

Symposium: Adjuvants au Support Nutritionnel en Cancérologie

Journées Francophones de Nutrition
Bruxelles Jeudi 11 Décembre

Dr Sami ANTOUN

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
FACULTÉ
DE MÉDECINE

ÉCOLE
DES SCIENCES
DU CANCER
GUSTAVE ROUSSY



Déclaration d'intérêts de M. Sami ANTOUN

- Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports

Non

- Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion

Oui

**Sociétés : Nutricia Nutrition Clinique, Baxter,
Fresenius Kabi,**

B Braun, Amgen

- Intérêts financiers (actions, obligations)

Non

- Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance

Non

- Réception de dons sur une association dont je suis responsable

Non

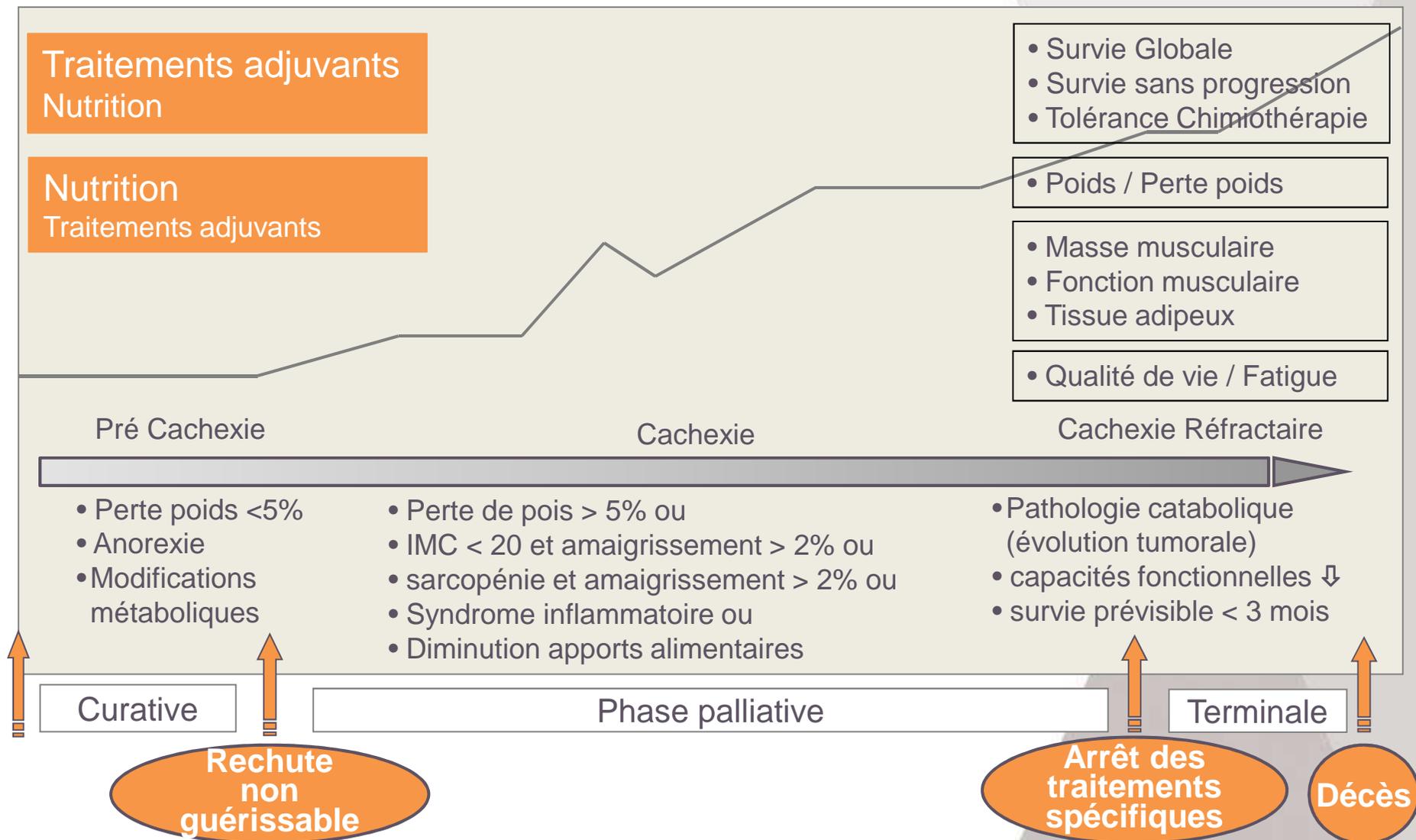
- Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don

Non

- Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie

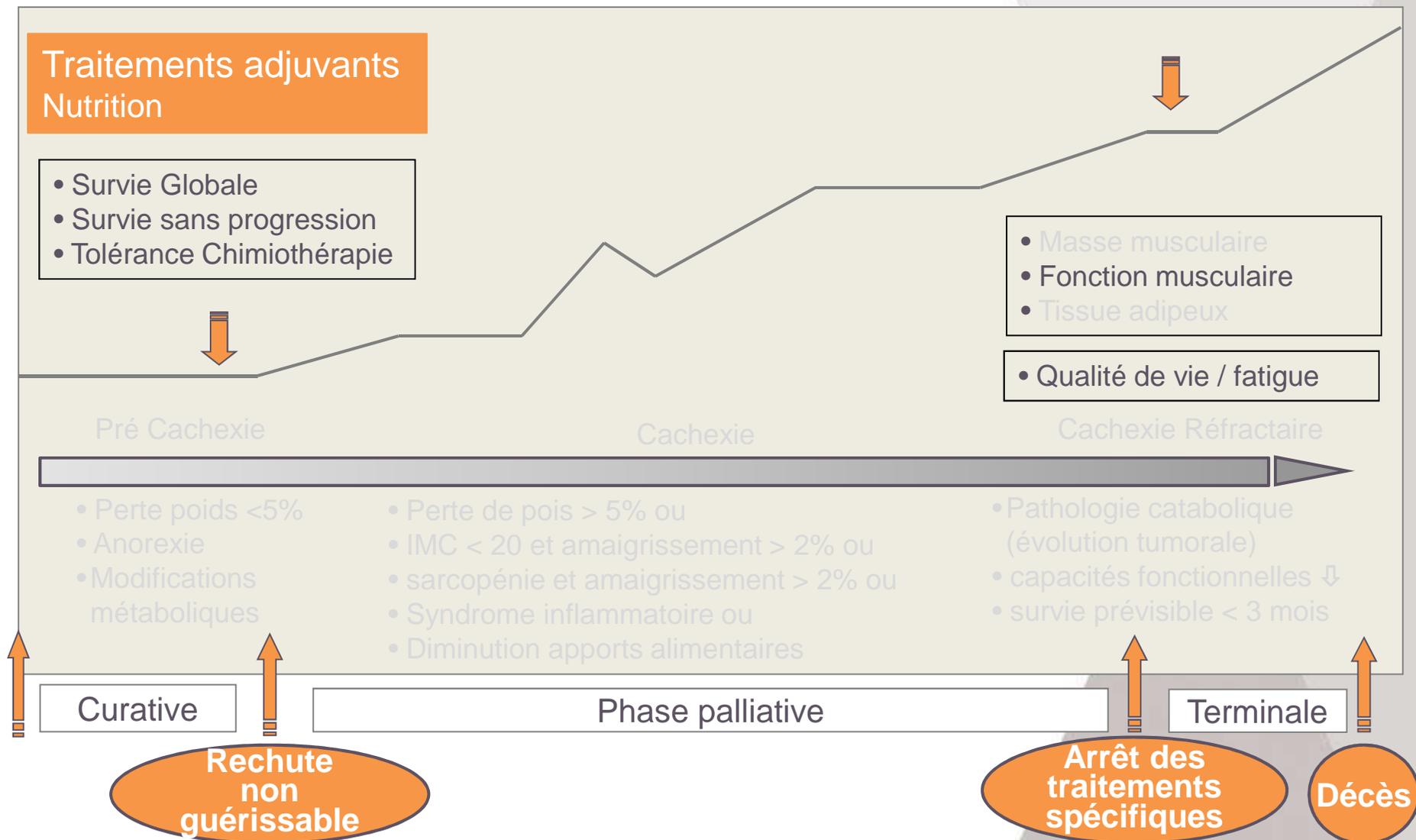
Non

Cancers Métastatiques / Maladie Chronique



Fearon, Lancet Oncol 2011

Cancers Métastatiques / Maladie Chronique



Fearon, Lancet Oncol 2011

Prise en Charge Précoce Soins Support

- ❑ Prise en charge initiale cancer poumon métastatique non à petites cellules
Étude randomisée, prise en charge précoce n=77 vs. standard n=74
PS: 0=37%; 1=54%; 2=9%
- ❑ Consultation spécialisée dans les 3 semaines de l'inclusion puis tout les mois. Les CAT sont adaptées des recommandations nationales US de prise en charge palliative
- ❑ Un des items: gestion des symptômes: Douleur, dyspnée, fatigue et troubles du sommeil, humeur (anxiété, syndrome dépressif), troubles digestifs (anorexie, perte de poids, nausée, vomissements, constipation)

Analyse des items de qualité de survie après 12 semaines de suivi (moyenne ± SD)

	Prise en charge standard (n=47)	Prise en charge précoce (n=60)	Différence entre les 2 prises en charge (IC 95%)	P
FACT-L	91,5±15,8	98,0±15,1	6,5 (0,5-12,4)	0,03
LCS	19,3±4,2	21,0±3,9	1,7 (0,1-3,2)	0,04
TOI	53,0±11,5	59,0±11,6	6,0 (1,5-10,4)	0,009

FACT-L: Fonctional Assessment Cancer Therapy Lung; de 0 - 136 (score élevé meilleur qualité de vie)

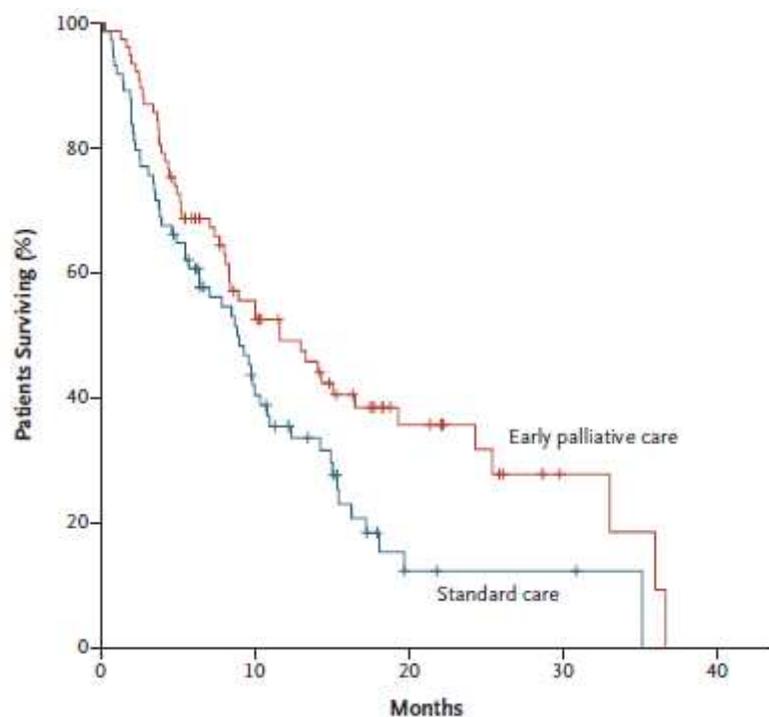
LCS: Lung Cancer Subscale; score de 0-28 (score élevé moins de symptômes)

TOI trial outcome index: somme des scores de LCS et des scores activité physique et fonctionnel du FACT; score de 0-84 (score élevé meilleur qualité de vie)

Temel, NEJM, 2010

Prise en Charge Précoce Soins Support

Type de prise en charge	Standard	Précoce
Pourcentage de patients hospitalisés de l'inclusion au décès	76,8%	73,5%
Médiane d'hospitalisation	7,0 (0-45)	5,0 (0-50)
Pourcentage de patients ayant consulté aux urgences de l'inclusion au décès	57,1%	53,1%



Type de prise en charge	Médiane survie (mois)	Intervalle Confiance 95%	P
Standard	8,9	6,3-11,4	
Précoce	11,6	6,4-16,9	0,02

HR de décès dans le groupe prise en charge standard
 HR=1,7 95% IC 1,14-2,54 p=0,01

Temel, NEJM, 2010

Prise en Charge Précoce Soins Support

Prise en charge initiale cancers métastatiques: digestifs, pulmonaires, gynécologiques
 Étude randomisée, prise en charge précoce n=145 vs. standard n=133

Prise en charge:

- Consultation infirmières n=4
- Contact téléphonique mensuel
- Questionnaire standardisé dans 5 domaines: familiaux, émotionnels, spirituels ou religieux, symptômes cliniques
- Puis 4 modules de prises en charge faisant l'objet de procédures: support social, pris en charge des symptômes, organisation du suivi et liste des possibilités d'aide
- Une fois /mois Participation non obligatoire a un groupe

Type de prise en charge	Standard	Précoce
Nombre de jours d'hospitalisation	6,6	6,5
Nombre visite aux urgences / patient	0,86	0,63

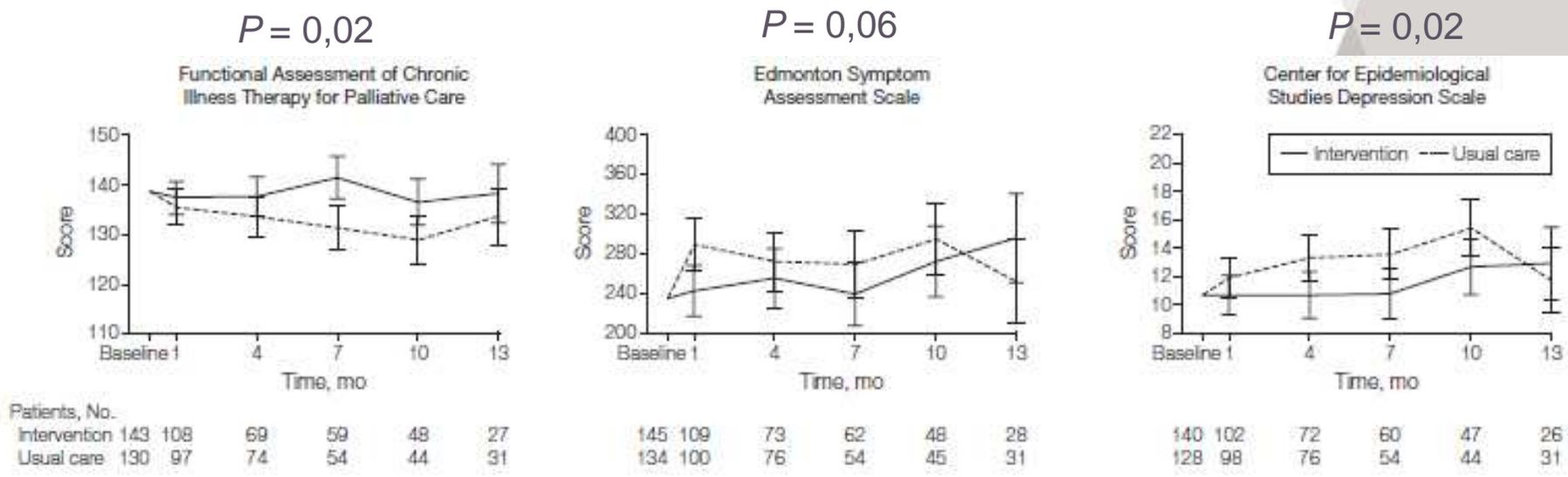
Type de prise en charge	Médiane survie (mois)	Intervalle Confiance 95%	P
Standard	8,5	7,0-11,1	
Précoce	14,0	10,6-18,4	0,14

Bakitas, JAMA 2009

Prise en Charge Précoce Soins Support

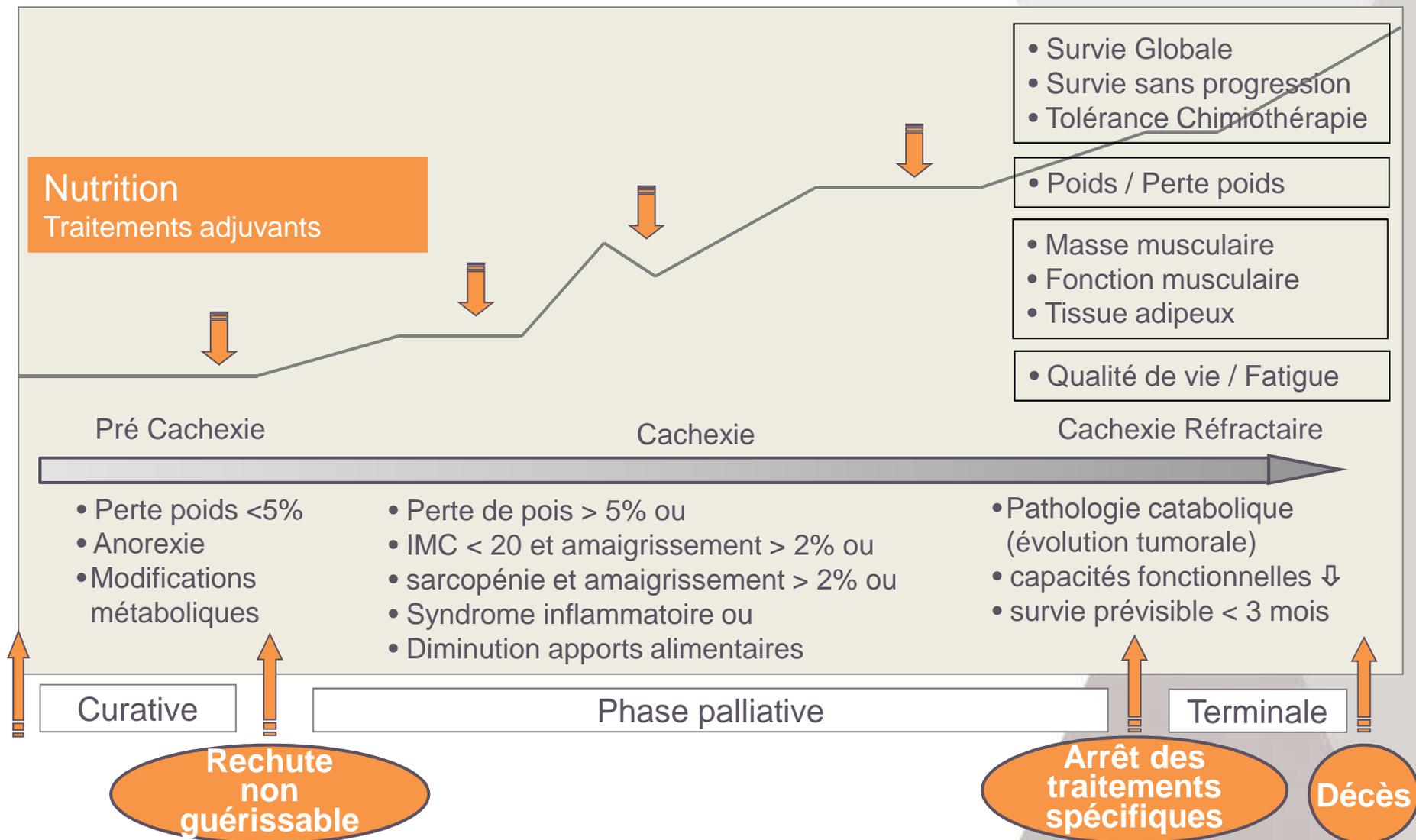
Evaluation:

- ❖ Qualité de vie: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy for Palliative Care score de 0 à 184 (score élevé = meilleur qualité de vie)
- ❖ Edmonton Symptom Assessment Scale de 0 à 900 (score élevé = intensité des symptômes plus importante)
- ❖ Center for Epidemiological Studies Depression Scale (score élevé = symptôme dépressifs plus importants)



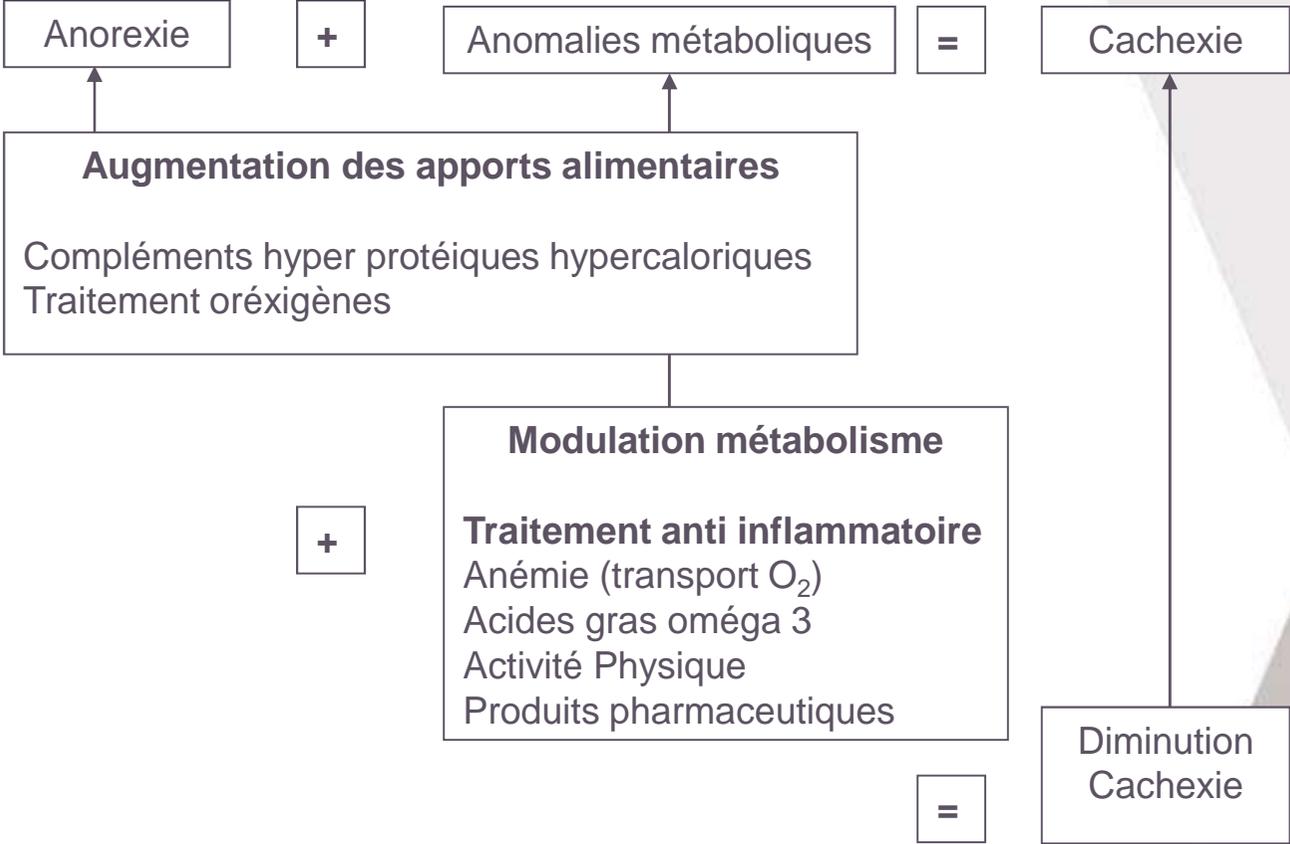
Bakitas, JAMA 2009

Cancers Métastatiques / Maladie Chronique



Fearon, Lancet Oncol 2011

Dénutrition / Traitements Adjuvants

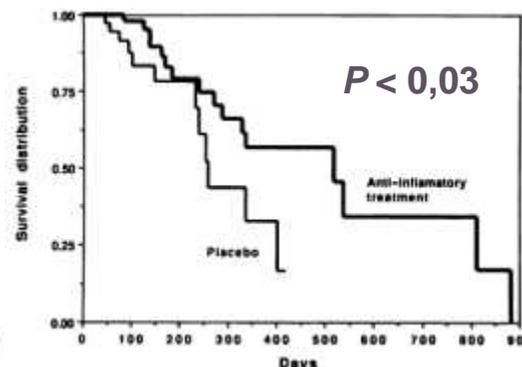
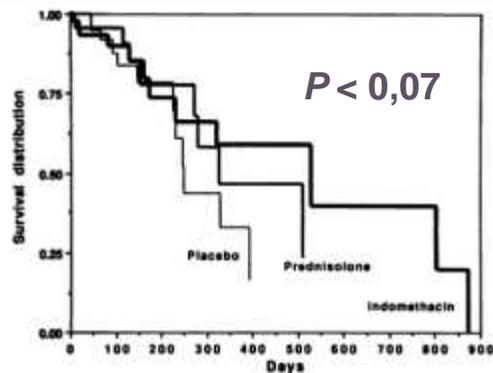


Fearon, Clin Nutr 2012

Traitements adjuvants / Anti inflammatoires

- ❖ Tumeurs solides divers types, essentiellement digestives, stade avancé, n=135
- ❖ Inclusion: perte poids. Indométacine (50 mgx2), prednisone (10 mgx2), placebo
- ❖ Paramètres analysés / 3 mois

	Placebo (PI)	Prednisone (Pr)	Indométacine (In)	P
Poids (kg)	64,6±1,5	69,7±1,2	62,5±1,3	0,003 (Pr vs PI et Pr vs In)
Force de préhension (kg)	18,8±0,8	23,8±1,0	18,0±0,8	0,001 (Pr vs PI)
Fatigue (échelle visuelle)	4,4±0,3	4,4±0,2	4,1±0,2	NS
Douleur (échelle visuelle)	2,9±0,2	3,0±0,2	1,8±0,2	0,001 (In vs PI et In vs Pr)
Karnofsky indexe	66,0±3,0	73,0±2,0	75,0±2,0	0,03 (In vs PI et Pr vs PI)
Epaisseur cutanée (mm)	10,4±0,4	10,2±0,4	10,6±0,4	NS
Circonférence brachiale	26,0±0,4	27,0±0,3	25,4±0,3	0,006 (Pr vs PI et Pr vs In)



Lundholm, Cancer Res 1994

Traitements adjuvants / Anti inflammatoires

- ❖ Tumeurs gynécologiques en évolution avec perte poids > 5% poids idéal, n=144
- ❖ Etude phase III. Prise en charge standard (acétate mégestrol) vs. Multimodale: (anti inflammatoire (anti-cyclooxygenase-2), anti oxidant (carboxycysteine et lipoic acid), et métabolique (carnitine))

Evolution des paramètres après 4 mois de traitement

	Prise en charge multimodale			Prise en charge standard			
	Baseline	traitement	<i>Pa</i>	Baseline	traitement	<i>Pa</i>	<i>Pb</i>
* Masse musculaire (kg)	43±10,9	45,4±10,2	0,002	44,4±7,6	45,7±8,2	0,58	0,032
REE (kcal/j)	1166±440	1042±303	0,037	1156±279	1312±198	0,35	0,046
Fatigue (score MFSI-SF)	26,3±17,1	19,9±20,5	0,045	22,6±15,9	23,5±18,2	0,48	0,049
EORTC QLQ C 30	53,8±17,4	61,3±20,9	0,029	57,0±12,9	61,1±15,5	0,26	0,042
Force préhension (kg)	24,2±7,2	27,2±13,9	0,390	25,4±8,1	24,3±8,9	0,14	0,30
Appétit	4,5±2,1	6,0±1,0	0,020	5,1±1,6	6,3±1,5	0,04	0,77
ECOG PS	1,75±0,5	1,12±0,8	0,001	1,6±1,0	1,1±1,16	0,03	0,23

* Masse musculaire évaluée par DEXA. REE: dépenses énergétiques de repos; *Pa* différence entre avant et après traitement; *Pb* entre les deux types de prise en charge;

Maccio, Gynecol Oncol 2011

Traitements adjuvants / Anti inflammatoires

- ❖ Review: 13 études (6 comparatives): indométacine n=4; celecoxib n=7; ibuprofen n=2
- ❖ Pré cachexie n=2; cachexie n=7; cachexie réfractaire n=4

Etudes comparatives entre l'utilisation d'anti inflammatoires seuls ou en association par rapport à une prise en charge plus habituelle de la cachexie et de la perte poids (PP)

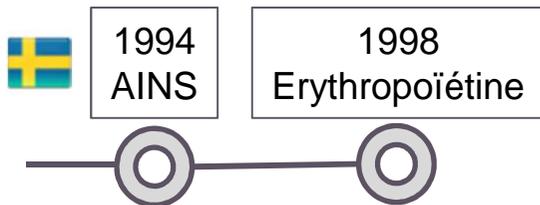
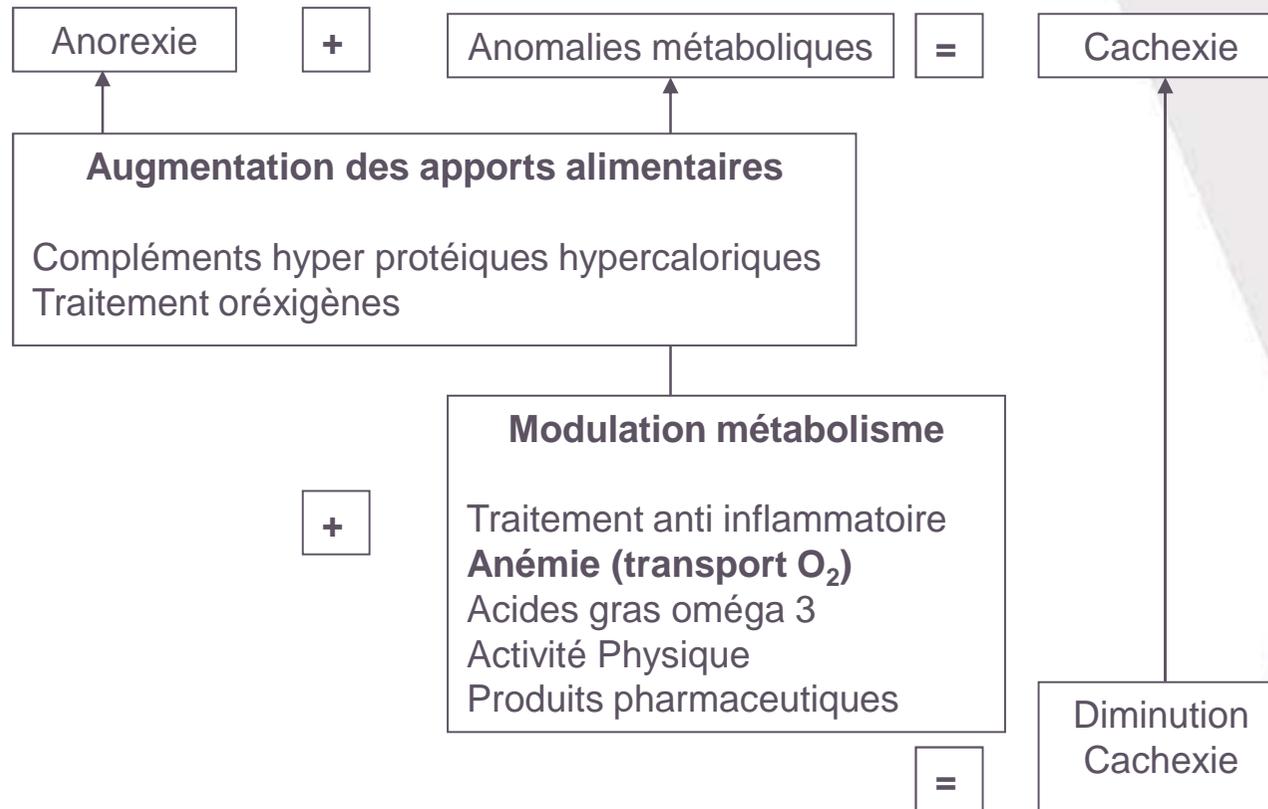
Auteurs	Nbr	Type tumeur	Inclusion	Δ poids	
Lundholm 1994	135	T solide (digestives)	PP	0	Survie ↑; Douleur ↓
McMillan 1999	73	T digestives évolution	PP >5%	2,5 kg	Qualité de vie ↑
Lundholm 2004	296	T solide (digestives)	PP ≈ 8-10%	5,1 kg	Muscle stable Tissus adipeux ↑
Cercetti 2007	22	poumon	PP > 10%	2,9 kg	Force préhension ↑
Lai 2008	11	Têt et cou digestives	PP>5%	2,3	Qualité de vie ↑
Maccio 2011	144	gynécologiques	PP>5%	↑ 4,6 kg muscle	Qualité de vie ↑ Fatigue ↓

Conclusion AINS et Cachexie

- ❖ AINS peuvent améliorer le poids. Quelques données sur l'amélioration de la qualité de vie, des paramètres inflammatoires, et des performances physiques
- ❖ Peu de données sur la masse ou la fonction musculaire
- ❖ Pas assez d'arguments pour les recommandations d'utilisation en routine

Solheim, Acta Oncologica 2013

Dénutrition / Traitements Adjuvants



Fearon, Clin Nutr 2012

Traitements adjuvants / Anémie

- ❖ Cancers pancréas stade IIB, III, IV n=50
- ❖ IMC moyen 23,4±3,7 kg/m², La sarcopénie est présente chez 48% des patients
- ❖ 10% sont dénutris, 58% IMC normal, 32% sont en surpoids ou bien obèses.
- ❖ 76,0% des patients ont perdu du muscle, perte moyenne de 1,7 kg (p<0,001).

Influence des caractéristiques physiques, tumorales sur les variations de Masse musculaire (moyenne et SD)

Caractéristiques	Nbre	Variation (kg)	Vitesse de variation (kg / 100 jours)
Survie > 1 an	27	-1,81±3,34	-0,36±0,76
Survie < 1 an	23	-1,62±2,66	-0,78±1,20
Sarcopénie présente	24	-0,93±3,09	-0,39±1,18 *
Pas de sarcopénie	26	-2,26±2,86	-0,65±0,80
IMC > 25 kg/m ²	14	-2,85±3,52	-0,67±0,87
IMC < 25 kg/m ²	35	-1,21±2,73	-0,49±1,06
Age > 65 ans	26	-1,63±2,65	-0,52±0,83
Age < 65 ans	24	-1,82±3,42	-0,59±1,16
Anémie : présence	24	-2,41±3,17 *	-0,71±0,87 *
Anémie : absence	25	-1,00±2,78	-0,29±0,85

IMC : indice de masse corporelle ; CNO : compléments nutritionnels oraux
 * : les moyennes sont différentes statistiquement entre les 2 groupes (p<0,05)

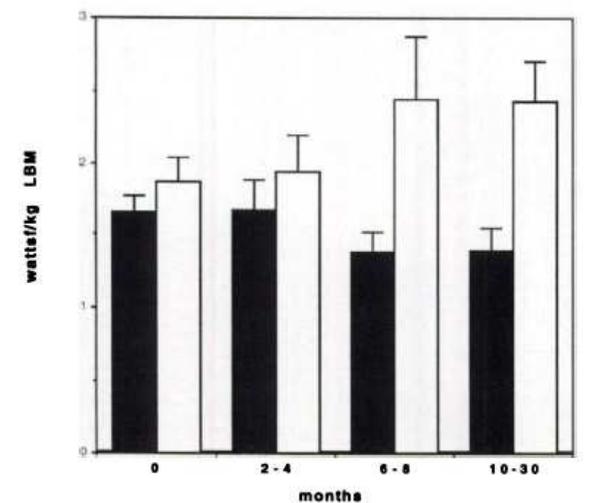
Di Sebastiano, Br J Nutr 2013

Traitements adjuvants / Anémie

- ❖ Tumeurs solides divers types, essentiellement digestives, stade avancé, n=180
- ❖ Indométacine vs Indométacine + érythropoïétine 3x/semaine HB:120 g/L (F), 128 g/L (H)

	G	Baseline	6-8 mois	10-30 mois	P
Hémoglobine (g/L)	I	121±2	115±3	108±4	<0,001
	E	119±2	131±3	130±2	
CRP (µg/L)	I	34±6	56±10	33±5	<0,02
	E	30±5	18±4	32±6	
(kcal/j) Prise Alimentaire	I	1729±83	1664±166	1782±162	NS
	E	1838±122	1883±238	1477±70	
Poids (kg)	I	67,1±1,7	66,7±2,4	55,6±2,9	<0,05
	E	67,3±2,0	70,0±2,9	71,1±1,9	
Masse maigre (kg)	I	45,4±1,1	43,5±2,9	38,3±3,6	NS
	E	45,6±1,4	47,2±2,7	46,0±2,4	
Tissu adipeux (kg)	I	20,1±1,5	17,5±2,8	10,3±2,0	NS
	E	18,7±1,3	20,7±2,7	22,2±1,9	

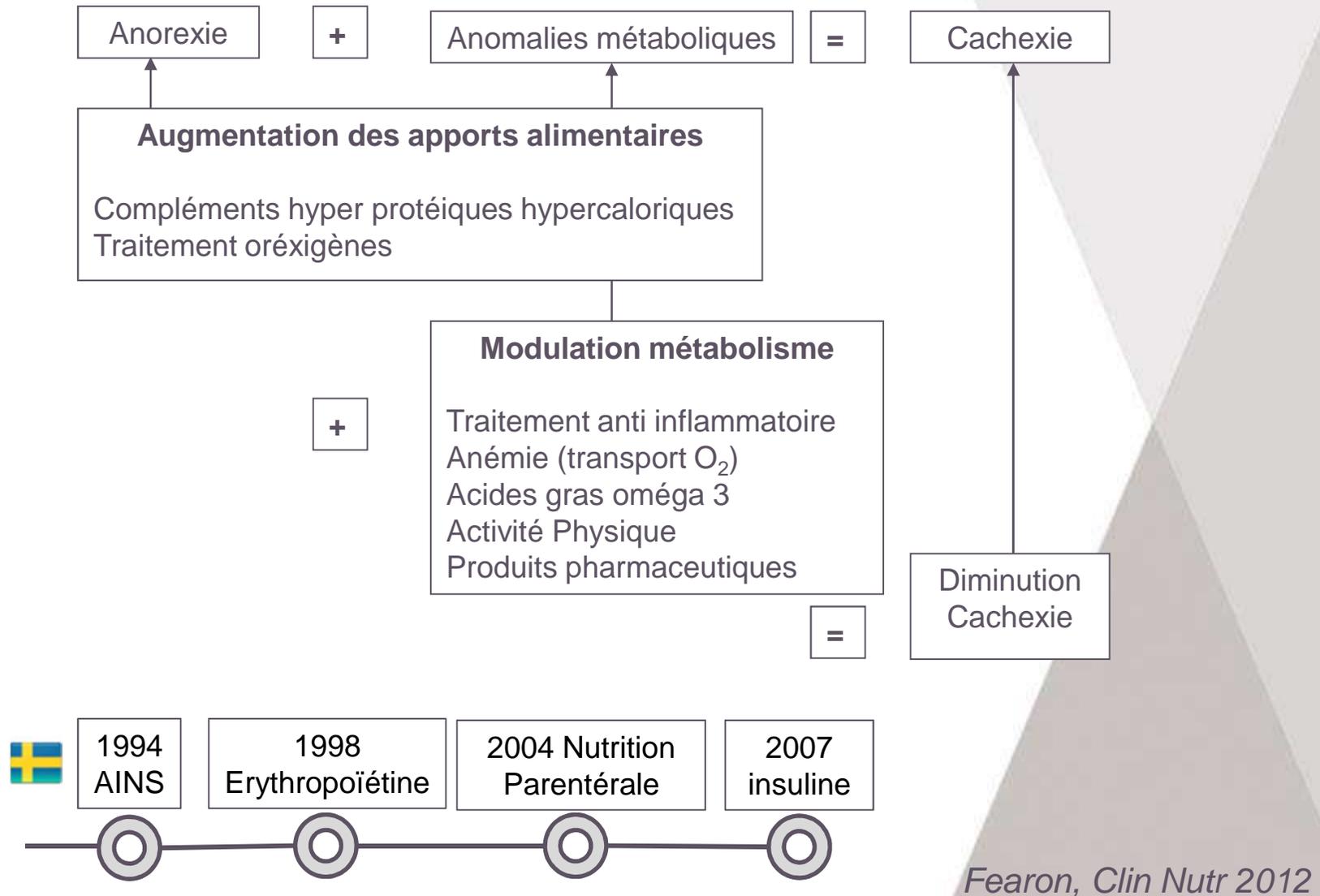
G: groupe étudié; I: Indométacine seul (50mg 2x/jour), E : Indométacine +érythropoïétine



Capacité maximale d'exercice par kg de masse maigre érythropoïétine + Indométacine □ vs indométacine seul ■
p<0,003

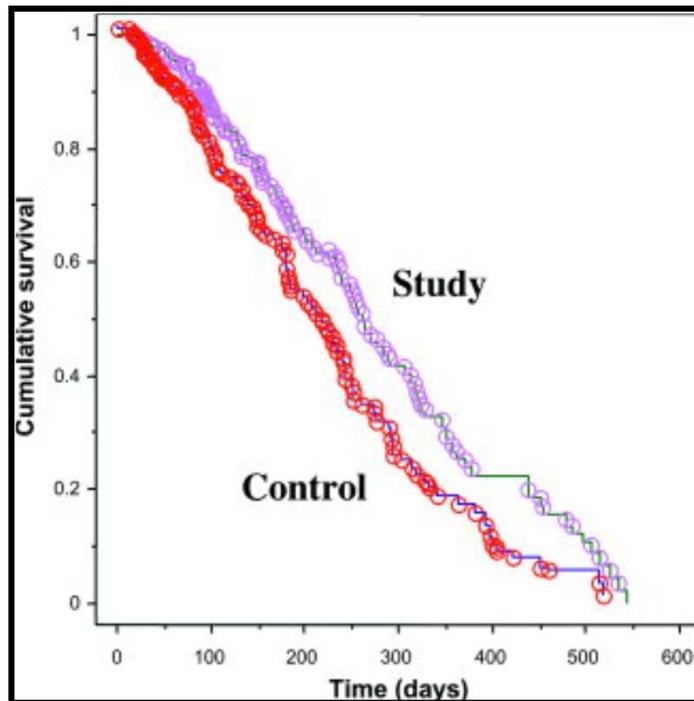
Daneryd, Cancer Res 1998

Dénutrition / Traitements Adjuvants

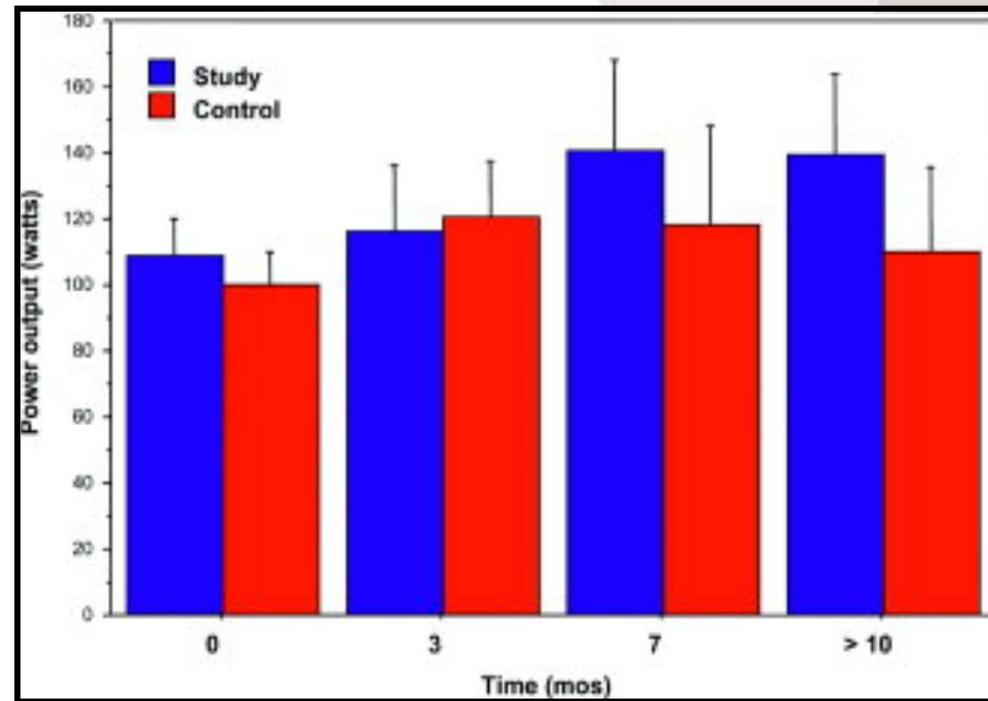


Traitements adjuvants / Support Nutritionnel

- ❖ Tumeurs digestives, stade avancé, n=304
- ❖ Indométacine + érythropoïétine + Nutrition parentérale (n=134) vs Indométacine + érythropoïétine (n=170)



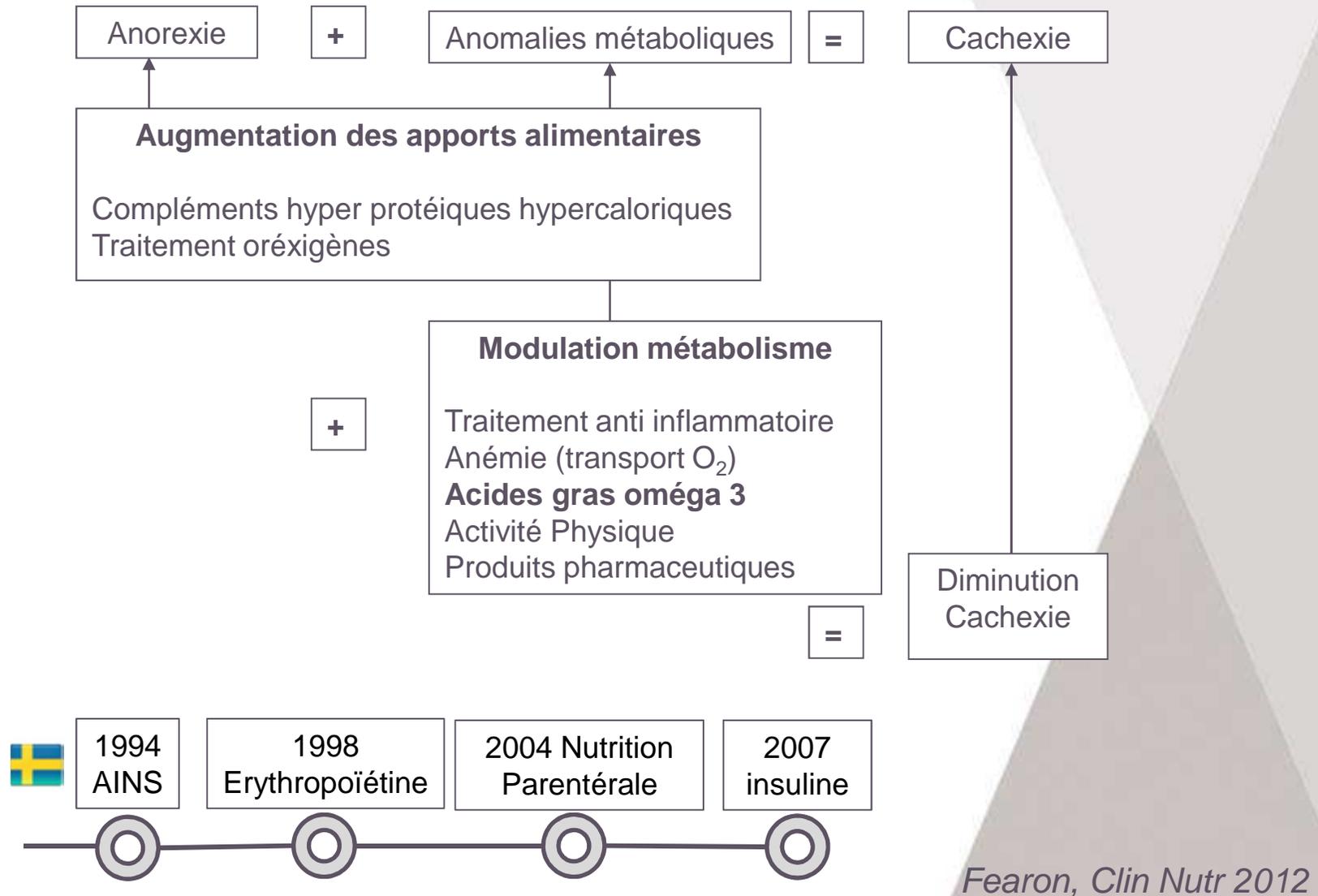
Courbe actuarielle de survie analyse réelle et non en intention de traiter
 $P < 0,001$



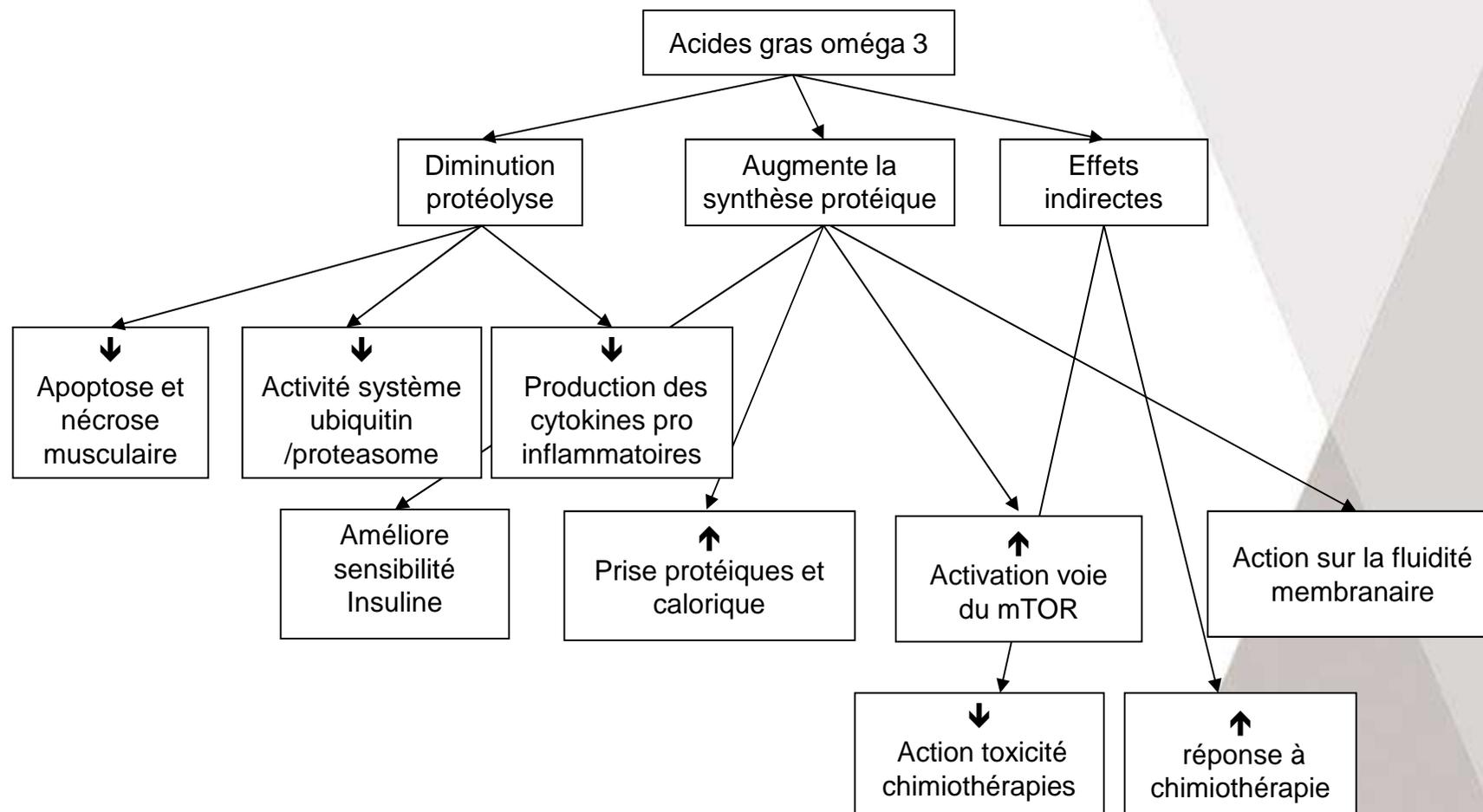
Exercice Capacité Maximale en fonction du temps $P < 0,04$

Lundholm, Cancer 2004

Dénutrition / Traitements Adjuvants



Traitements adjuvants / Acides Gras $\Omega 3$



*Murphy et al, Br J Cancer 2011
Di Girolamo et al; Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2014*

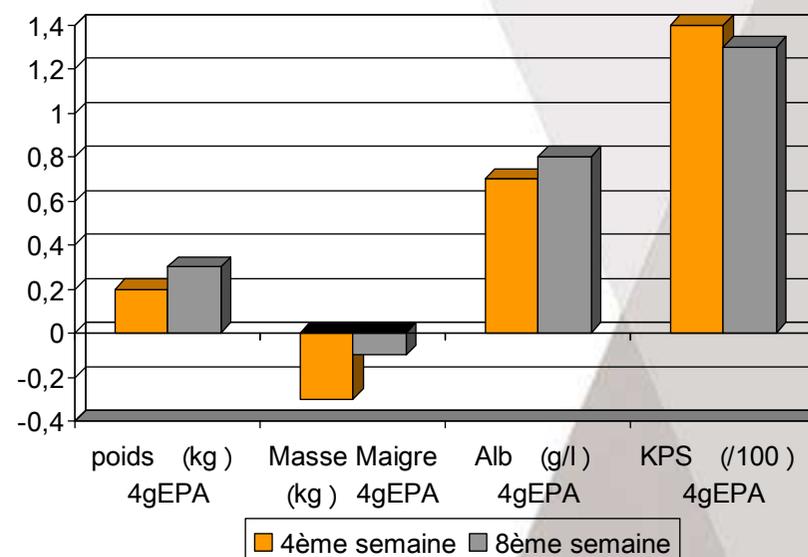
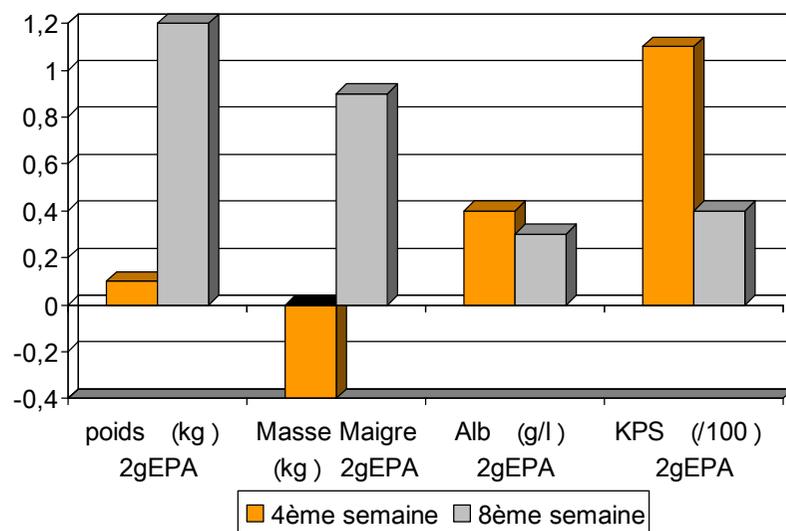
Traitements adjuvants / Acides Gras $\Omega 3$

- ❖ Etude prospective, randomisée, double aveugle
518 patients: poumon, digestif, perte de poids d'au moins 5%
Arrêt des traitements spécifiques, analyse à 4 et 8 semaines
- ❖ 3 groupes: contrôle (n=171), EPA 2 g (n=175), EPA 4 g (n=172)
À la 8^{ème} semaine contrôle (n=84), EPA 2 g (n=94), EPA 4 g (n=92)
- ❖ A l'état basal: perte de poids moyenne 18%, IMC moyen: 21 kg/m²
- ❖ Par rapport à l'état basal la variation du poids à la 8^{ème} semaine est de :
Contrôle: perte de 0,7kg EPA 2g: +0,4 kg EPA 4 g:+0,4 kg

Fearon, J Clin Oncol, 2006

Traitements adjuvants / Acides Gras $\Omega 3$

❖ Comparaison par rapport au groupe contrôle des variations des paramètres nutritionnels après 4 et 8 semaines de traitement



❖ Aucune différence statistiquement significative entre les 3 groupes (quelque soit la posologie d'EPA) en terme de survie, variation poids, variation de masse maigre ou bien des paramètres de qualité de vie

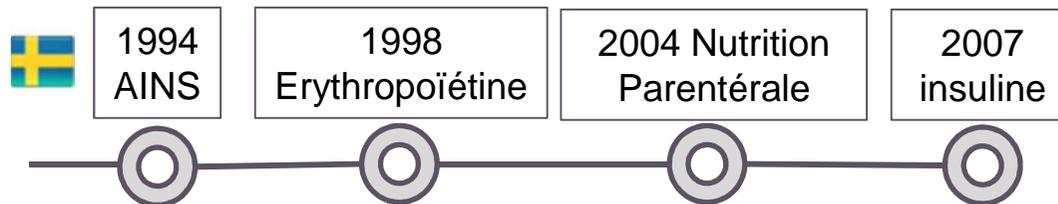
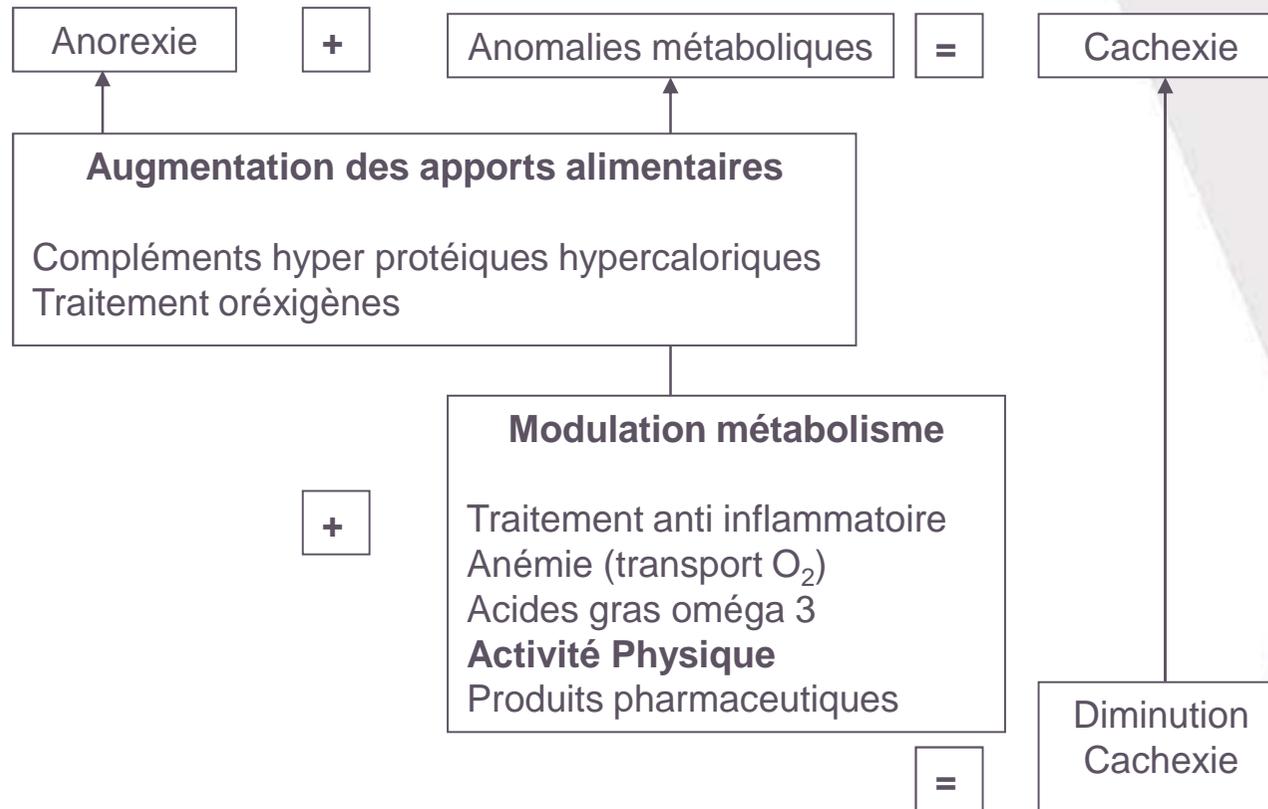
Fearon, J Clin Oncol, 2006

Traitements adjuvants / Acides Gras $\Omega 3$

Auteurs	Design LBM	Population	Résultats
Murphy et al Cancer, 2011	Étude ouverte avec groupe contrôle appareillé CT image	40 NSCL en cours de chimiothérapie n= 24 contrôle (C), n=16 intervention (I)	<u>Intervention</u> <ul style="list-style-type: none"> • Variation poids: $0,5 \pm 1,0$ • Vitesse modifications musculaires %/100d: $0,1 \pm 1,6$ • 65% gain ou stabilité muscle <u>Control</u> <ul style="list-style-type: none"> • Variation poids: -2.3 ± 0.9 • Vitesse modifications musculaires %/100d: -6.8 ± 2.6 • 29% gain ou stabilité muscle
Van der Meij et al J Nutr 2010	Étude randomisée double aveugle BIA	33 NSCL en cours de chimiothérapie n= 14 contrôle (C), n=19 intervention (I)	<ul style="list-style-type: none"> • Poids: groupe I stabilité poids meilleure que C • La masse maigre a diminuée dans les deux groupes mais moins dans I que C

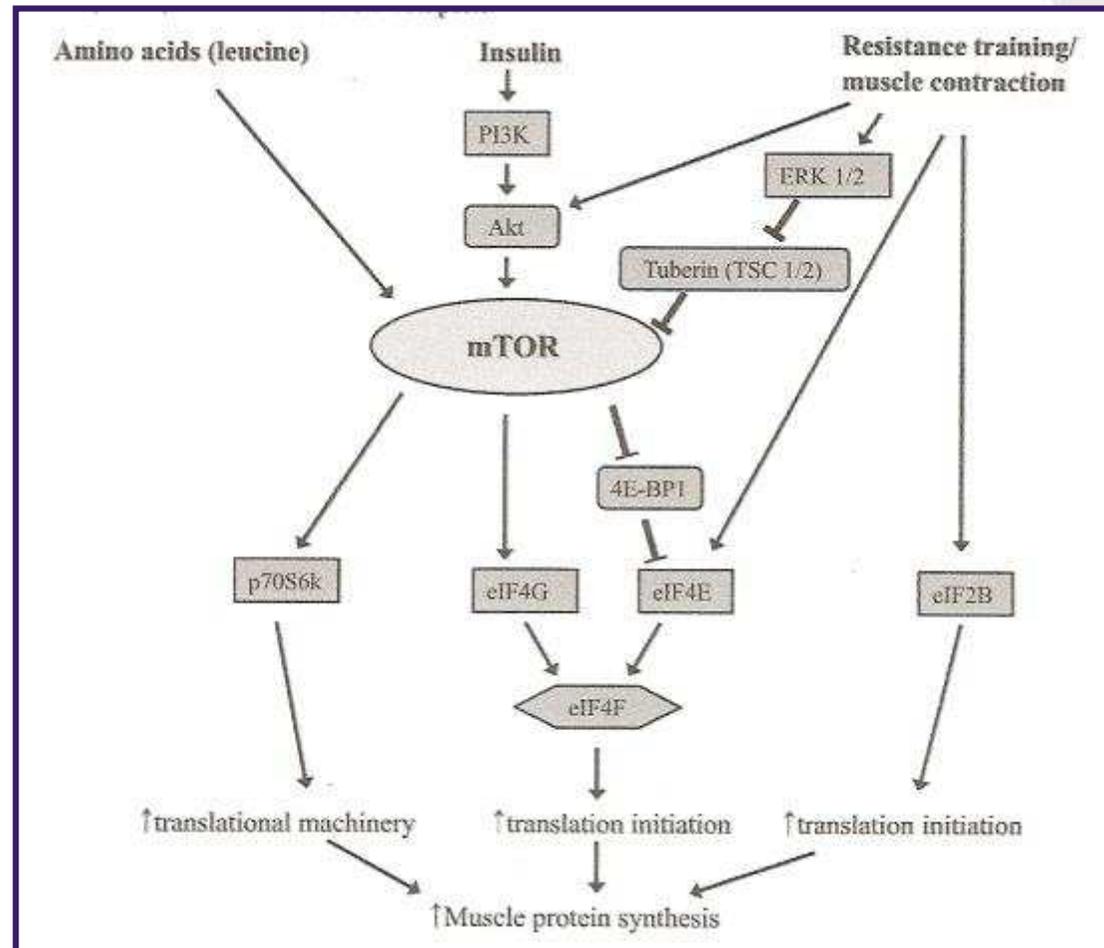
*Murphy et al, Cancer 2011
van der Meij et al, J Nutr 2010*

Dénutrition / Traitements Adjuvants



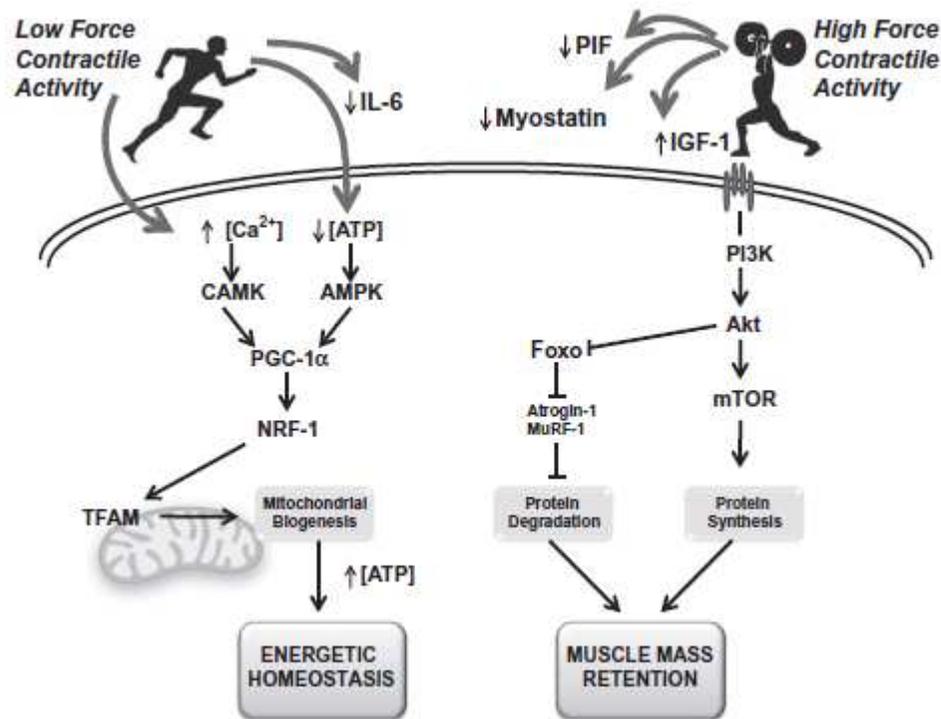
Fearon, Clin Nutr 2012

Traitements adjuvants / Activité Physique



Little, Appl Physiol Nutr Metab 2009

Traitements adjuvants / Activité Physique



Mécanismes potentiels de l'action de l'activité physique sur le fonctionnement musculaire

Activité contractile de faible intensité (exercice aérobic)

- Améliore l'activité mitochondriale. Action sur l'homéostasie énergétique
- Diminue les taux circulants d'IL-6

Activité contractile de forte intensité (exercice contre résistance), favorise l'augmentation la masse musculaire

- Diminue les taux de proteolysis-inducing factor (PIF) et de myostatin
- Stimule l'insulin-like growth factor

Khamoui et al, Eur J Cancer Care

2011
26

Traitements adjuvants / Activité Physique

Auteur	Population	Type Exercice
Hwang et al Support Care Cancer 2012	24 NSCL thérapies ciblée n= 11 groupe contrôle (CG) n=13 groupe exercice physique (EG)	Activité aérobie intense: tapis roulant ou vélo 3 fois / semaines, 24 sessions
Henk et al Support Care Cancer 2014	46 NSCL chimiothérapie cytotoxique n=11 groupe contrôle (CG) n=18 groupe exercice physique (EG)	Entraînement d'endurance, 5 j / semaine 6 mn marche et montée d'escalier Tous les deux jours entraînement contre résistance

Hwang et al, Support Care Cancer 2012

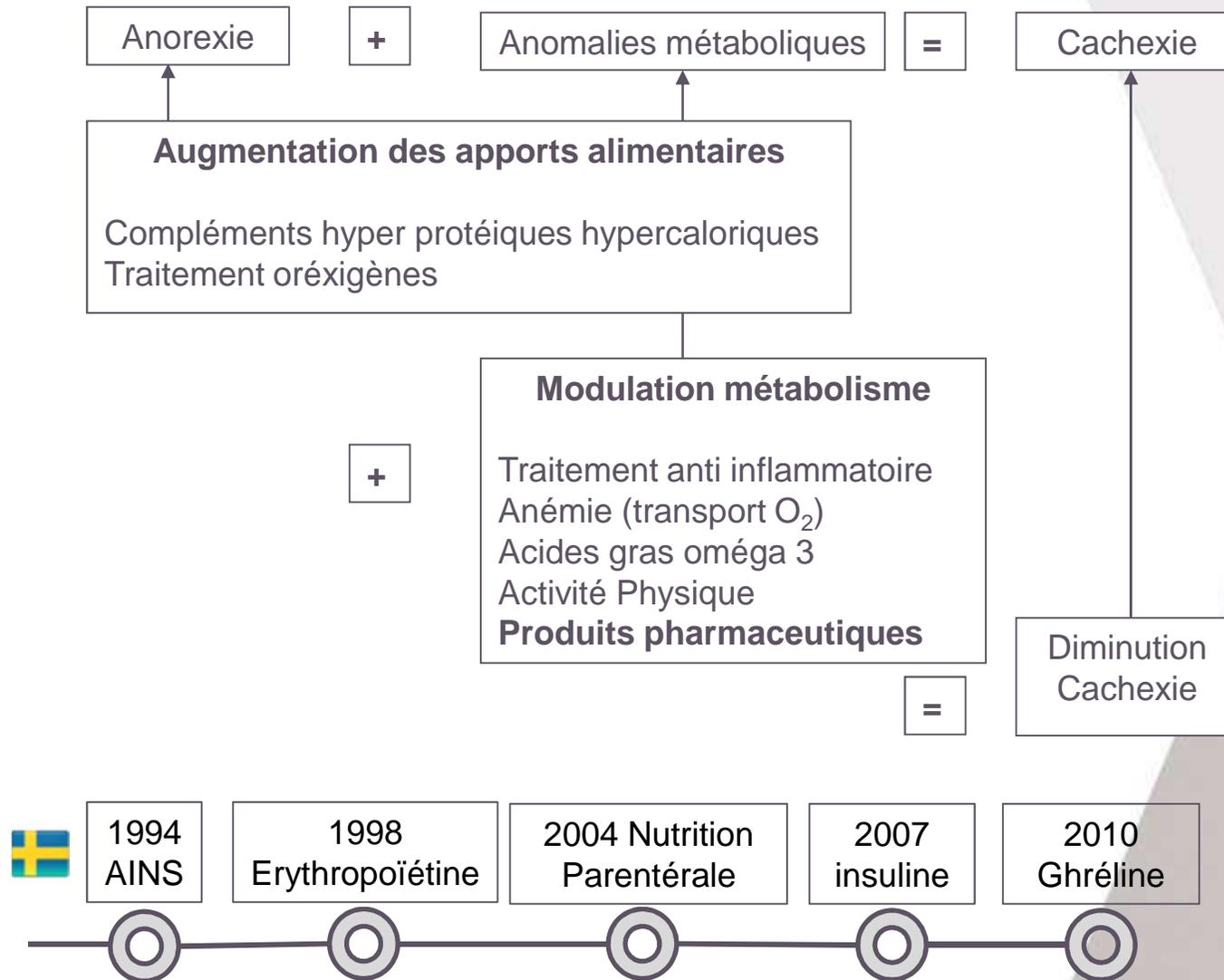
Henke et al, Support Care Cancer 2014

Traitements adjuvants / Activité Physique

Compliance Exercice	Résultats
<ul style="list-style-type: none">• Compliance moyenne 71.2%• Aucune des étiologies de l'arrêt n'est liée à l'activité physique• Pas d'évènements indésirables	<ul style="list-style-type: none">• Exercice physique (EG) augmente VO2 max (1.6 ml/kg/mn $p < 0.005$) alors que les valeurs du groupe contrôle sont inchangées (-0.4ml/kg/mn)• Travail du quadriceps augmente dans les deux groupes (pas de différence entre les groupes)• Pas \neq entre groupes pour Qualité de vie• EG améliore la dyspnée et diminue fatigue
Arrêt de l'étude n=17 (39%): décès (n=6), absence de compliance (n=10), poursuite traitement dans un autre hôpital (n=1)	Différence entre EG and CG score du questionnaire de l'EORTC et des tests de résistances musculaires <ul style="list-style-type: none">• Capacités physiques ($p=0.025$), hémoptysies ($p=0.019$), douleur ($p=0.048$), neuropathie périphérique ($p=0.05$)• Marche 6 minutes, montée des escaliers et force. 6 mn

Hwang et al, Support Care Cancer 2012
Henke et al, Support Care Cancer 2014

Dénutrition / Traitements Adjuvants



Traitements adjuvants / Nouvelles Molécules

- ❖ Phase palliative de cancers digestifs avec arrêt des traitements anti cancéreux
- ❖ Etude de phase II compare deux posologies de Ghréline (doses élevées (HD) 13 µg/kg (n=17) vs doses basses (LD) 0,7 µg/kg) (n=24)
- ❖ Les paramètres ont été évalués à 4 et 8 semaines du début du traitement

- ❖ Les doses élevées augmentaient l'appétit ($p < 0,02$).
- ❖ L'augmentation des apports associée n'était pas significatif: ingesta (kcal/kg/j)
 - initiaux : HD 32.5 ± 9.4 ; LD $24.1 \pm 3,0$
 - après 8 semaines de traitement : HD $28,2 \pm 3,8$; LD $25,5 \pm 4,5$.

- ❖ Diminution Masse grasse (entre les valeurs initiales et après 8 semaines de traitement). HD perte de $-1,3 \pm 0,7$ kg vs LD $-3,7 \pm 0,8$ kg ($p < 0,04$)
- ❖ Il n'y avait pas de différence entre HD et LD concernant la masse maigre.

Lundholm Cancer 2010

Traitements adjuvants / Nouvelles Molécules

- ❖ Progestatifs: acétate de mégestérol (Mégace®), acétate de medroxyprogéstérone.
↑ appétit, ↑ poids, ↑ qualité de vie. Mais ↑ masse grasse et ↑ complications thromboemboliques
- ❖ Corticostéroïdes: ↑ appétit, ↑ prise alimentaires. Mais effets délétères sur masse musculaire au long cours, effets secondaires connus
- ❖ Androgène de synthèse: oxandolone; Etude récente phase III: ↑ masse musculaire, ↓ tissu adipeux, ↓ symptômes
- ❖ Thalidomide: action immunomodulatrice et anti inflammatoire (Revlimid®, en essai).
↓ perte de poids, ↑ masse musculaire membre sup
- ❖ Ghréline et dérivés de la ghréline. Phase III (deux études Romana 1 et 2) (n=484 et n=495). ↑ masse musculaire, ↑ poids, ↑ paramètres de qualité de vie
- ❖ Mélatonine, antagonistes mélanocortine, modulateurs non stéroïdiens sélectifs des récepteurs androgènes (enobosarm phase III en cours), inhibiteurs Myostatine (étude expérimentale montre amélioration survie).....

Mantovani, Drug Design Development Therapy 2013

CONCLUSION

- ❖ L'intérêt des traitements adjuvants, dont la nutrition, est de plus en plus décrit associé aux traitements spécifiques anti cancéreux, non seulement à la phase palliative terminale mais dès le début de la prise en charge
- ❖ Traitements adjuvants à la nutrition dans la prise en charge de l'altération du statut nutritionnel. Différents points à éclaircir
 - Définition de l'altération du statut nutritionnel: perte de poids, perte de muscle, cachexie.....
 - Définition de l'objectif de la prise en charge: survie, capacités fonctionnelles,...
 - AINS: quelques études encore
 - Oméga 3: quelques études encore
 - Exercice physique: quelques études encore
 - Nouvelles molécules: androgènes de synthèse, ghréline, modulateurs des récepteurs androgènes, inhibiteurs myostatine....