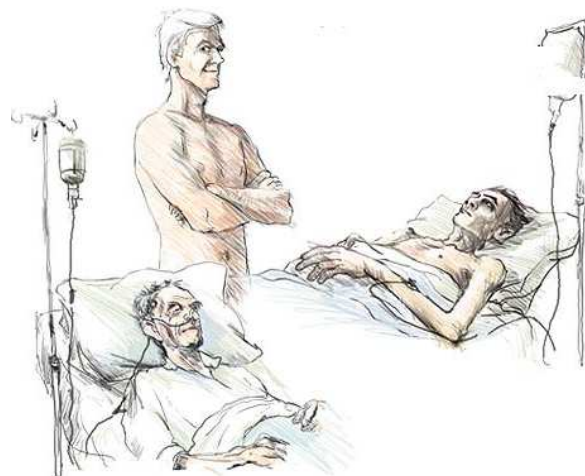


CACHEXIE CANCÉREUSE



CACHEXIE

Définition

Syndrome métabolique complexe

Associé à une maladie sous-jacente (en l'occurrence: cancer)

Caractérisé par une perte de masse musculaire avec ou sans perte de masse grasse.

Le signe cardinal de la cachexie chez l'adulte est la perte de poids.

L'anorexie, l'inflammation, la résistance à l'insuline, la protéolyse accrue sont souvent associées à la cachexie.

CACHEXIE CANCÉREUSE

Critères

Perte de poids > 5% sur les 6 derniers mois (en absence de jeûne); ou

BMI < 20 kg/m² associé à toute perte de poids > 2%; ou

Index de masse musculaire squelettique reflétant une faible masse musculaire (< P5) associé à toute perte de poids > 2%

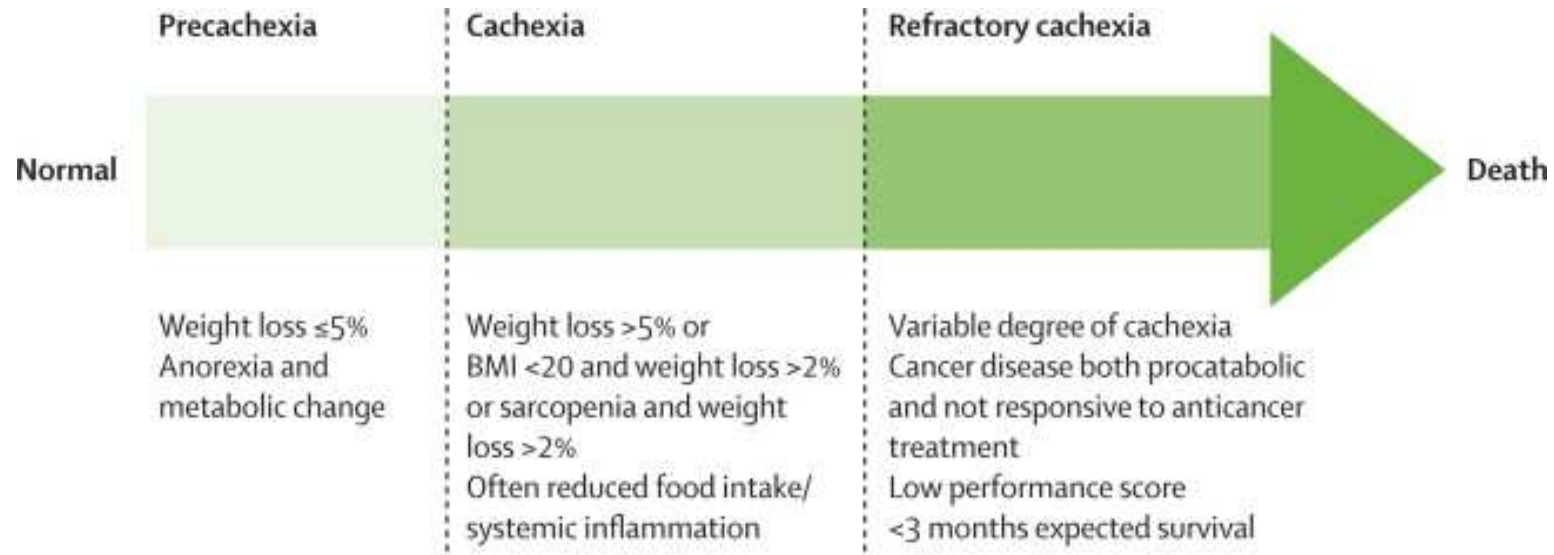
		Hommes	Femmes	
FFMI	BIA	< 14.6	< 11.4	kg/m ²
SMI	CT-Scan	< 55	< 39	cm ² /m ²
SMI	DEXA	< 7.26	< 5.45	kg/m ²
MAMA	ATP	< 32	< 18	cm ²

CACHEXIE CANCÉREUSE

Prévalence

80 % des cancers avancés
cause du décès dans 25%
30 % des patients cachectiques

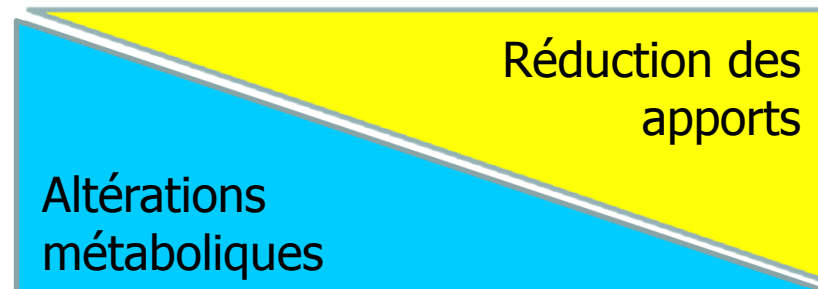
Etapas



Fearon KCH et al., 2011

MÉCANISMES DE LA CACHEXIE CANCÉREUSE

Vue globale

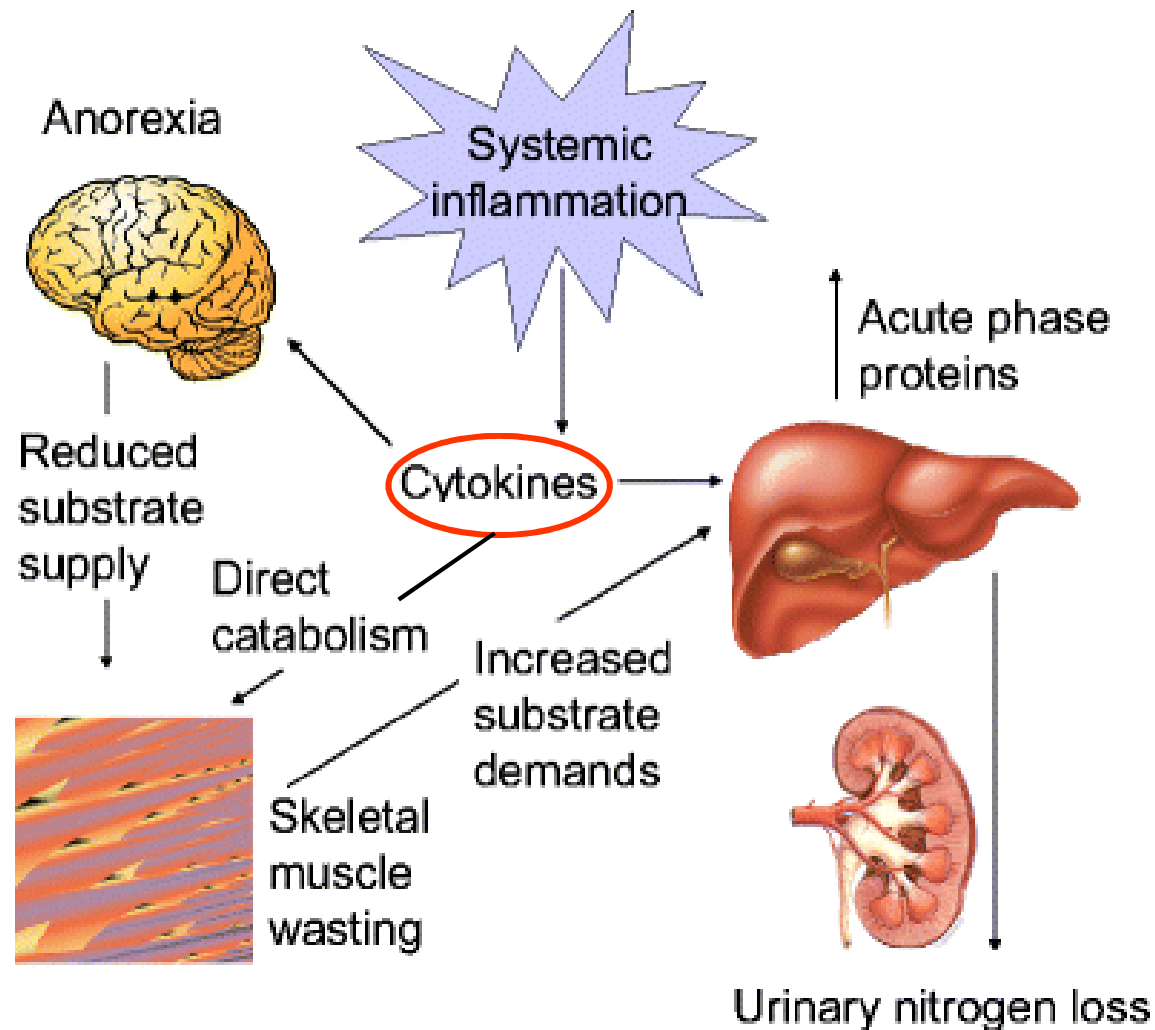


Cancer bronchiques à petites cellules
avec fièvre, transpirations, ...

Cancer de l'oro-pharynx avec réduction
des apports suite à une dysphagie

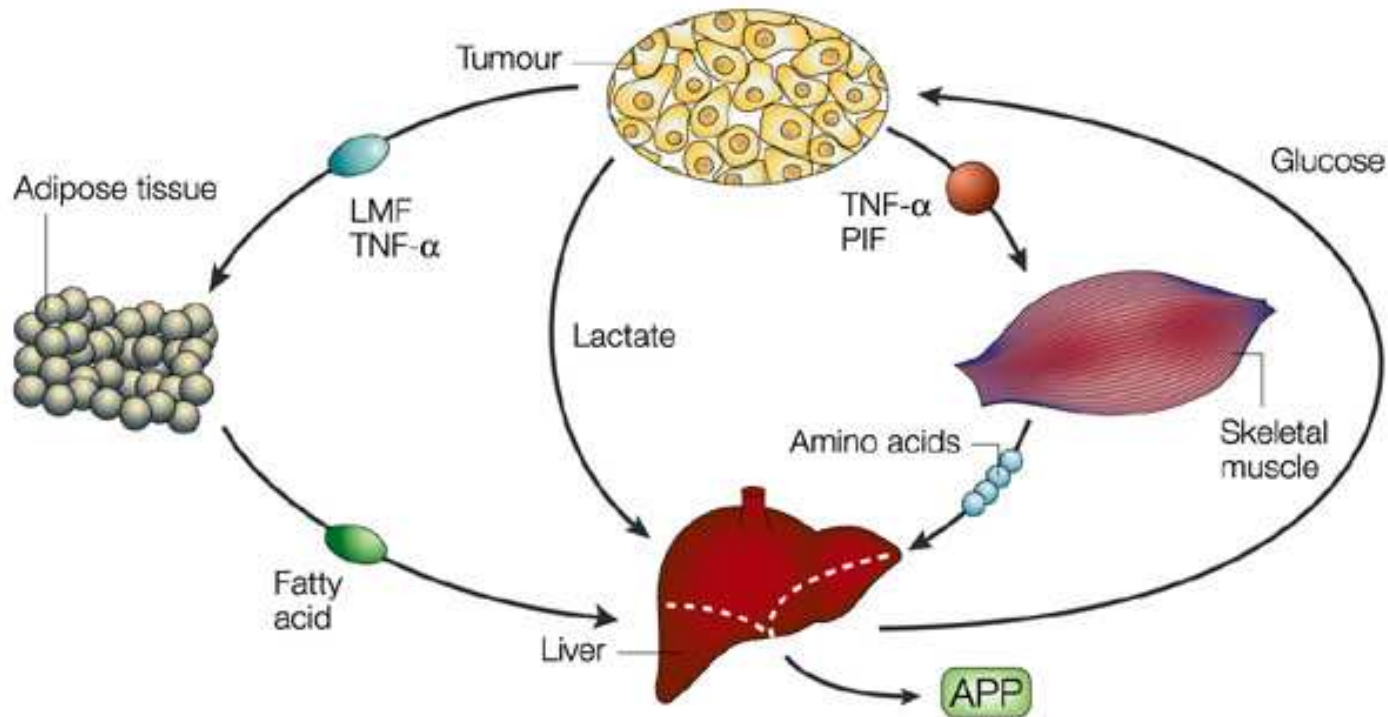
MÉCANISMES DE LA CACHEXIE CANCÉREUSE

Rôle de l'inflammation



MÉCANISMES DE LA CACHEXIE CANCÉREUSE

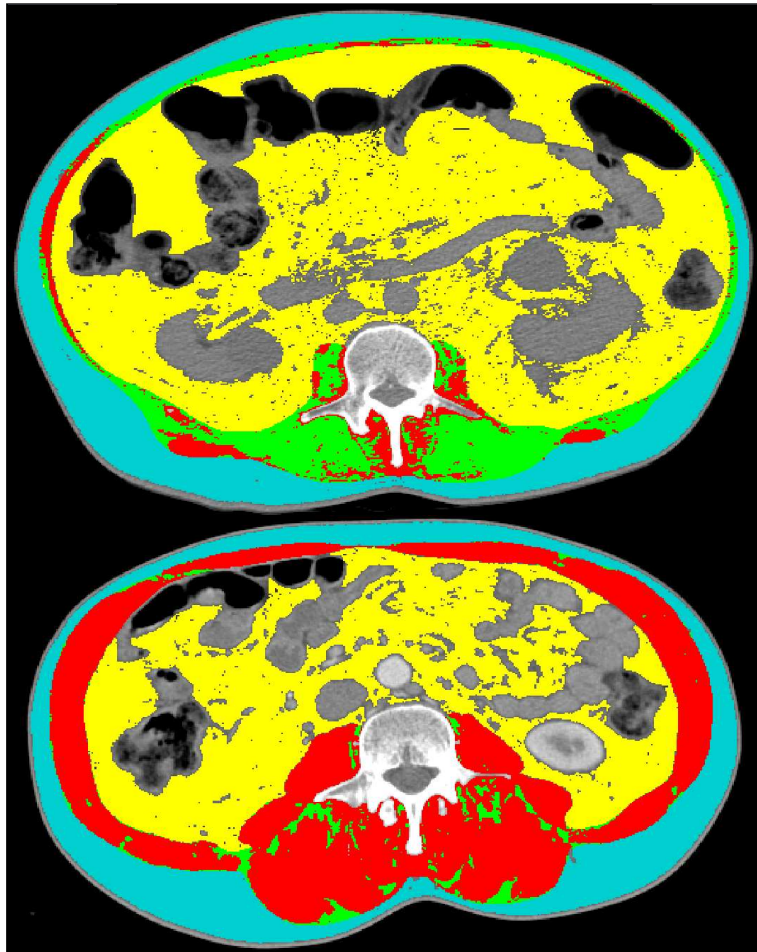
Rôle des facteurs tumoraux



ActA
MIC1/GDF15
PTHrP
miR21.....

ATROPHIE MUSCULAIRE

Déplétion musculaire souvent présente chez des sujets de poids normal !



PATIENT A

Homme 68 ans

BMI 24.3 kg/m²

Aire musculaire = 32 cm²

Aire adipeuse = 573 cm²

PATIENT B

Homme 54 ans

BMI 24.2 kg/m²

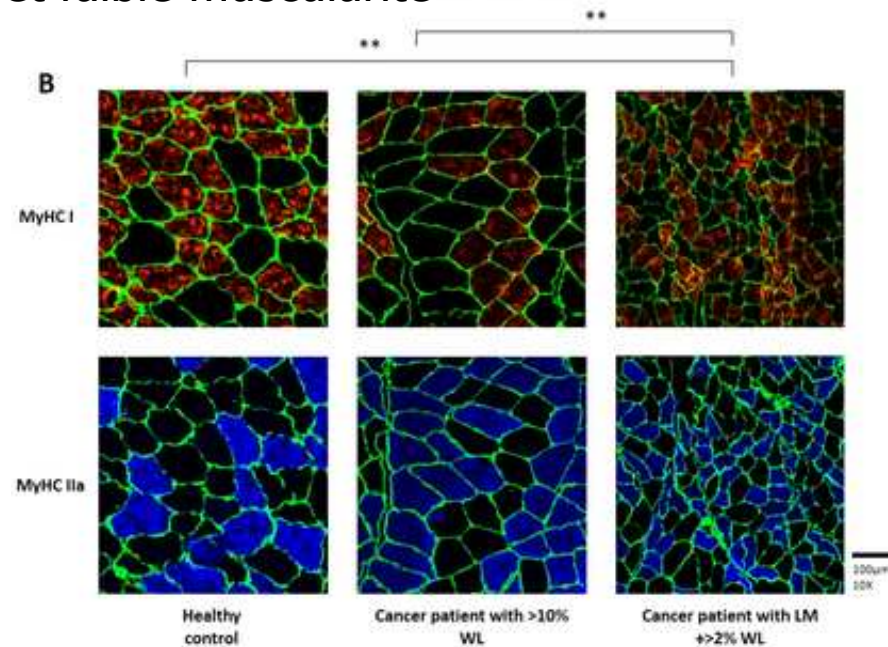
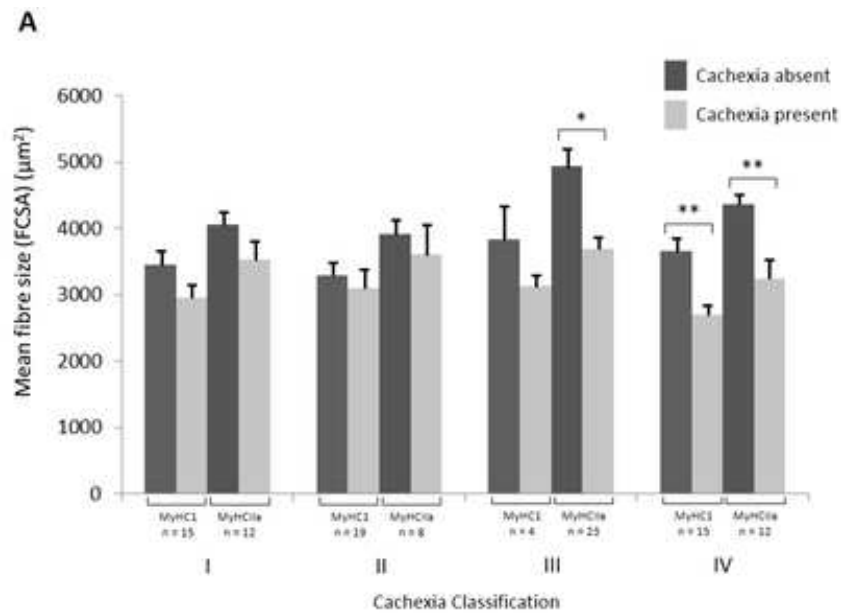
Aire musculaire = 177 cm²

Aire adipeuse = 303 cm²

ATROPHIE MUSCULAIRE

Perte de poids + faible muscularité = réduction de taille des fibres

Taille des fibres musculaires
selon perte de poids et faible muscularité

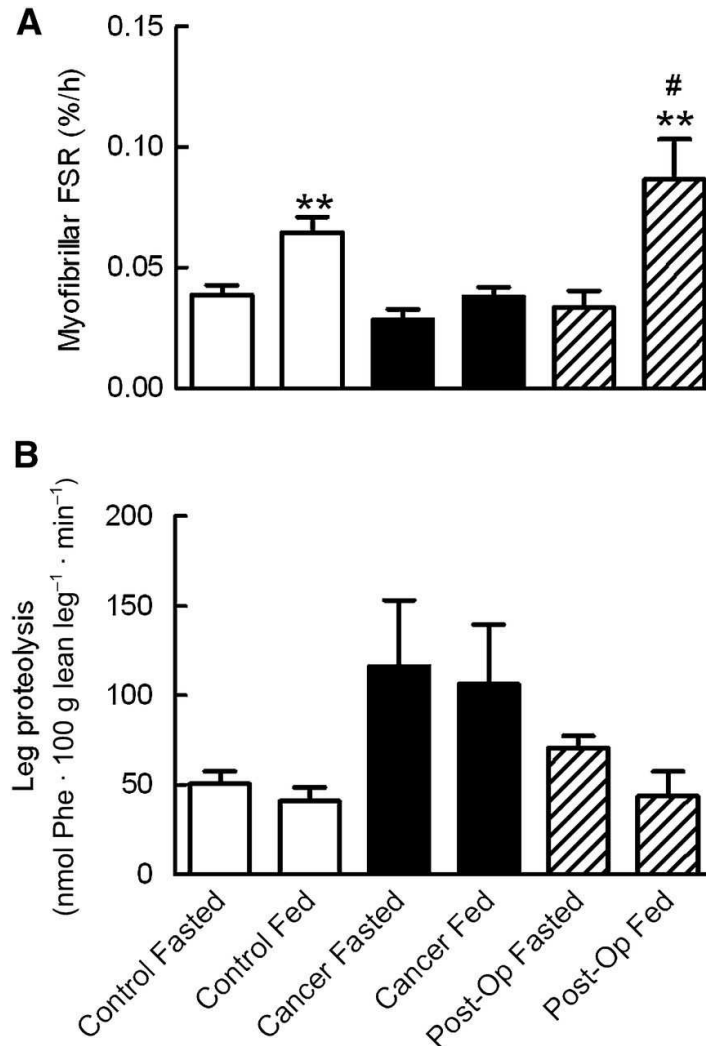


- I perte de poids > 5 % sur les 6 derniers mois
- II perte de poids > 10 % sur les 6 derniers mois
- III faible muscularité (CT-Scan)
- IV perte de poids > 2 % + faible muscularité (CT-Scan)

Johns N et al., 2014

ATROPHIE MUSCULAIRE

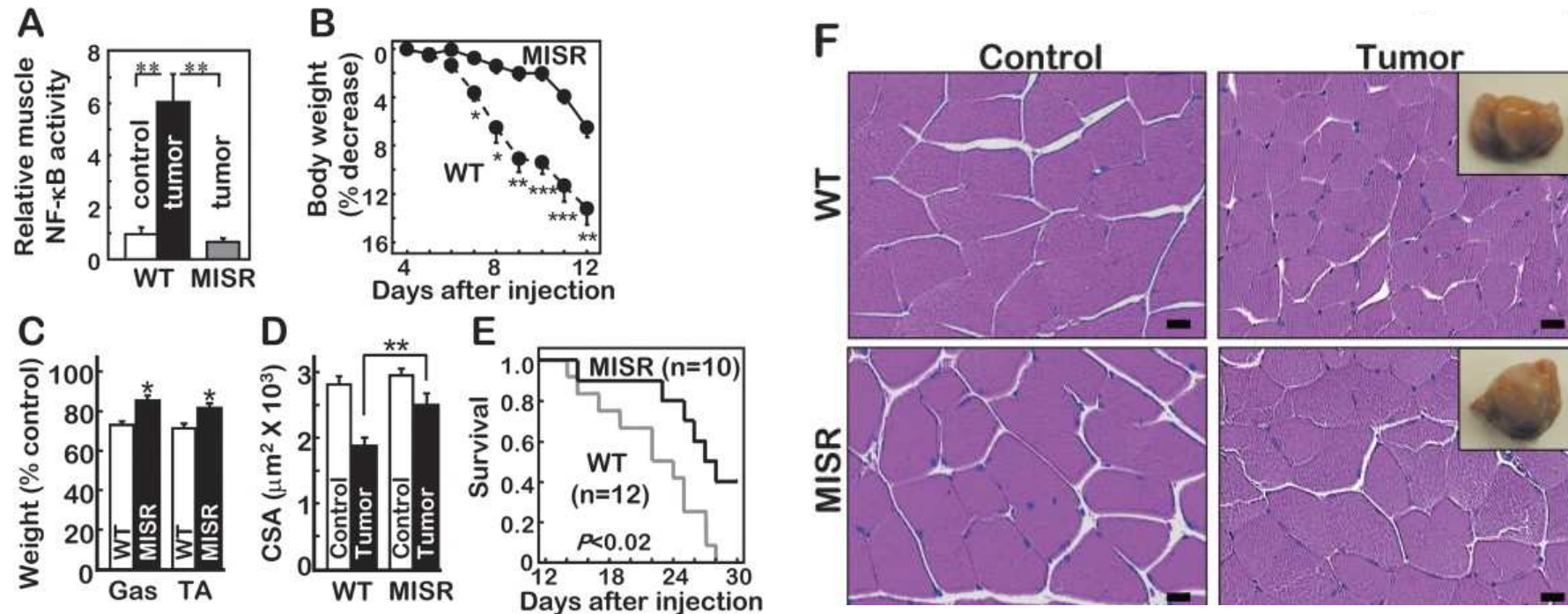
Réduction de la synthèse protéique musculaire postprandiale
Augmentation de la protéolyse



ATROPHIE MUSCULAIRE

Rôle de NFKB

Cachexie tumorale chez souris NFkB-KO (MISR)



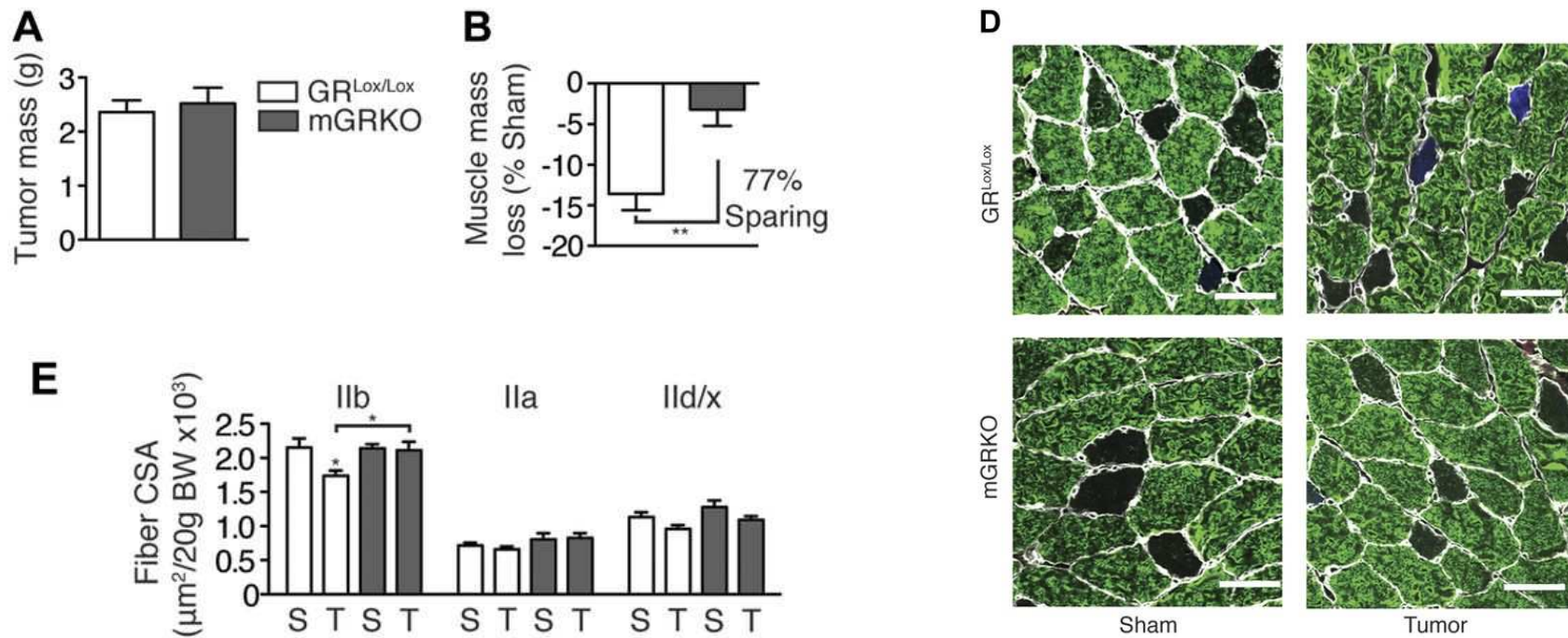
L'inhibition musculaire de NFKB prévient l'atrophie musculaire

Cai D et al., 2004

ATROPHIE MUSCULAIRE

Rôle des glucocorticoïdes

Cachexie tumorale chez souris mGR-KO mice

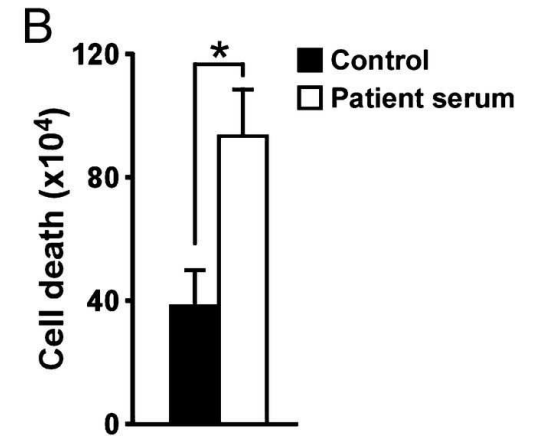
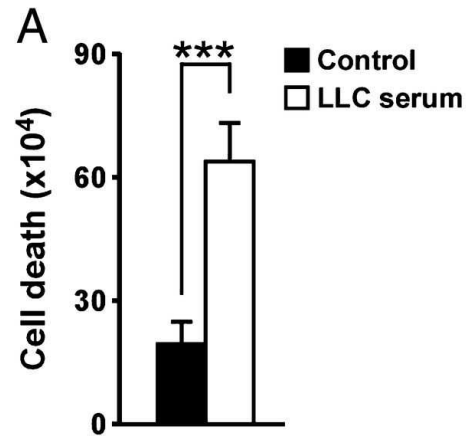
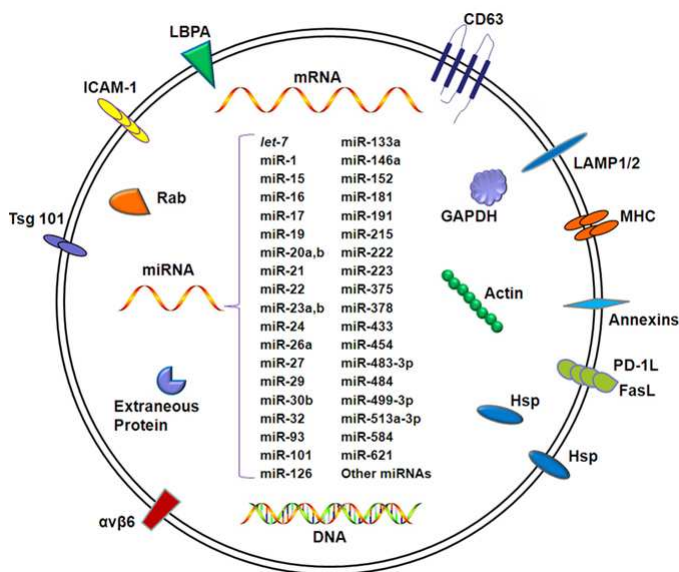
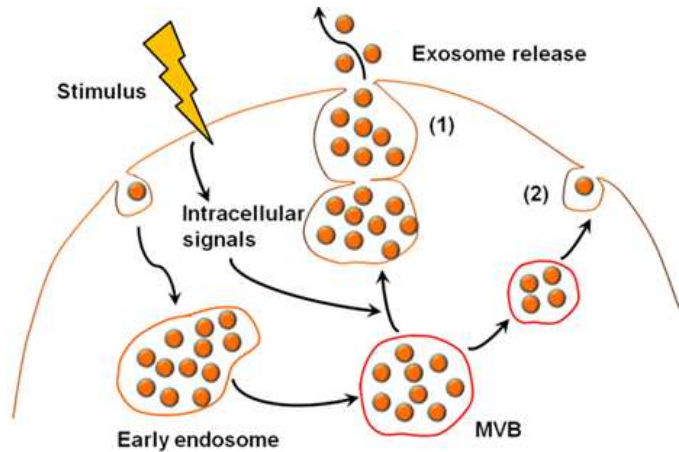


L'absence de GR musculaire prévient l'atrophie musculaire

Braun TP et al., 2013

ATROPHIE MUSCULAIRE

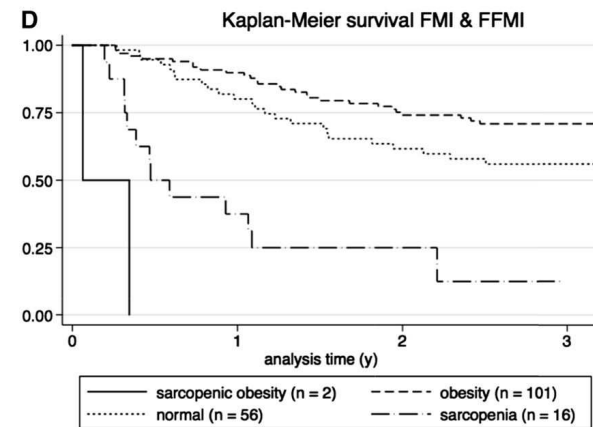
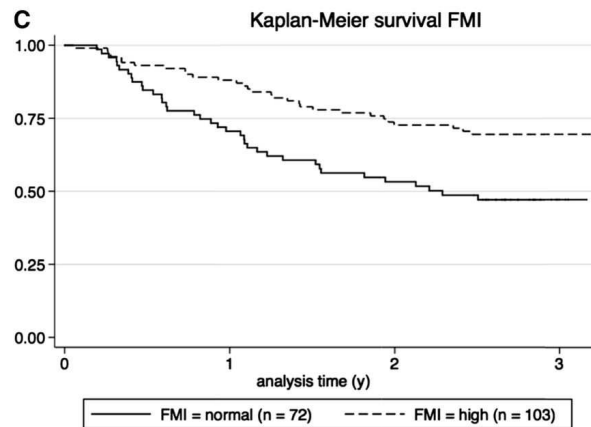
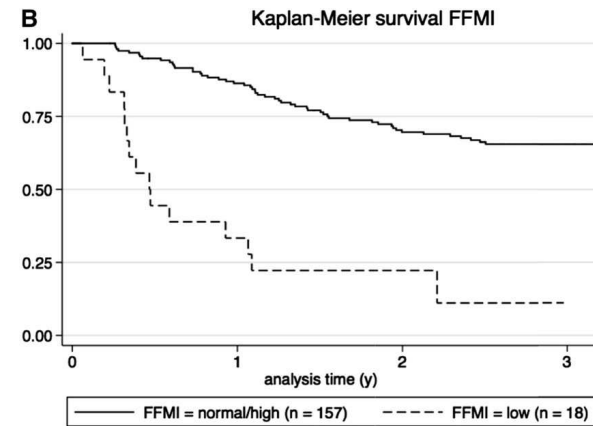
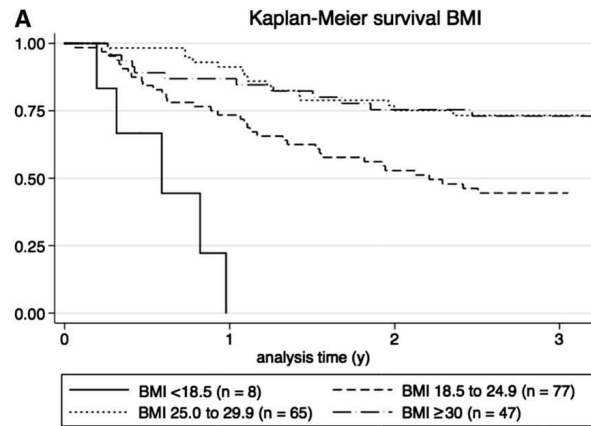
Rôle des exosomes



Les exosomes isolés du sérum de souris/patient cachectiques causent la mort cellulaire de myoblastes

ATROPHIE MUSCULAIRE

Valeur prédictive de survie de la masse maigre



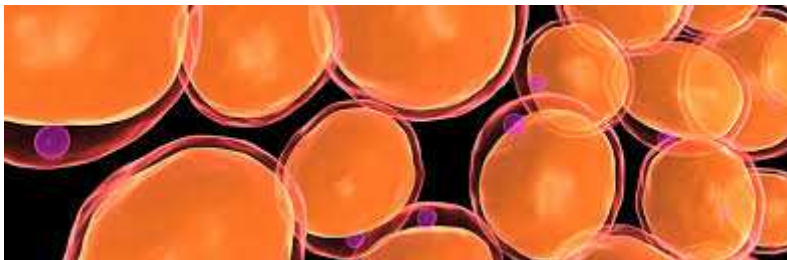
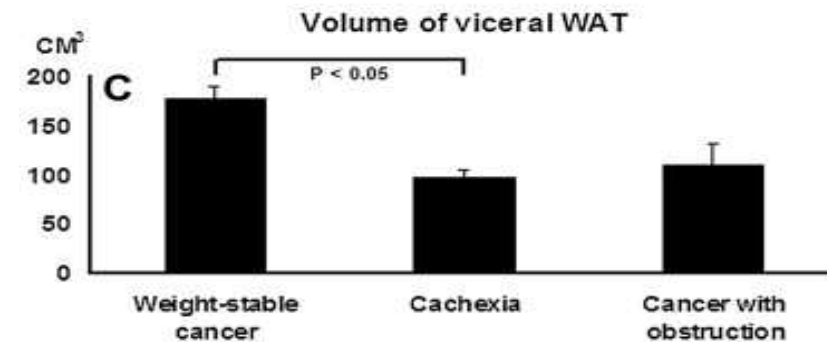
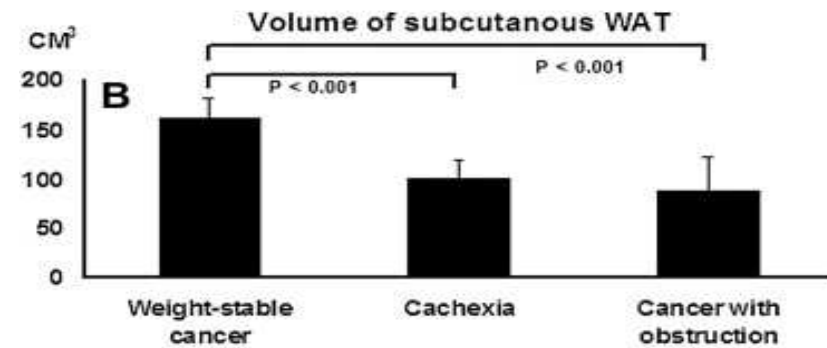
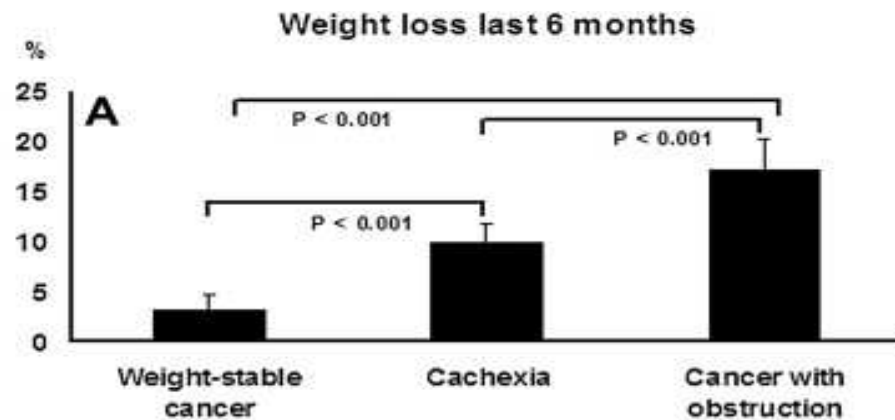
ATROPHIE MUSCULAIRE

Prédictive de

- Courte survie (indépendamment de l'IMC)
- Toxicité de la chimiothérapie
- Faible qualité de vie
- Complications postopératoires

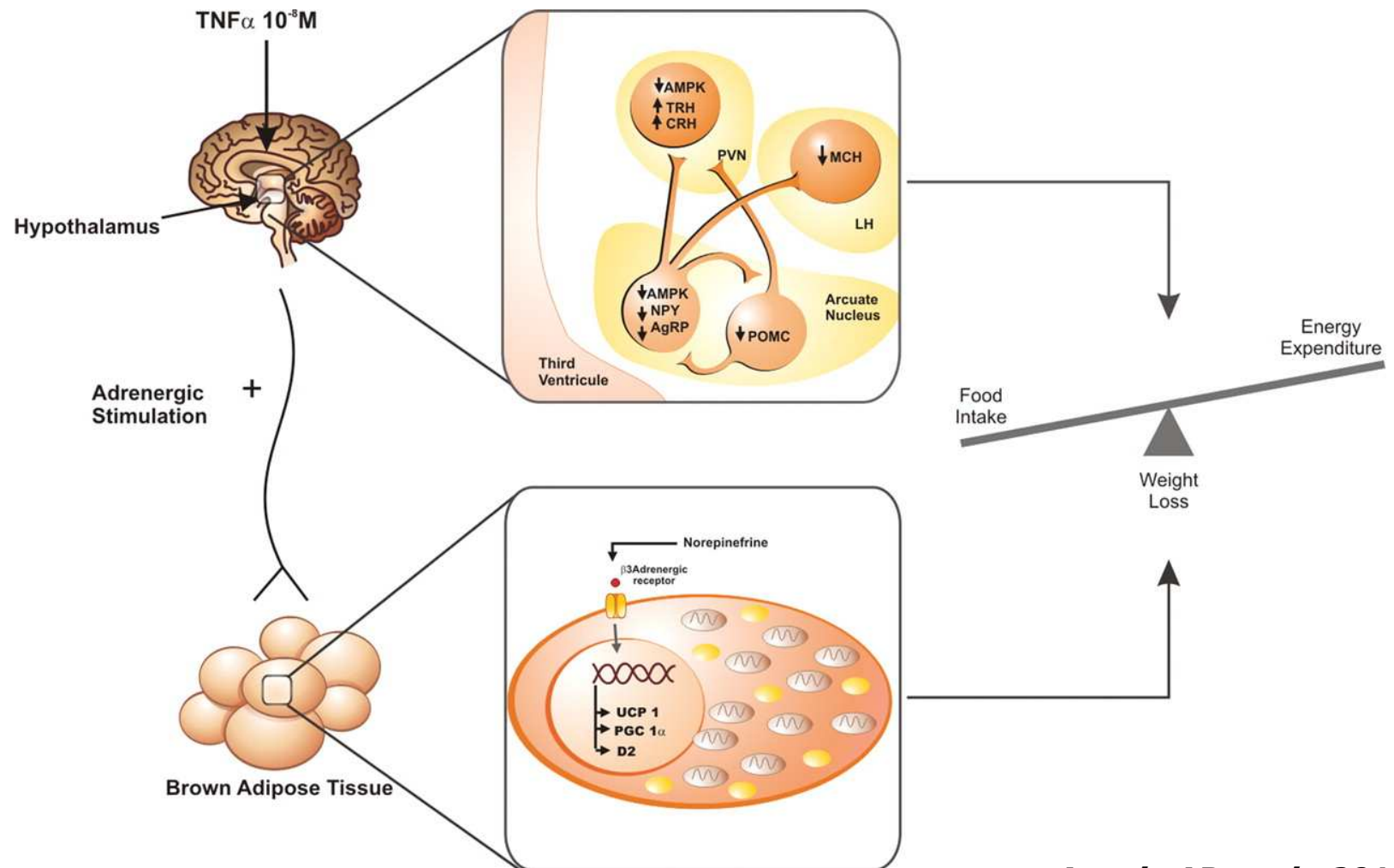
PERTE DE MASSE GRASSE

Réduction de la masse grasse blanche sous-cutanée et viscérale



PERTE DE MASSE GRASSE

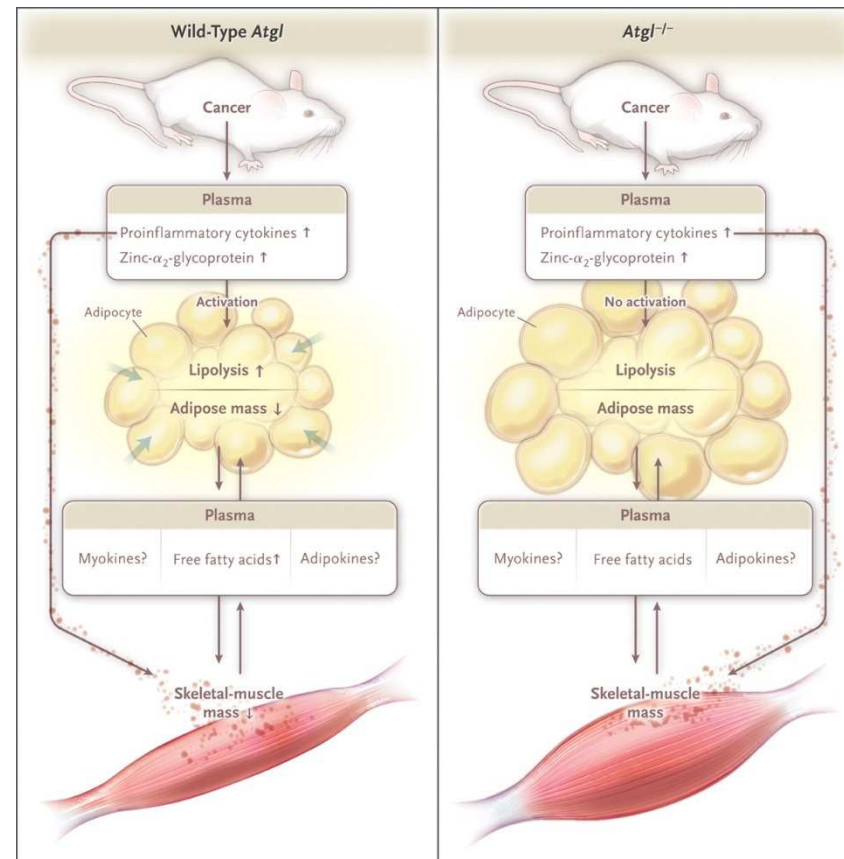
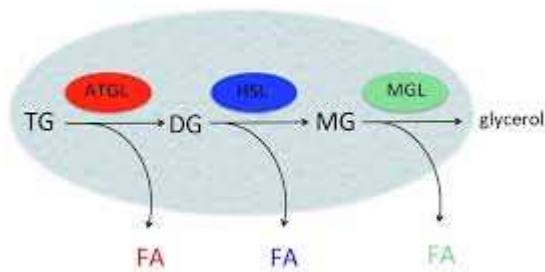
Rôle central des cytokines pro-inflammatoires



Arruda AP et al., 2010

PERTE DE MASSE GRASSE

Relations entre perte de masse grasse et perte de masse musculaire

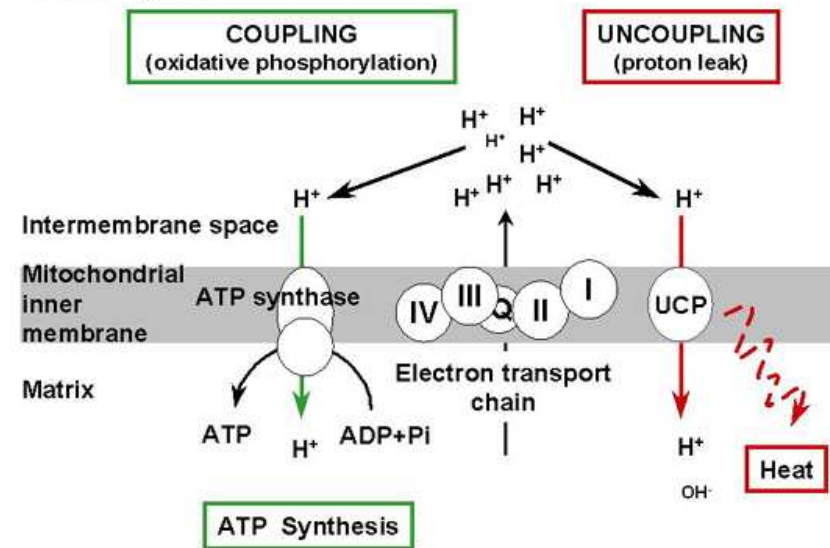
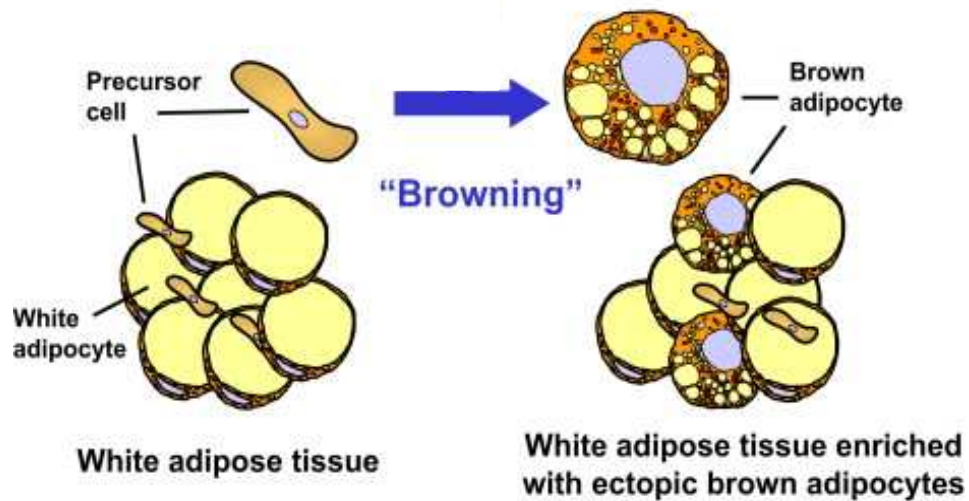


L'inhibition de la lipolyse prévient l'atrophie musculaire

Das SK, 2011

PERTE DE MASSE GRASSE

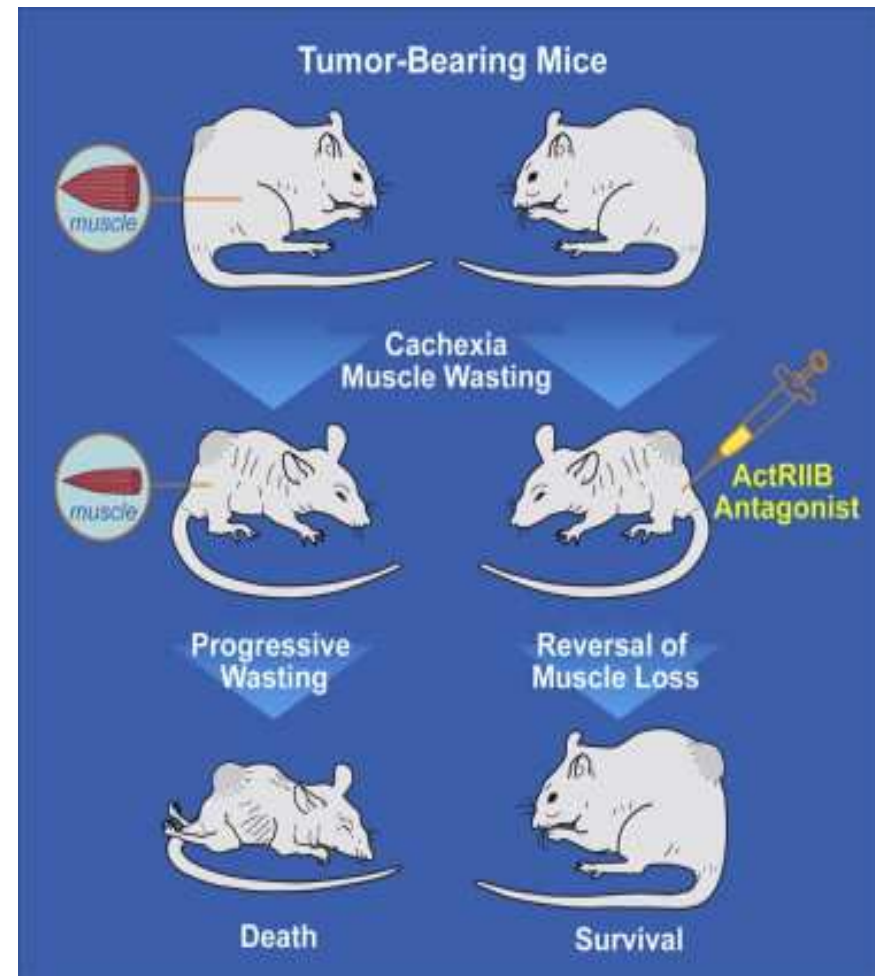
Brunissement du tissu adipeux



TRAITEMENT

Testés avec succès dans modèles animaux

.....
Anti-IL6
Anti-GDF15
sActRIIB
.....



Zhou X et al., 2010

TRAITEMENT

Testés avec un certain succès chez l'homme

Agents orexigènes (*Megestrol*)

Thalidomide

Acides gras omega-3

SARM (*Enobosarm*)(Etude POWER)

Analogue de la ghréline (*Anamoreline*)(Etude phase III ROMANA)

....

QUELQUES RÉFLEXIONS

Complexité et surtout hétérogène du syndrome !

Relevance des modèles animaux (âge, taille de la tumeur,...) ?

Rôle des tumorokines sur le développement de la tumeur ?

Conséquences du traitement de la cachexie sur la croissance tumorale ?

