P. et Penna, F. 2012. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia ? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 3, 73–76.

Argilés, J.M., Busquets, S., Stemmler, B. et López-Soriano, F.J. 2014a. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 14, 754-762.

Argilés, J.M., Fontes-Oliveira, C.C., Toledo, M. et al. 2014b. Cachexia: a problem of energetic inefficiency. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5, 279–86.

Arthur, S.T., Noone, J.M., Van Doren, B.A., Roy, D. et Blanchette, C.M. 2014. One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA. *Drugs in Context* 3:212265, 1-11.

Baracos, V.E., Reiman, T., Mourtzakis, M., Gioulbasanis, I., et Antoun, S. 2010. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 91(suppl), 1133–7.

Base de données publique des médicaments. RCP Megace. [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67448384&typedoc=R>, consultée le 14/12/2016.

Base de données publique des médicaments. RCP Farlital. [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65353585&typedoc=R>, consultée le 14/12/2016.

Base de données publique des médicaments. RCP Levocarnil. [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67578132&typedoc=R>, consulté le 27/12/2016.

Base de données publique des médicaments. RCP Omacor. [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69248521&typedoc=R>, consulté le 27/12/2016.

Base de données publique des médicaments. RCP Jakavi. [En ligne] http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135584/anx_135584_fr.pdf, consultée le 11/01/2017.

Baumgartner, R.N., Koehler K.M., Gallagher D., Romero, L., Heymsfield, S.B., Ross, R.R., Garry, P.J., Lindeman, R.D. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147, 755-63.

Bean, J.F., Kiely D.K., LaRose S., Alian, J. et Frontera, W.R. 2007. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil* 88, 604-9.

Becker, C., Lord, S.R., Studenski, S.A., Warden, S.J., Fielding, R.A., Recknor, C.P., Hochberg, M.C., Ferrari, S.L., Blain, H., Binder, E.F., Rolland, Y., Poiraudau, S., Benson, C.T., Myers, S.L., Hu, L., Ahmad, Q.I., Pacuch, K.R., Gomez, E. et Benichou, O. 2015. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers : a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(12), 948-57.

Berg, J.M., Tymoczko, J.L. et Stryer, L. 2013. *Biochimie*. 7ème édition, Lavoisier, 1104 p.

Blauwhoff-Buskermolen, S., Ruijgrok, C., Ostelo, R.W., de Vet, H.C.W., Verheul, H.M.W., de van der Schueren, M.A.E. et Langius, J.A.E. 2016. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer* 24, 661-66.

Bohl, C.E, Miller, D.D., Chen, J., Bell, C.E. et Dalton, J.T. 2005. Structural basis for accommodation of nonsteroidal ligands in the androgen receptor. *J Biol Chem* 280(45), 37747-54.

Brown, M.J., Sharma, P., Bennett, P.N. 2012. *Clinical Pharmacology*. 11^{ème} édition. Elsevier. Section 8 : Endocrin system, metabolic conditions, 570-637.

Bruggeman, A.R., Kamal, A.H., LeBlanc, T.W., Ma, J.D., Baracos, V.E. et Roeland, E.J. 2016. Cancer Cachexia: Beyond weight loss. *Journal of Oncology Practice* 12(11), 1163-72.

Cabal-Manzano, R., Bhargava, P., Torres-Duarte, A., Marshall, J., Bhargava, P., et Wainer, I.W. 2001. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *British Journal of Cancer* 84(12), 1599–1601.

Cancer research UK. A trial looking at LY2495655 to treat muscle loss and weakness in people with advanced pancreatic cancer (JDDG). [En ligne] <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-looking-ly2495655-treat-muscle-loss-weakness-advanced-pancreatic-cancer-jddg#undefined>, consulté le 12/01/2017.

Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo ,G., Bischoff, S.C., Compher, C., Correia, I., Higashiguchi, T., Holst, M., Jensen, G.L., Malone, A., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Pirlich, M., Rothenberg, E., Schindler, K., Schneider, S.M., de van der Schueren, M.A., Sieber, C., Valentini, L., Yu, J.C., Van Gossum, A. et Singer, P. 2016. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition xxx*, 1-16.

Cesari, M., Kritchevsky S.B., Newman A.B., Simonsick, E.M., Harris, T.B., Penninx, B.W., Brach, J.S., Tylavsky, F.A., Satterfield, S., Bauer, D.C., Rubin, S.M., Visser, M. et Pahor, M. 2009. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 57(2) 251–259.

Chemama, S., Raynard, B. et Antoun, S. 2016. Conséquences de la diminution de la masse musculaire sur la tolérance des traitements anticancéreux. *Bulletin du cancer* 103(9), 786–93.

ClinicalTrials.gov. Pilot Clinical Trial of Repeated Doses of Macimorelin to Assess Safety and Efficacy in Patients With Cancer Cachexia. [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01614990?term=cancer+cachexia&rank=4>, consulté le 06/01/2017.

ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Anamorelin HCl in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer-Cachexia (ROMANA 1) [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387269>, consulté le 06/01/2017.

ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Anamorelin HCl in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer-Cachexia (ROMANA 2) [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387282>, consulté le 06/01/2017.

ClinicalTrials.gov. Anamorelin HCl in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer-Cachexia (NSCLC-C): An Extension Study (ROMANA 3) [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395914>, consulté le 06/01/2017.

ClinicalTrials.gov. Study of GTx-024 on Muscle Wasting (Cachexia) Cancer. [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00467844>, consulté le 09/01/2017.

ClinicalTrials.gov. A Phase III Study of Xilonix in Patients With Advanced Colorectal Cancer (XCITE). [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767857>, consulté le 11/01/2017.

ClinicalTrials.gov. Clinical Study of BYM338 for the Treatment of Unintentional Weight Loss in Patients With Cancer of the Lung or the Pancreas. [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01433263>, consulté le 12/01/2017.

ClinicalTrials.gov. Dose Range Finding Study of Bimagrumab in Sarcopenia [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333331>, consulté le 12/01/2017.

ClinicalTrials.gov. A Phase 2 Study of LY2495655 in Participants With Pancreatic Cancer. [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505530?term=LY2495655&rank=1>, consulté le 12/01/2017.

ClinicalTrials.gov. Study of Ruxolitinib in the Treatment of Cachexia in Patients With Tumor-Associated Chronic Wasting Diseases. [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072057>, consulté le 11/01/2017.

ClinicalTrials.gov. A Feasibility Study of Multimodal Exercise/Nutrition/Anti-inflammatory Treatment for Cachexia - the Pre-MENAC Study. [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419145>, consulté le 11/01/2017.

Couraud, S., Toffart, A.C., Sakhri, L., Fontaine---Delaruelle, C., Etienne---Mastroianni, B., Besson, E., Forrestier,J., de La Fourcade, L., et le comité de rédaction des

référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2016. *Referentiel sur les Soins de Support et Nutrition : actualisation 2016.* Aristot.

Crawford, J., Johnston, M.A., Taylor, R.P., Dalton, J.T. et Steiner, M.S. 2014. Enobosarm and lean body mass in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 9618).

Crenn, P. et le groupe de travail. 2012. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : orexigènes et autres médicaments anticachectisants. *Nutrition clinique et Métabolisme* 26, 269-77.

Cruz-Jentoft, A.J., Baeyens, J.P., Bauer, J.M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F.C., Michel, J.P., Rolland, Y., Schneider, S.M., Topinková, E., Vandewoude, M. et Zamboni, M. 2010. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39(4), 412-23.

Currow, D.C. et Abernethy, A.P. 2014. Anamorelin hydrochloride in the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Future Oncol* 10(5), 789-802.

Del Fabbro, E., Fearon, K. et Strasser, F. 2016. *Cancer cachexia: mechanisms and progress in treatment.* Elsevier.

Del Ferraro, C., Grant, M., Koczywas, M., Dorr-Uyemura, L.A. 2012. Management of anorexia-cachexia in late stage lung cancer patients. *J Hosp Palliat Nurs* 14(6), 1-12.

Delano, M.J., et Moldawer, L.L. 2006. The Origins of Cachexia in Acute and Chronic Inflammatory. *Nutrition in Clinical Practice* 21, 68-81.

Disse, E. 2011. La ghréline : physiologie et perspectives thérapeutiques. Un acteur primordial de la régulation alimentaire. *Diabète & Obésité* 6(53), 357-63.

Dobs, A.S., Boccia, R.V., Croot, C.C., Gabrail, N.Y., Dalton, J.T., Hancock, M.L., Johnston, M.A. et Steiner, M.S. 2013. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14(4), 335-45.

Doehner, W. et Anker, S.D. 2002. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 85, 7-14.

Donohoe, C.L., Ryan, A.M et Reynolds, J.V. 2011. Cancer Cachexia:Mechanisms and Clinical Implications. *Gastroenterology Research and Practice* 2011, 1-13.

Doyle, C. 2015. Investigational drug for cachexia appears to improve survival results. *Journal of Hematology Oncology Pharmacy* 8(2).

Ebner, N., Steinbeck, L., Doehner, W., Anker, S.D. et von Haehling, S. 2014. Highlights from the 7th Cachexia Conference: muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5, 27–34.

ECOG-ACRIN. ECOG Performance Status. [En ligne] <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>, consulté le 14/11/2016.

Edwards, R.H., Young A., Hosking G.P. et Jones, D.A. 1977. Human skeletal muscle function: description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med* 52, 283–90.

Elkina, Y., Haeling, S., Anker, S.D., et Springer, J. 2011. The role of myostatin in muscle wasting : an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2(3), 143-51.

EORTC. QLQ-C30 questionnaire (V3). [En ligne] http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf, consulté le 08/11/2016.

Esposito, A., Criscitiello, C., Gelao, L., Pravettoni, G., Locatelli, M., Minchella, I., Di Leo, M., Liuzzi, R., Milani, A., Massaro, M. et Curigliano, G. 2015. Mechanisms of anorexia–cachexia syndrome and rationale for treatment with selective ghrelin receptor agonist. *Cancer Treatment Reviews* 41, 793–97.

Evans, W.J., Morley, J.E., Argilès, J.M., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., Marks, D., Mitch, W.E., Muscaritoli, M., Najand, A., Ponikowski, P., Rossi Fanelli, F., Schambelan, M., Schols, A., Schuster, M., Thomas, D., Wolfe, R. et Anker, S.D. 2008. Cachexia : A new definition. *Clinical Nutrition* 27, 793-9.

FACIT. Questionnaire FAACT. [En ligne] <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>, consulté le 03/11/2016.

FACIT. Questionnaires. [En ligne] <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>, consulté le 10/11/2016.

Farkas, J., von Haehling, S., Kalantar-Zadeh, K., Morley, J.E., Anker, S.D. et Lainscak, M. 2013. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 4, 173–8.

Fearon, K., Strasser F., Anker S.D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R.L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., Baracos, V.E. et al. 2011. Definition and classification of cancer cachexia : an international consensus. *Lancet Oncol* 12, 489-95.

Fearon, K.C.H. 2008. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 44(8), 1124–32.

Fielding, R.A., Vellas B., Evans W.J., Bhasin, S., Morley, J.E., Newman, A.B., Abellan van Kan, G., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., Cederholm, T., Chandler, J., De Meynard, C., Donini, L., Harris, T., Kannt, A., Keime Guibert, F., Onder, G., Papanicolaou, D., Rolland, Y., Rooks, D., Sieber, C., Souhami, E., Verlaan, S., et Zamboni, M. 2011. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 12(4), 249-56.

Fisher, G.A. 2015. A phase III study of xilonix in refractory colorectal cancer patients with weight loss. *J Clin Oncol* 33(suppl 3), abstr 685.

Fogelman, D.R., Wang, X.S., Hassan, M., Li, D., Javle, M.M., Katz, M.H.G, Overman, M.J., Varadhachary, G.R, Shroff, R.T., Wolff, R.A. et Abbruzzese, J.L. 2012. Can we identify patients with cancer at high risk for cachexia? A prospective study in pancreatic cancer (PC) ? *Journal of Clinical Oncology* 30(4) suppl, 219.

Food and Drug Administration. SmPC Megace. [En ligne] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020264s017lbl.pdf, consulté le 14/12/2016.

Garber, K. 2016. No longer going to waste. *Nat Biotechnol* 34(5), 458-61.

Gerozissis, K. 2001. Insuline cérébrale : régulation et rôle sur la prise alimentaire. *Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition* V(4), 171-5.

Grande, A.J., Silva, V. et Maddocks, M. 2015. Exercise for cancer cachexia in adults: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 6, 208–11.

Grossberg, A.J., Jarrad M. Scarlett, J.M. et Marks, D.L. 2010. Hypothalamic Mechanisms in Cachexia. *Physiol Behav* 100(5), 478–489.

Guillory, B. Splenser, A. et Garcia, J. 2013. The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes. *Vitam Horm* 92, 61-106.

HAS. Education Thérapeutique du patient (ETP). [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp, consulté le 13/01/2017.

HAS. 2003. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés (2003). [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf, consulté le 10/11/2016.

HAS. 2005. Recommandations pour la pratique clinique : masso-kinésithérapie dans la conservation des capacités motrices de la personne âgée fragile à domicile. [En ligne] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations.pdf>, consulté le 15/11/2016.

HAS. 2007. Synthèse des recommandations professionnelles (2007) - Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. [En ligne] 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_denuitrition_personnes_agees.pdf, consulté le 10/11/2016.

Hébrant, A. 2014. La dénutrition et le danger de la supplémentation. *Onco* 8(6), 1-5.

Hickish, T., Andre, T., Wyrwicz, L., Saunders, M., Sarosiek, T., Kocsis, J., Nemecek, R., Rogowski, W., Lesniewski-Kmak, K., Petruzella, L., Apte, R.N., Mohanty, P., Stecher, M., Simard, J. et de Gramont, A. 2017. MABp1 as a novel antibody treatment for advanced colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 18(2), 192–201.

Hofbauer, K.G., Anker, S.D., Inui, A. et Nicholson, J.R. 2006. *Pharmacotherapy of Cachexia*. CRC Press. 2006. 608 p.

Hong, D.S., Hui, D., Bruera, E., Janku, F., Naing, A., Falchook, G.S., Piha-Paul, S., Wheler, J.J., Fu, S., Tsimberidou, A.M., Stecher, M., Mohanty, P., Simard, J. et Kurzrock, R. 2014. MABp1, a first-in-class true human antibody targetin interleukin-1 α in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol* 15, 656–66.

Honors, M.A. et Kinzig, K.P. 2012. The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 3, 5-11.

Icar, P., Kafara, P., Steyaert, J.M., Schwartz, L. et Lincet, H. 2014. The metabolic cooperation between cells in solid cancer tumors. *Biochim Biophys Acta* 1846, 216-25.

INCa. Qu'est ce qu'un cancer ? [En ligne] <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer>, consulté le 17/11/2016.

Inui, A. 1999. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Are Neuropeptides the Key ? *Cancer Research* 59, 4493–501.

Inui, A. 2002. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin* 52, 72-9.

Jacotot, B. et Campillo, B. 2003. *Nutrition humaine*. Paris. Edition Masson. 311 p.

Joffres, L. 2012. Prise en charge du patient en fin de vie et maintien à domicile : rôle du pharmacien d'officine. 192 pages. *Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie*. Université Paul Sabatier. Toulouse. 2012TOU32072.

Jourdain, M., Aussilous, N. et Cynober, L. 2005. Contribution de la séquestration splanchnique des acides aminés à la physiopathologie de la sarcopénie. *La revue de gériatrie* 30(7), 485-90.

Kaasa, S. et Fearon, K. 2017. MENAC study. *European Palliative Care Research Centre*. [En ligne] <https://www.ntnu.edu/prc/menac-study-presentation>, consulté le 10/01/2017.

Kaasa, S., Solheim, T., Laird, B.J.A., Balstad, T.R., Stene, G.B., Bye, A., Fallon, M.T., Fayers, P. et Fearon, K. 2015. A randomised, open-label trial of a Multimodal Intervention (Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory Medication) plus standard care *entraînant* standard care alone to prevent / attenuate cachexia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin O* 33(suppl), abstr 9628.

Karnofsky, D. et Burchenal, J. 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *MacLeod C*, 191–205.

Kir, S., White, J.P., Kleiner, S., Kazak, L., Cohen, P., Baracos, V.E. et Spiegelman, B.M. 2014. Tumour derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature* 513, 100-4.

Kraft, M., Kraft, K., Gärtner, S., Mayerle, J., Simon, P., Weber, E., Schütte, K., Stieler, J., Koula-Jenik, H., Holzhauer, P., Gröber, U., Engel, G., Müller, C., Feng, Y.S., Aghdassi, A., Nitschel, C., Malfertheiner, P., Patrzyk, M. et Lerch, M.M. 2012. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) - a randomized multicentre trial. *Nutrition Journal* 11(52), 1-6.

La Ligue contre le cancer. Je m'informe sur le cancer. [En ligne] https://www.ligue-cancer.net/article/9523_le-cancer-en-france, consulté le 17/11/2016.

Lach-Trifilieff, E., Minetti, G.C., Sheppard, K., Ibebunjo, C., Feige, J.N., Hartmann, S., Brachat, S., Rivet, H., Koelbing, C., Morvan, F., Hatakeyama, S. et Glass, D.J. 2014. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol Cell Biol* 34(4), 606-18.

Larousse. Encyclopédie Larousse. [En ligne] <http://www.larousse.fr/encyclopedie/>, consulté le 21/10/2016.

Lauretani, F., Russo C.R., Bandinelli S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di Iorio, A., Corsi, A.M., Rantanen, T., Guralnik, J.M. et Ferrucci, L. 2003. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J. Appl. Physiol* 95(5), 1851-60.

Laviano, A., Cangiano, C., Fava, A., Muscaritoli, M., Mulieri, G. et Rossi Fanelli, F. 1999. Peripherally injected IL-1 induces anorexia and increases brain tryptophan concentrations. *Adv Exp Med Biol* 467, 105-8.

Laviano, A., Di Lazzaro Giralardi, G. et Koverech, A. 2016. Does nutrition support have a role in managing cancer cachexia? *Curr Opin Support Palliat Care* 10(4), 288-92.

Laviano, A., Maurizio Muscaritoli, M. et Rossi Fanelli F. 2006. Section 9 : Lipid Mobilising Factor in Cancer Cachexia. *Cachexia and Wasting: A Modern Approach*. Editions Springer. 2006.

Leterme, V. 2014. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients en soins palliatifs à domicile. 138 pages. *Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie*. Université Claude Bernard. Lyon. 2014. 2014LYO1P006.

Lieutaud, J. 1761. *Précis de la médecine pratique, contenant l'histoire des maladies, & la manière de les traiter : avec des observations & des remarques critiques sur les points les plus intéressants*. Paris. Chez Vincent, Imprimeur-Libraire de Mgr. le Duc de Bourgogne. 597 p.

Lira, F.S., Antunes, B.M., Seelaender, M. et Rosa Neto, J.C. 2015. The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 9(4), 317-24.

Ma, Y.J., Yu, J., Xiao, J. et Cao, B.W. 2015. The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation. *Nutr Cancer* 67(1), 112-8.

Maccio, A. 2012. Current pharmacotherapy options for cancer anorexia&cachexia. *Expert Opin. Pharmacother* 13(17), 2453-72.

Maddocks, M., Murton, A.J. et Wilcock, A. 2012. Therapeutic exercise in cancer cachexia. *Crit Rev Oncog* 17(3), 285-92.

Madeddu, C., Mantovani, G., Gramignano, G. et Macciò, A. 2015. Advances in pharmacologic strategies for cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 16(14), 2163-77.

Malthièry, Y. et Savagner, F. 2006. Métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse : exemple des tumeurs endocrines riches en mitochondries. *Annales d'Endocrinologie* 67(3), 205-13.

Mantovani, G., Macciò, A., Lai, P., Massa, E., Ghiani, M., Santona, M.C. 1998. Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms. *Crit Rev Oncog* 9(2), 99-106.

Mantovani, G., Macciò, A., Madeddu C., Gramignano, G., Rita Lusso, M., Serpe, R., Massa, E., Astarà, G., et Deiana, L. 2006. A Phase II Study with Antioxidants, Both in the Diet and Supplemented, pharmaconutritional Support, Progestagen, and Anti-Cyclooxygenase-2 Showing Efficacy and Safety in Patients with Cancer-Related Anorexia/Cachexia and Oxidative Stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(5), 1030-4.

Mantovani, G., Macciò, A., Madeddu, C., Serpe, R., Massa, E., Dessì, M., Panzone, F. et Contu, P. 2010. Randomized Phase III Clinical Trial of Five Different Arms of Treatment in 332 Patients with Cancer Cachexia. *Oncologist* 15(2), 200–11.

Mantovani, G., Madeddu, C., Macciò, A., Gramignano, G., Lusso, M.R., Massa, E., Astara, G. et Serpe, R. 2004. Cancer-Related Anorexia/Cachexia Syndrome and Oxidative Stress: An Innovative Approach beyond Current Treatment. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 13(10), 1651-59.

Martin, L., Senesse, P., Gioulbasanis, I., Antoun, S., Bozzetti, F., Deans, C., Strasser, F., Thoresen, L., Jagoe, R.T., Chasen, M., Lundholm, K., Bosaeus, I., Fearon, K.H. et Baracos, V.E. 2015. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *J. Clin. Oncol* 33(1), 90–99.

Martins, P. 2015. Determining normative values of the 4-step stair climb task as a measure of muscular power in older adults. 2015 [en ligne] <http://scholarworks.csustan.edu/bitstream/handle/011235813/937/MartinsP.summer2015.pdf?sequence=1>, consulté le 15/11/2016.

Mathias, S., Nayak U.S., et Isaacs B. 1986. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 67(6), 387-9.

Mazière, J. 2012. *Dénutrition et cancer.* [en ligne] http://www.dufmcepp.upstlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091008162439.pdf, consulté le 05/11/2016.

Mesa, R.A., Verstovsek, S., Gupta, V., Mascarenhas, J., Atallah, E., Burn, T., Sun, W., Sandor, V., et Gotlib, J. 2015. Effects of Ruxolitinib Treatment on Metabolic and Nutritional Parameters in Patients With Myelofibrosis From COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15(4), 214–21.

Miyamoto, Y., Hanna, D.L., Zhang, W., Baba, H., et Lenz, H.J. 2016. Molecular Pathways: Cachexia Signaling - A Targeted Approach to Cancer Treatment. *Clinical Cancer Research* 22(16), 3999-4004.

Mochamat, Cuhls, H., Marinova, M., Kaasa, S., Stieber, C., Conrad, R., Radbruch, L. et Mück, M. 2016. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 1-15.

- Molfino, A., Amabile, M.I., Rossi Fanelli, F. et Muscaritoli, M. 2016.** Novel therapeutic options for cachexia and sarcopenia. *Expert Opinion on Biological Therapy* 16(10), 1239-44.
- Molfino, A., Formiconi, A., Rossi Fanelli, F. et Muscaritoli, M. 2014.** Ghrelin: from discovery to cancer cachexia therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17, 471-76.
- Morley, J.E., von Haehling, S. et Anker, S.D. 2014.** Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5(2), 83-87.
- Mueller, T.C., Burmeister, M.A., Bachmann, J. et Martignoni, M.E. 2014.** Cachexia and pancreatic cancer: Are there treatment option ? *World J Gastroenterol* 20(28), 9361-73.
- Murphy, R.A., Mourtzakis, M., Chu, Q.S., Baracos, V.E., Reiman, T., et Mazurak, V.C. 2011.** Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 117, 1775-82.
- Murray, R.K., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennely, P.J., Rodwell, V.W. et Weil, P.A. 2013.** *Biochimie illustrée de Harper*. 5ème édition. Editions de boeck, 2013, 98 p.
- Muscaritoli, M., Anker, S.D., Argilès, J., Aversa, Z., Bauer, J.M., Biolo, G., Boirie, Y., Bosaeus, I., Cederholm, T., Costelli, P., Fearon, K.C., Laviano, A., Maggio, M., Rossi Fanelli, F., Schneider, S.M., Schols, A., Sieber, C.C. 2010.** Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia : Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical Nutrition* 29, 154-9.
- Muscaritoli, M., Molfino, A., Lucia, S. et Rossi Fanelli, F. 2015.** Cachexia: a preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 94, 251-59.
- Nabavi, S.F., Bilotto, S., Russo, G.L., Orhan, I.E., Habtemariam, S., Daglia, M., Devi, K.P., Loizzo, M.R., Tundis, R. et Nabavi, S.M. 2015.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer Metastasis Rev* 34(3), 359-80.
- NACRe.** Prévenir la dénutrition au cours du cancer et son traitement. [En ligne] <http://www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Prevenir-la-denutrition-au-cours-du-cancer-et-son-traitement>, consulté le 28/12/2016.

Nagaya, N., Kojima, M. et Kangawa, K. 2006. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Internal Medicine* 45(3), 127-34.

Nestlé Nutrition Institute. Mini Nutritional Assessment - MNA® Elderly. [En ligne] http://www.mna-elderly.com/forms/MNA_french.pdf, consulté le 08/11/2016.

Norman, K., Stobäus N., Gonzalez M.C., Schulzke, J.D. et Pirlich, M. 2011. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* 30(2), 135-42.

OMS. Activité physique. [En ligne] <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>, consulté le 09/01/2017.

Ordre National des Pharmaciens. Pharmacien hospitalier. [En ligne] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Hopital/Pharmacien-hospitalier>, consulté le 13/01/2017.

Paulsen, O., Klepstad, P., Rosland, J.H., Aass, N., Albert, E., Fayers, P. et Kaasa, S. 2014. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol* 32, 3221-28.

SFNEP. Compléments Nutritionnels Oraux. [En ligne] 2014. <http://www.sfnep.org/81-affichage-blog/question-du-moment/849-cno>, consulté le 20/12/2016.

Proctor, M.J., Morrison, D.S., Talwar, D., Balmer, S.M., O'Reilly, D.S., Foulis, A.K., Horgan, P.G. et McMillan, D.C. 2011. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 104(4), 726–34.

PubChem. Enobosarm. [En ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11326715>, consulté le 11/01/2016.

PubChem. Omega-3 Fatty acids. [En ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56842239#section=Computed-Properties>, consulté le 20/12/2016.

PubChem. Ruxolitinib. [En ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ruxolitinib>, consulté le 11/01/2016.

- Quilliot, D., Thibault, R., Bachmann, P., Guex, E., Zéanandin, G., et Coti-Bertrand, P. 2016.** *Traité de nutrition clinique*. Editions K'Noë, 1507 pages.
- Radbruch, L., Elsner, F., Trottenberg, P., Strasser, F., Baracos, V. et Fearon, K. 2010.** *Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia*. Aachen, Department of Palliative Medicinen/ European Palliative Care Research Collaborative. 38 p.
- Rakoff-Nahoum, S. 2006.** Why Cancer and Inflammation? *Yale J Biol Med* 79(3-4), 123–30.
- Raynard, B. et Antoun, S. 2016.** *Traité de nutrition clinique*. Chapitre 39 : Physiopathologie de la cachexie et de la sarcopénie. Editions K'Noë, 619-629.
- Raynard, B., Thézenas, S., Flori, N., Fiore, S., Simon, M. et Senesse P. 2014.** O21: L'échelle visuelle analogique (EVA) des ingesta est un bon marqueur pronostique en cancérologie. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 28(1), S40
- Razungles, J., Cavallès, V., Jalaguier, S. et Teyssier, C. 2013.** L'effet Warburg : de la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *Med Sci* 29, 1026–33.
- Reid, J. 2014.** Psychosocial, educational and communicative interventions for patients with cachexia and their family carers. *Curr Opin Support Palliat Care* 8(4), 334–38.
- Ries, A., Trottenberg, P., Elsner, F., Stiel S., Haugen, D., Kaasa, S. et Radbruch, L. 2012.** A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 26(4), 294-304.
- Rolland, Y. 2013.** *La sarcopénie*. Springer Healthcare. Chapitre 7, En pratique clinique : Appréciation du volume, de la force et de la fonction musculaires, 71-78.
- Ross, P.J., Ashley, S., Norton, A., Priest, K., Waters, J.S., Eisen, T., Smith, I.E., O'Brien, M.E. 2004.** Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancer ? *Br J Cancer* 90, 1905-11.
- Rossi Fanelli, F., Cangiano, C., Ceci, F., Cellerino, R., Franchi, F., Menichetti, E.T., Muscaritoli, M. et Cascino, A. 1986.** Plasma tryptophane and anorexia in human cancer. *Eur J Clin Oncol* 22, 89-95.
- Rubbieri, G., Mossello, E. et Di Bari, M. 2014.** Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 11(3), 181-4.

Ruiz Garcia, V., López-Briz, E., Carbonell Sanchis, R., Gonzalvez Perales, J.L. et Bort-Marti, S. 2013. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 28(3).

Sato, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Ohgusu, H., Kangawa, K. et Kojima, M. 2012. Structure, regulation and function of ghrelin. *Journal of Biochemistry* 151(2), 119-28.

Schneider, S. 2013. *La Sarcopénie*. Springer Healthcare. Chapitre 5, Diagnostic différentiel entre dénutrition, sarcopénie et cachexie, 53-62.

Senesse, P. et Latino-Martel, P. 2012. *Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer. Recommandations professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP)*, 24 p.

Senesse, P. 2016. Les nouveaux traitements de la cachexie cancéreuse chez l'homme. [En ligne]
http://sofog.org/system/file_downloads/19/files/original/M_175_Pierre_Sen.pptx.pdf?1475764971, consulté le 10/01/2017.

Senesse, P., Bachmann, P., Bensadoun, R.J., Besnard, I., Bourdel-Marchassone, I., Bouteloup, C., Crenn, P., Goldwasser, F., Guérin, O., Latino-Marteli, P., Meuric, J., May-Lévink, F., Michallet, M., Vasson, M.P. et Hébuterne, X. 2014. Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP). *Digestive and Liver Disease* 46, 667–74.

Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M.P., Albu, J., Heymsfield, S.B. et Heshka, S. 2004. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 97, 2333–38.

Silvério, R., Laviano, A., Rossi Fanelli, F. et Seelaender, M. 2011. L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2(1), 37–44.

Srinath, R. et Dobs, A. 2014. Enobosarm (GTx-024, S-22): a potential treatment for cachexia. *Future Oncol* 10(2), 187–94.

Sun, L., Quan, X.Q. et Yu, S. 2015. An Epidemiological Survey of Cachexia in Advanced Cancer Patients and Analysis on Its Diagnostic and Treatment Status. *Nutr Cancer* 67(7), 1056-62.

Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Nakamura, N. et Inui, A. 2013. Cancer cachexia - pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 48, 574-94.

Suzuki, K., Simpson, K.A., Minnion, J.S., Shillito, J.C. et Bloom, S.R. 2010. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 57(5), 359-72.

Tarricone, R., Ricca G., Nyanzi-Wakholi B., et Medina-Lara, A. 2016. Impact of cancer anorexia-cachexia syndrome on health-related quality of life and resource utilisation: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 99, 49–62.

Temel, J.S., Abernethy, A.P., Currow, D.C., Friend J., Duus, E.M., Yan, Y. et Fearon, K.C. 2016. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 17(4), 519–31.

Thébault, J. 2010. Prise en charge diététique du patient cancéreux. 121 pages. *Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie.* Université de Nantes. Nantes. 2010NANT032P.

Tisdale, M.J. 2002. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2, 862–871.

Trocoli, A., et Djavaheri-Mergny, M. 2011. The complex interplay between autophagy and NF- κ B signaling pathways in cancer cells. *Am J Cancer Res* 1(5), 629–49.

Tuca, A., Jimenez-Fonseca, P. et Gascón, P. 2013. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 88, 625-36.

Ueno, H., Yamaguchi, H., Kangawa, K. et Nakazato, M. 2005. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept* 126(1-2), 11-19.

UFR Pharmacie Reims. Praticien hospitalier. [En ligne] http://www.univ-reims.fr/minisite_104/debouches/praticien-hospitalier/debouches-praticien-hospitalier,8366,15976.html, consulté le 13/01/2017.

Valko, M., Morris, H. et Cronin, M.T.D. 2005. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Current Medicinal Chemistry* 12, 1161-208.

Vidal. La base de données en ligne des prescripteurs libéraux. [En ligne] <https://www.vidal.fr/>, consulté le 15/12/2016.

Vidal. Infos pratiques. [En ligne] <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id10442.htm>, consulté le 12/11/2016.

Von Haeling, S., Anker, M.S. et Anker, S.D. 2016. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016, Vol. 7, pp. 507-9.

Watchorn, T.M., Waddell, I., Dowidar, N., et al. 2001. Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF-(kappa)B and STAT3. *FASEB J*. 2001, Vol. 15(3), pp. 562-4.

Wen, H.S., Li, X., Cao, Y.Z., Zhang, C.C., Yang, F., Shi, Y.M. et Peng, L.M. 2012. Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide. *7. Chemotherapy* 58, 461-46.

WHO. BMI classification. [En ligne] http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html, consulté le 10/11/2016.

Ye, J. 2008. Regulation of PPAR γ function by TNF- α . *Biochem Biophys Res Commun* 374(3), 405–8.

Yennurajalingam, S., Frisbee-Hume, S., Palmer, J.L., Delgado-Guay, M.O., Bull, J., Phan, A.T., Tannir, N.M., Litton, J.K., Reddy, A., Hui, D., Dalal, S., Massie, L., Reddy, S.K. et Bruera, E. 2013. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 31, 3076-82.

Yoshida, T. et Delafontaine, P. 2015. Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States. *Am J Med Sci* 350(4), 250–256.

Zazzo, J.F., Antoun, S., Basdevant, A., Bouteloup, C., Cano, N., Ciangura, C., Colomb, V., Crenn, P., Hasselmann, M., Hébuterne, X., Lescut, D., Melchior, J.C., Pison, C., Raynaud-Simon, A. et Rigaud, D. 2010. *Dénutrition : une pathologie méconnue dans une société d'abondance*. Ministère de la Santé et des Sports, 92 p.

Zhang, H. et Garcia, J.M. 2015. Anamorelin hydrochloride for the treatment of cancer-anorexia-cachexia (CACS) in nonsmall cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 16(8), 1245–53.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire QLQ-C30 (EORTC, en ligne)



EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

--	--	--	--

Your birthdate (Day, Month, Year):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Today's date (Day, Month, Year):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. All rights reserved. Version 3.0



Annexe 2 : Questionnaire Mini Nutritional AssessmentTM (Nestlé Nutrition Institute, en ligne)

Mini Nutritional Assessment		Nestlé NutritionInstitute	
MNA [®]			
Nom :		Prénom :	
Sexe :		Age :	Date :
Poids, kg :		Taille, cm :	
<p>Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.</p>			
Dépistage			
<p>A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = baisse sévère des prises alimentaires 1 = légère baisse des prises alimentaires 2 = pas de baisse des prises alimentaires <input type="checkbox"/></p> <p>B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids <input type="checkbox"/></p> <p>C Motricité 0 = au lit ou au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile <input type="checkbox"/></p> <p>D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non <input type="checkbox"/></p> <p>E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence légère 2 = pas de problème psychologique <input type="checkbox"/></p> <p>F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)² 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23 <input type="checkbox"/></p> <p>Score de dépistage (sous-total max. 14 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: à risque de dénutrition 0-7 points: dénutrition avérée</p> <p>Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R</p>	<p>J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas <input type="checkbox"/></p> <p>K Consomme-t-il ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <p>0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ? 0 = non 1 = oui <input type="checkbox"/></p> <p>M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>N Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté <input type="checkbox"/></p> <p>O Le patient se considère-t-il bien nourri ? 0 = se considère comme dénutri 1 = n'est pas certain de son état nutritionnel 2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition <input type="checkbox"/></p> <p>P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Q Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1,0 = CB > 22 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>R Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31 <input type="checkbox"/></p> <p>Évaluation globale (max. 16 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Score de dépistage <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Score total (max. 30 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Appréciation de l'état nutritionnel</p> <p>de 24 à 30 points <input type="checkbox"/> état nutritionnel normal de 17 à 23,5 points <input type="checkbox"/> risque de malnutrition moins de 17 points <input type="checkbox"/> mauvais état nutritionnel</p>		
<p>Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006; 10:456-465. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Geront 2001;56A: M366-377. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487. © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M Pour plus d'informations : www.mna-elderly.com</p>			

La cachexie cancéreuse : état des lieux

La cachexie est un syndrome multifactoriel complexe qui survient lors de la phase terminale de la plupart des maladies chroniques, et connue pour altérer sévèrement la qualité de vie des patients. La prévalence de la cachexie est en augmentation suite à l'augmentation des cancers et autres maladies chroniques. Elle est particulièrement associée au cancer et sa prévalence est estimée à 70-80 % dans les phases avancées de la maladie. La cachexie cancéreuse est définie par des perturbations importantes du métabolisme des lipides, glucides et protéines. Ces perturbations sont à l'origine de l'augmentation de la dépense énergétique, de la perte de poids et de la sarcopénie chez les patients atteints de cancer à un stade avancé.

La prise en charge de la cachexie est complexe et représente un véritable problème de santé publique. Les traitements actuellement disponibles ne sont pas suffisamment efficaces sur les différentes composantes du syndrome. De nouveaux traitements sont en développement et certains d'entre eux se révèlent prometteurs. L'intérêt d'une prise multimodale est de plus en plus démontré. La prévention est indispensable afin de diagnostiquer précocement les patients à risque de cachexie et ainsi éviter ou ralentir l'évolution de ce syndrome. Le pharmacien a un rôle important dans la prévention et le suivi de ces patients.

Mots-clés : Cachexie, cachexie cancéreuse, anorexie, sarcopénie, prise en charge multimodale, pharmacien.

Cancer cachexia: a recent overview

Cachexia is a complex multifactorial syndrome that occurs during the end-stage of most chronic diseases, which is known to severely impede the patient quality of life. The disease's knowledge has been progressed over the centuries. The prevalence of cachexia is increasing due to an increase in cancers and other chronic diseases. It is particularly associated with cancer and is estimated about 70-80% in the advanced stages of the disease. Cancer cachexia is defined by significant disturbances in the metabolism of lipids, carbohydrates and proteins. These disturbances are the cause of increased energy expenditure, weight loss and sarcopenia in a patient with advanced cancer.

The management of cachexia is complex and represents a real public health problem. The currently available treatments are not sufficiently effective on the various components of the syndrome. New treatments are under development and some of them are promising. Prevention is essential in order to diagnose patients at risk of cachexia and to avoid or slow down the evolution of this syndrom. The pharmacist has an important role in the prevention and on the patient's management follow-up.

Keywords : Cachexia, cancer cachexia, anorexia, sarcopenia, multimodal treatment, pharmacist.