

# Cancer et Dénutrition

A. Van Gossum



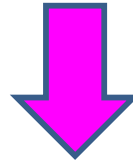
- Aucun conflit d'intérêt

## Définition

La cachexie cancéreuse est un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte continue de masse musculaire (avec ou sans perte de masse grasse) qui n'est pas réversible par un support nutritionnel classique et qui entraîne un déficit fonctionnel progressif. Il y a une balance énergétique et protéinée négative avec diminution des apports alimentaires et perturbations métaboliques

## Critères

Support  
nutritionnel



Pré-Cachexie

Cachexie

Cachexie  
réfractaire

Décès

Perte de poids  $\leq 5\%$   
Anorexie

Perte de poids  $> 5\%$   
IMC  $< 20$   
Sarcopenie

Cachexie  
Pas de réponse aux traitements  
anticancéreux  
KS  $< 50\%$   
Survie estimée à  $< 3$  mois



## Validation

- Etude visant à valider la classification

*Fearon et al 2011*

- Matériel

- 861 patients (dont 399 cachectiques)
- Critères : perte de poids et BMI (IMC)
- Patients cachectiques
  - ↑ inflammation
  - ↓ ingestats nutritionnels
  - ↓ état de performance
  - ↓ survie

# Cachexie cancéreuse

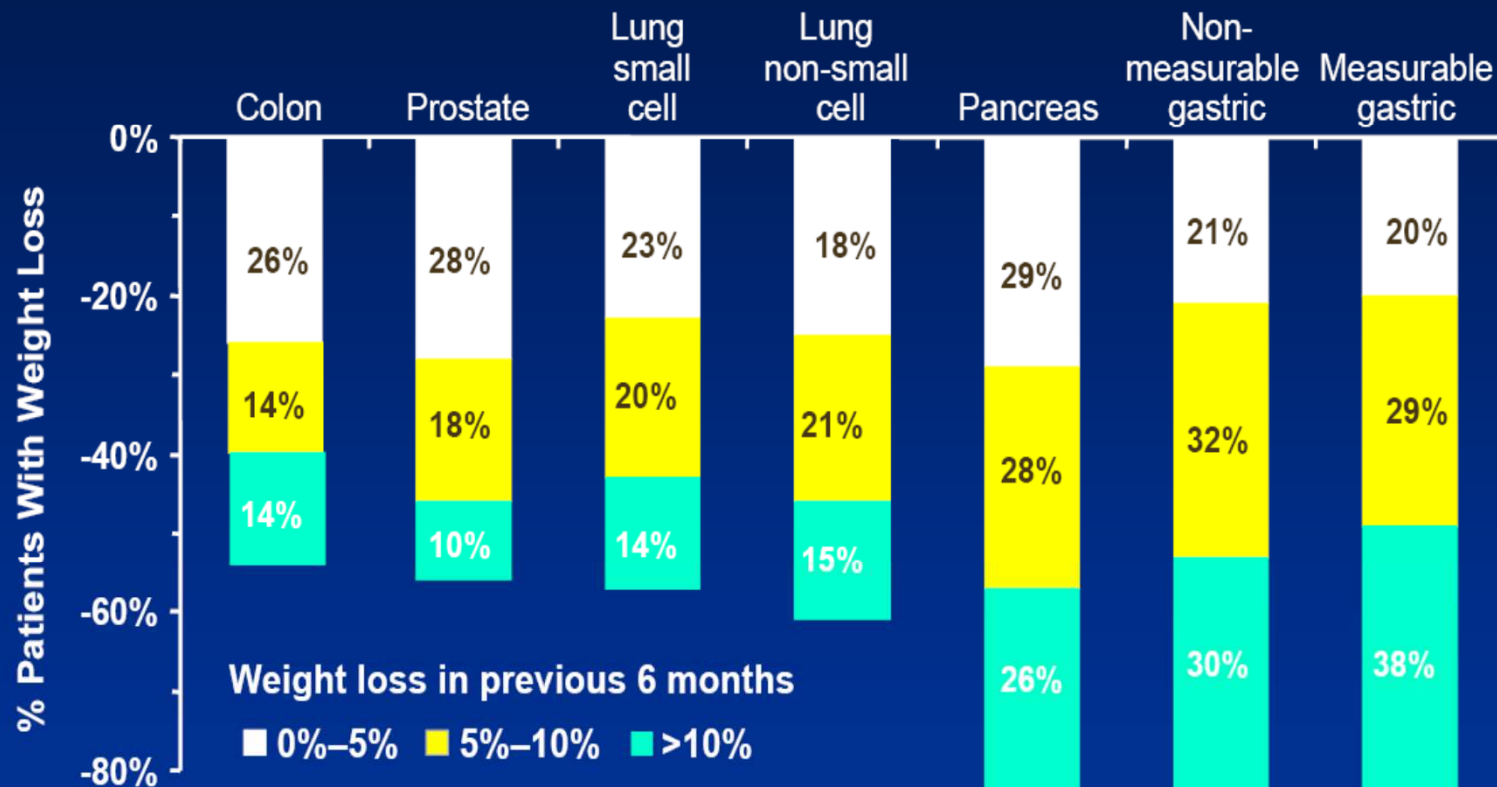
## Facteurs mécaniques

- Douleurs
- Fatigue
- Nausées
- Dysphagie
- Gastroparésie
- Sténose intestinale
- Insuffisance pancréatique
- Malabsorption
- Constipation

- Traitements oncologiques (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie)
- Diminution de l'activité physique
- Troubles psychologiques (dépression)
- Médicaments anti-douleurs
- Comorbidités
- Situation socio-économique

## Mécanismes

### Frequency/Severity of Weight Loss Associated with Cancer





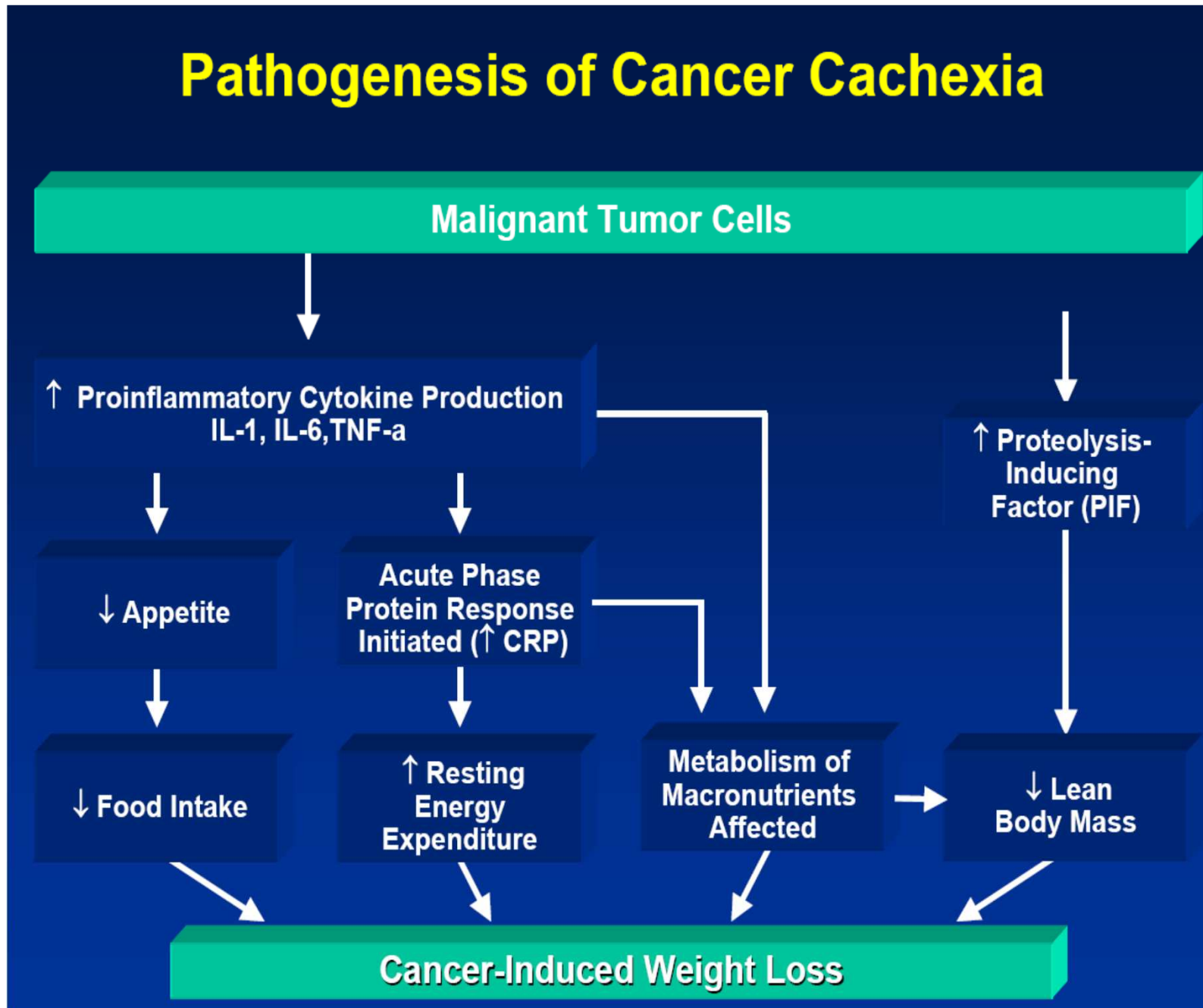
**Table 2 | Assessment of cancer cachexia.**

<b>Areas of assessment</b>	<b>Methods</b>
Reduced food intake/ anorexia	Patients estimate overall food intake Third-party assessment of food intake (family member) Assess for mechanical factors contributing to reduced intake
Hypercatabolism	Serum CRP levels Responsiveness to treatment and rate of disease progression
Muscle mass and strength	Cross-sectional imaging with CT or MRI DEXA: appendicular skeletal muscle index Anthropometry: mid-upper-arm muscle area Bioimpedance analysis: whole body fat-free mass index
Physical and psychosocial functioning	EORTC QLQ-C30 ECOG questionnaire Karnofsky performance score Electric activity meters Checklists of specific activities

- CT ou RMN (imagerie cross-sectional)
- DEXA
- Anthropométrie
- Bioimpédancemétrie
- Volume de la masse musculaire du quadriceps (RMN)
- Densité musculaire niveau L3 par CT

## Mécanismes

### Pathogenesis of Cancer Cachexia



# Cytokines et inflammation

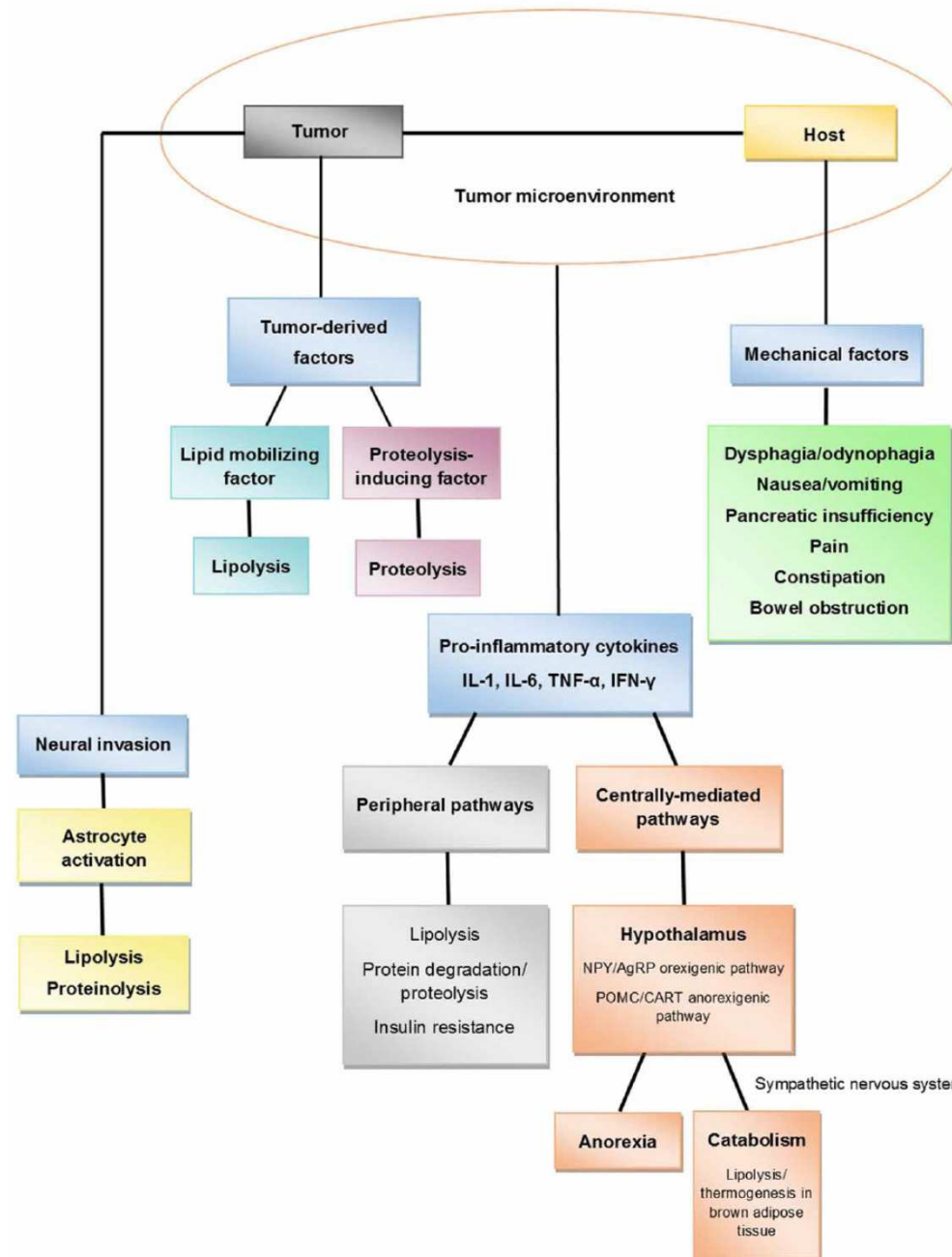
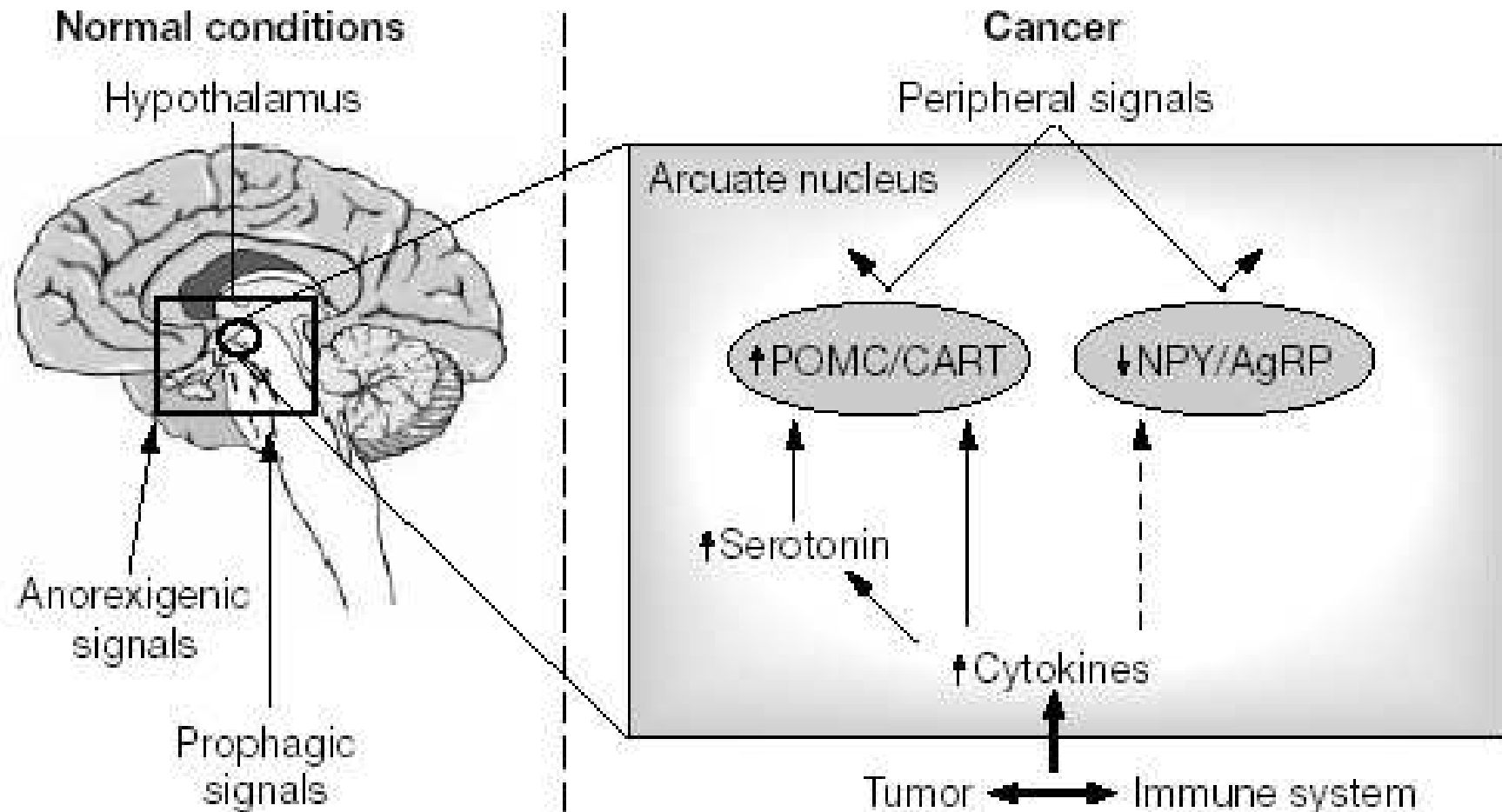


FIGURE 1 | Proposed mechanisms of pancreatic cancer cachexia.

- Modification de la réponse neuronale au niveau de l'hypothalamus



# Effets cataboliques de l'hypothalamus et neuropeptides

↑ POMC / CART (anorexigène)



↑ activité système nerveux sympathique



Induction protéines mitochondriales  
(UCP-1 et UCP-2)



↑ thermogenèse

↑ dépense énergétique dans tissu adipeux

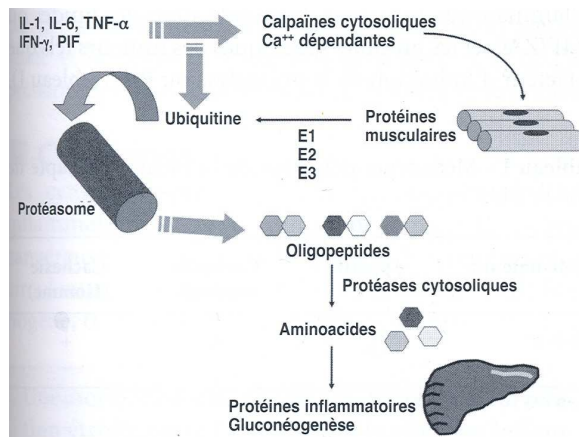


## Déplétion musculaire

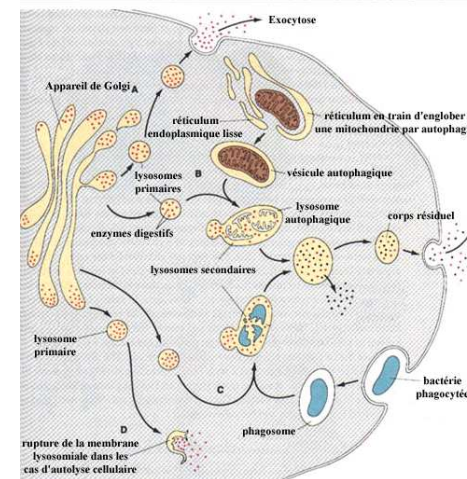


## Augmentation de la destruction des protéines

### Circuit Ubiquitine-protéasome



### Autophagie lysosomiale



# Cytokines et inflammation

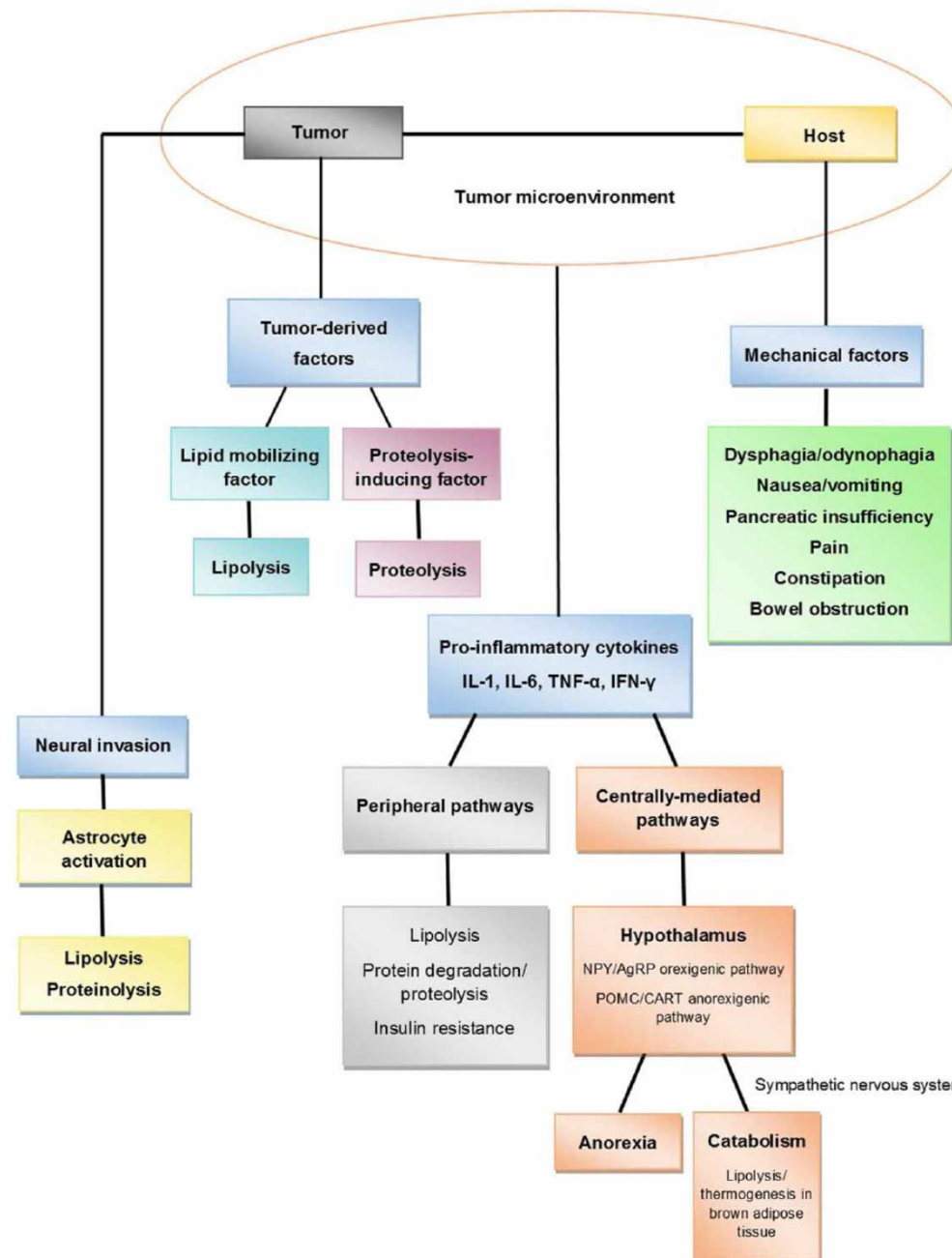


FIGURE 1 | Proposed mechanisms of pancreatic cancer cachexia.



# Effets périphériques des cytokines

↑ lipolyse

↑ catabolisme musculaire

↑ CRP

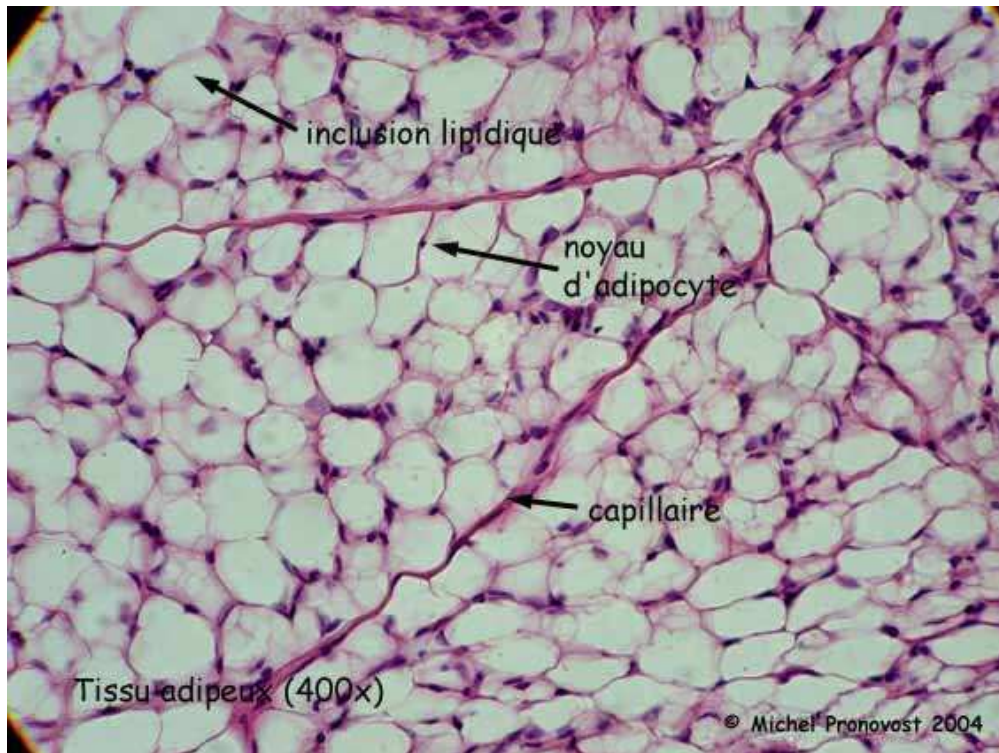
# Effets périphériques du TNF- $\alpha$

*Cachectine 1986*

Hôpital  
Erasme



ULB



↑ lipolyse (dérégulation de l'expression de la perlipilline)

↓ différenciation des adipocytes  
→ ↓ lipogenèse

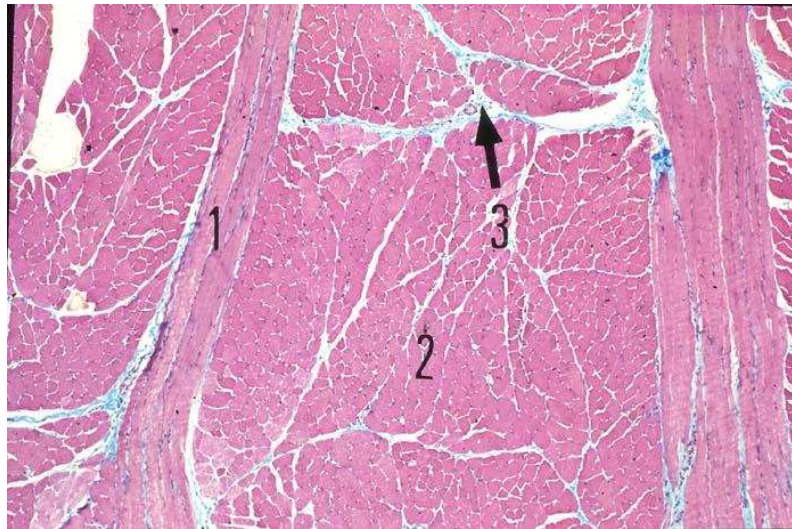
# Effets périphériques du TNF- $\alpha$

*Cachectine 1986*

↑ ROS

↑ NF- $\kappa$ B

↑ circuit ubiquitine-  
protéasome

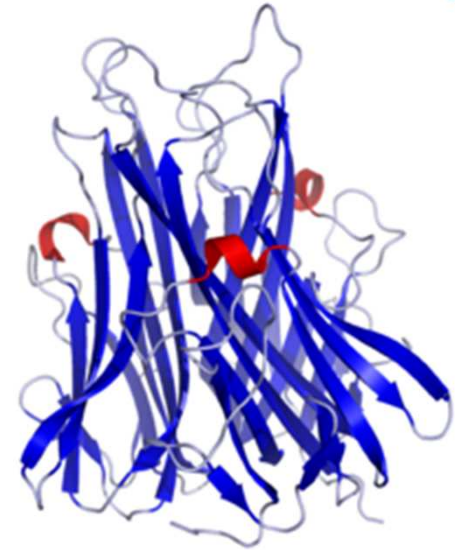


↑ expression de 1.2 et  
2.4 kbe transcripts

↑ ubiquitin ligase atrogrin  
1 / MAFbx dans le  
muscle

Diminution des ingestats alimentaires (variables)





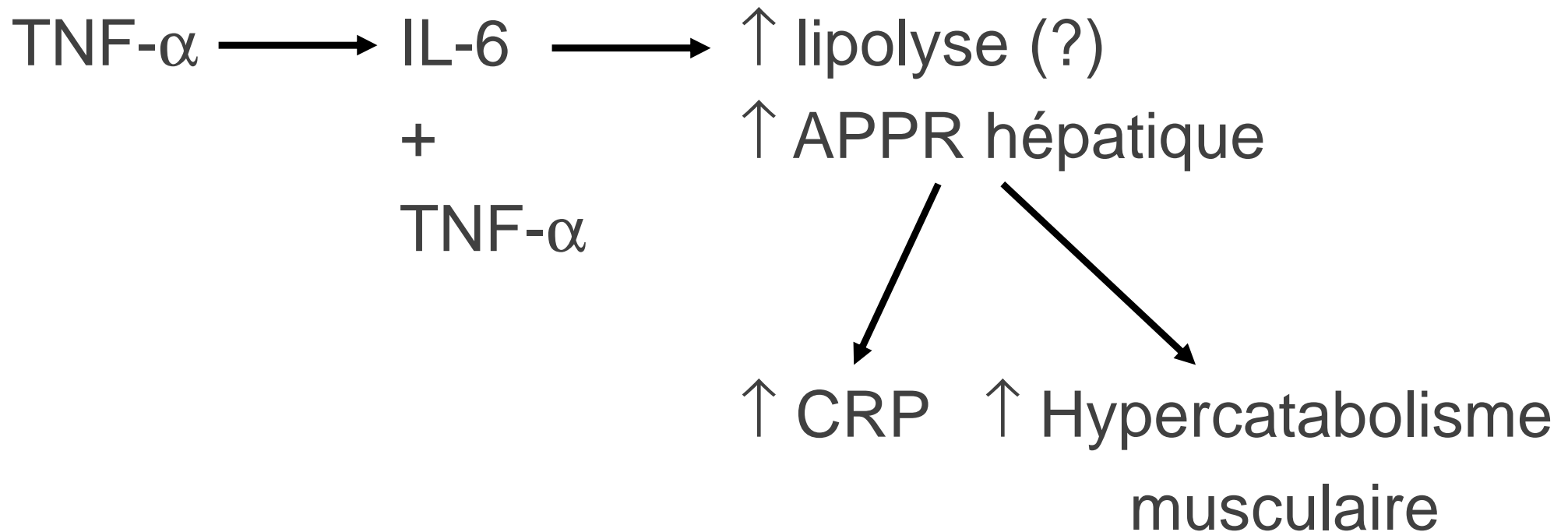
L'origine et rôle exact du TNF- $\alpha$  dans la cachexie cancéreuse reste imprécis

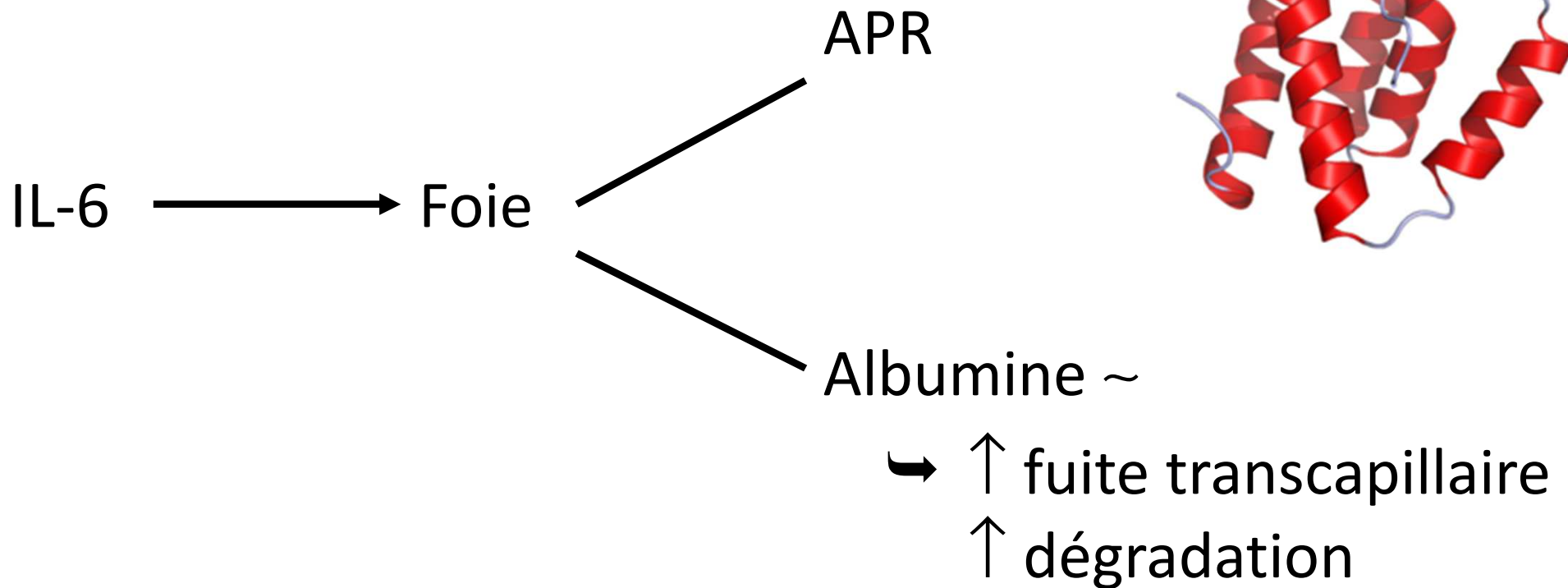
*Menconi et al 2011*

*Grossberg et al 2010*

*Agutson et al 2011*

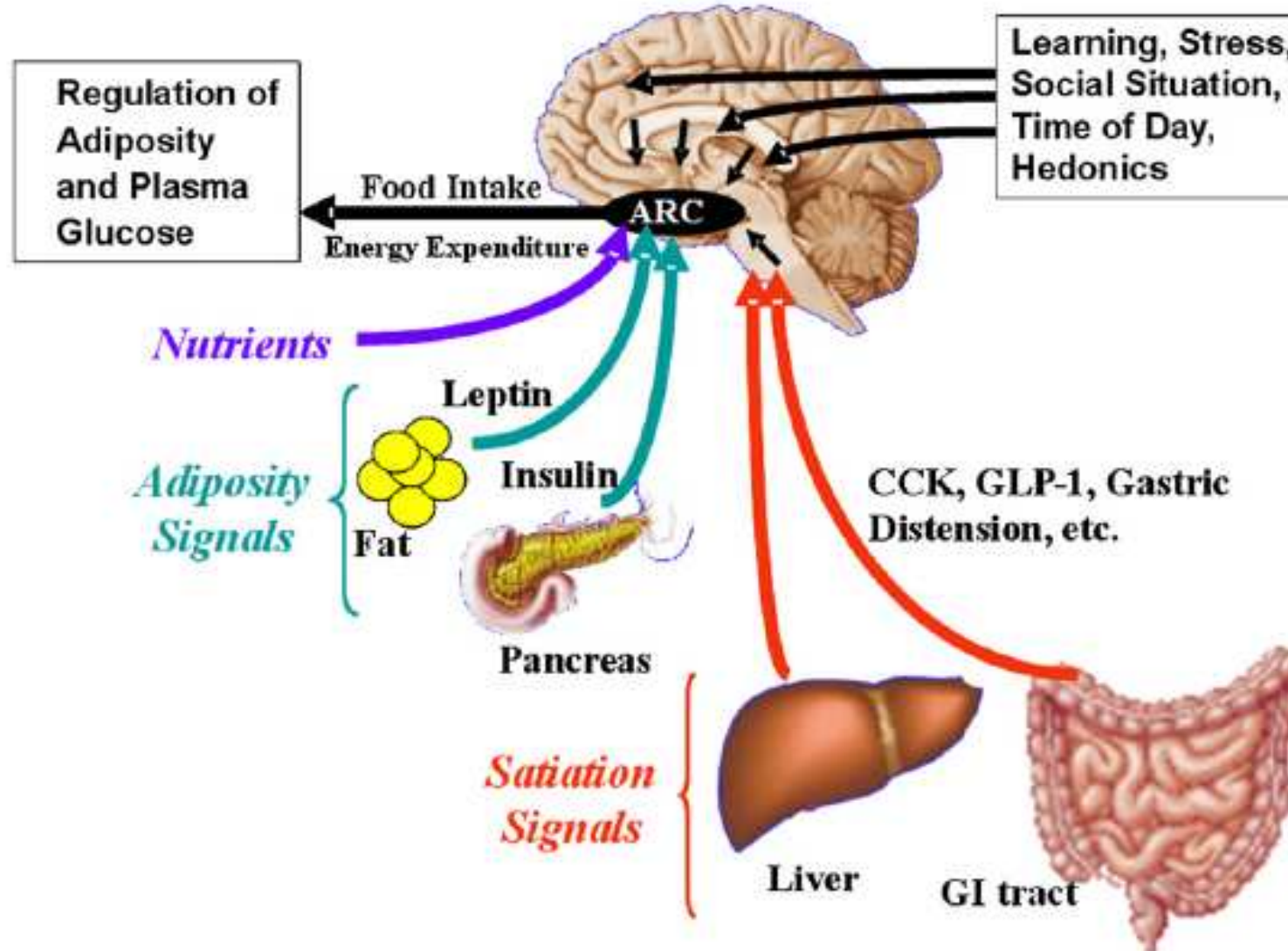
↪ Essais cliniques avec anti-TNF







# Regulation of food intake





# Anorexie cancéreuse

## Rôle de la LEPTINE

Tissu graisseux → Leptine → NPY → Hypothalamus → Appétit ↓  
CRF  
Dépense  
énergétique ↑

Tissu graisseux ↓ → Leptine ↓ → ↑ NPY → ↑ NPY/Ag RP → ↑ appétit  
↓ CRF

Cancer : • ↑ TNF- $\alpha$  ↑ IL-1 → ↑ expression leptine mANR → ↑ leptinémie  
• même si leptine bas → TNF- $\alpha$  / IL-1 → mime le signal leptine

↑ Glucocorticoïdes    ↓ Testostérone    ↓ Sensibilité à  
l'insuline

*Menconi et al 2011*

*Grossberg et al 2010*

*Agutson et al 2011*

- Augmentation de la dépense énergétique totale : dans 50%

- ↑ état adrénérgique *Highlander et al, 1992*
- ↑ inflammation systémique *Falconer 1994*
- ↑ cycles futiles (glycolyse / lactate)

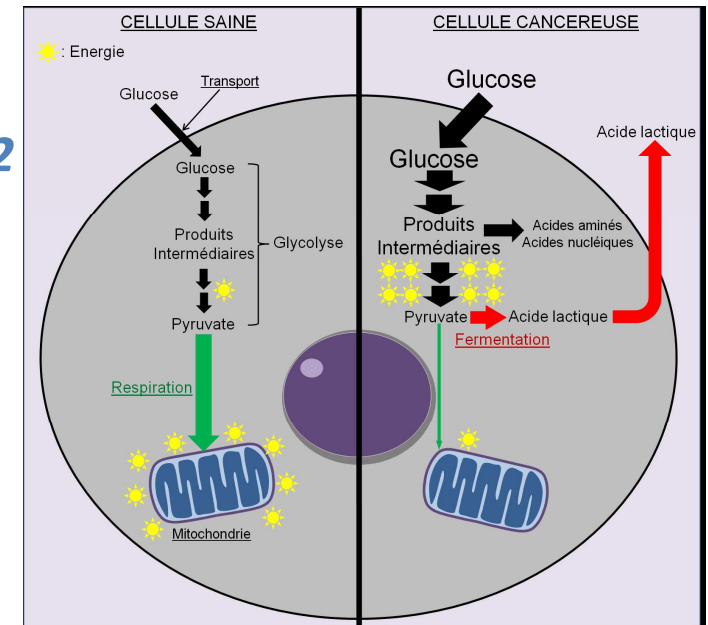
*Effet Warburg*

↑ cycle de Cori

↑ consommation ATP *Holroyde 1975*

- ↑ gluconéogenèse et glycogénolyse à partir du glycérol et alanine
- ↑ expression des protéines non couplées mitochondriales (UCPs) (thermogenèse adaptative)
- ↓ masse musculaire mais préservation masse de protéines viscérales (foie)

*Liefers et al 2009*



# Cachexie cancéreuse

## Facteurs

- Type de tumeur, site, masse

*Dewys 1998*

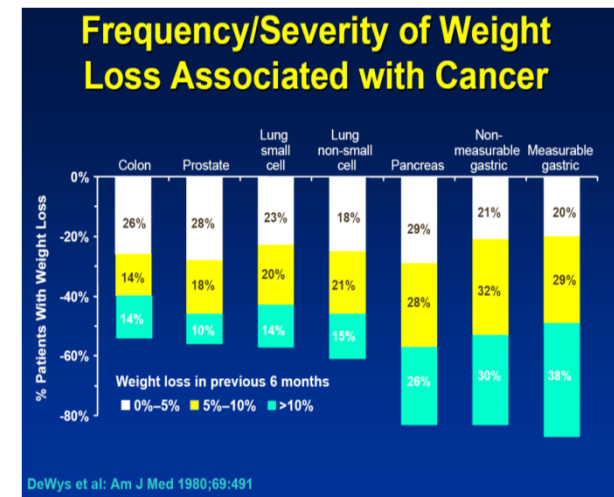
- Masse ?

- Demande métabolique de la tumeur (< 1%)
- Effets métaboliques de la tumeur sur l'hôte

- Variation génétique

- Polymorphismes génétiques de IL-1, IL-6, IL-10
- Allèle 1082G du promoteur IL-10 → génotype procachectisant

*Tan et Fearon 2010; Sun et al 2010*



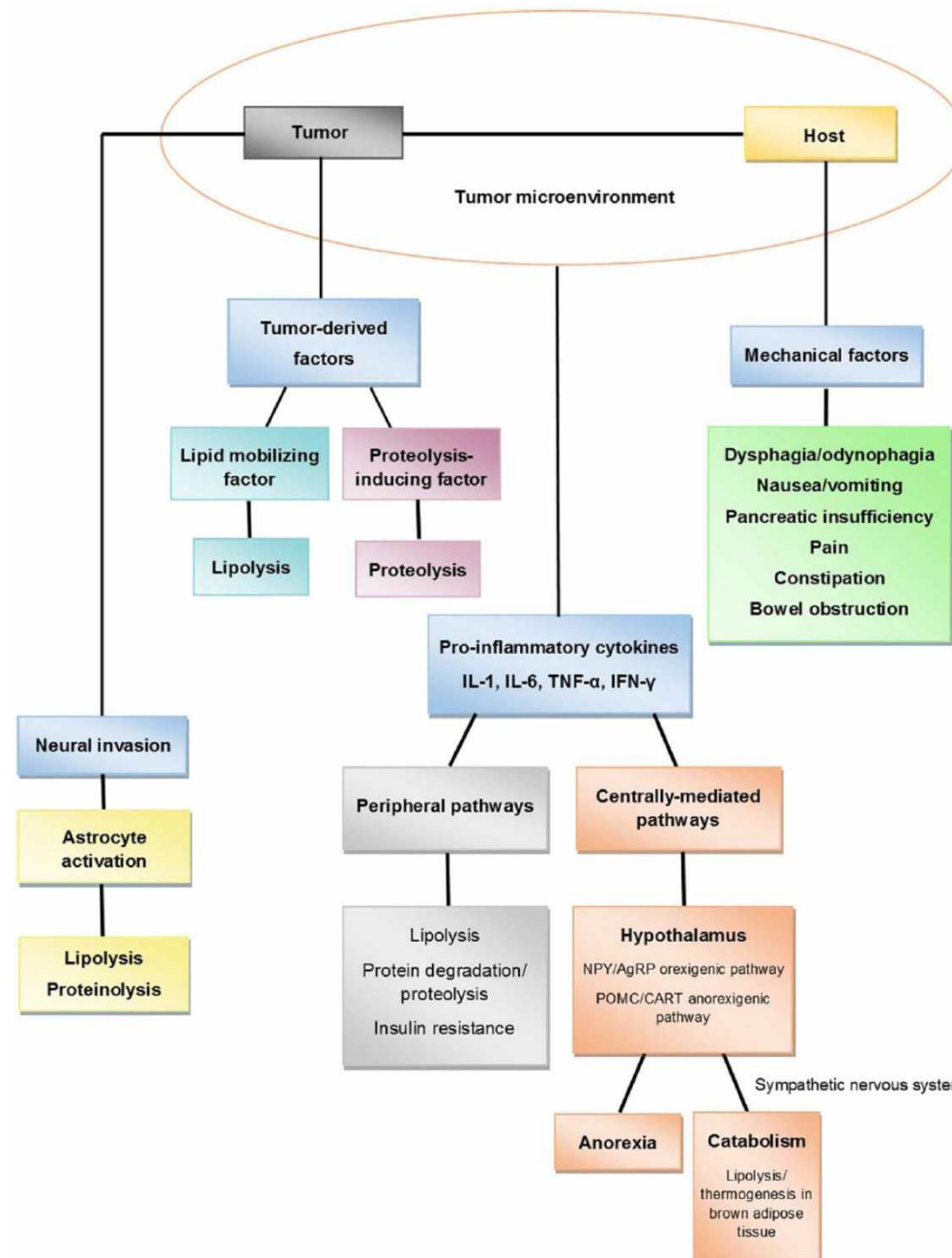


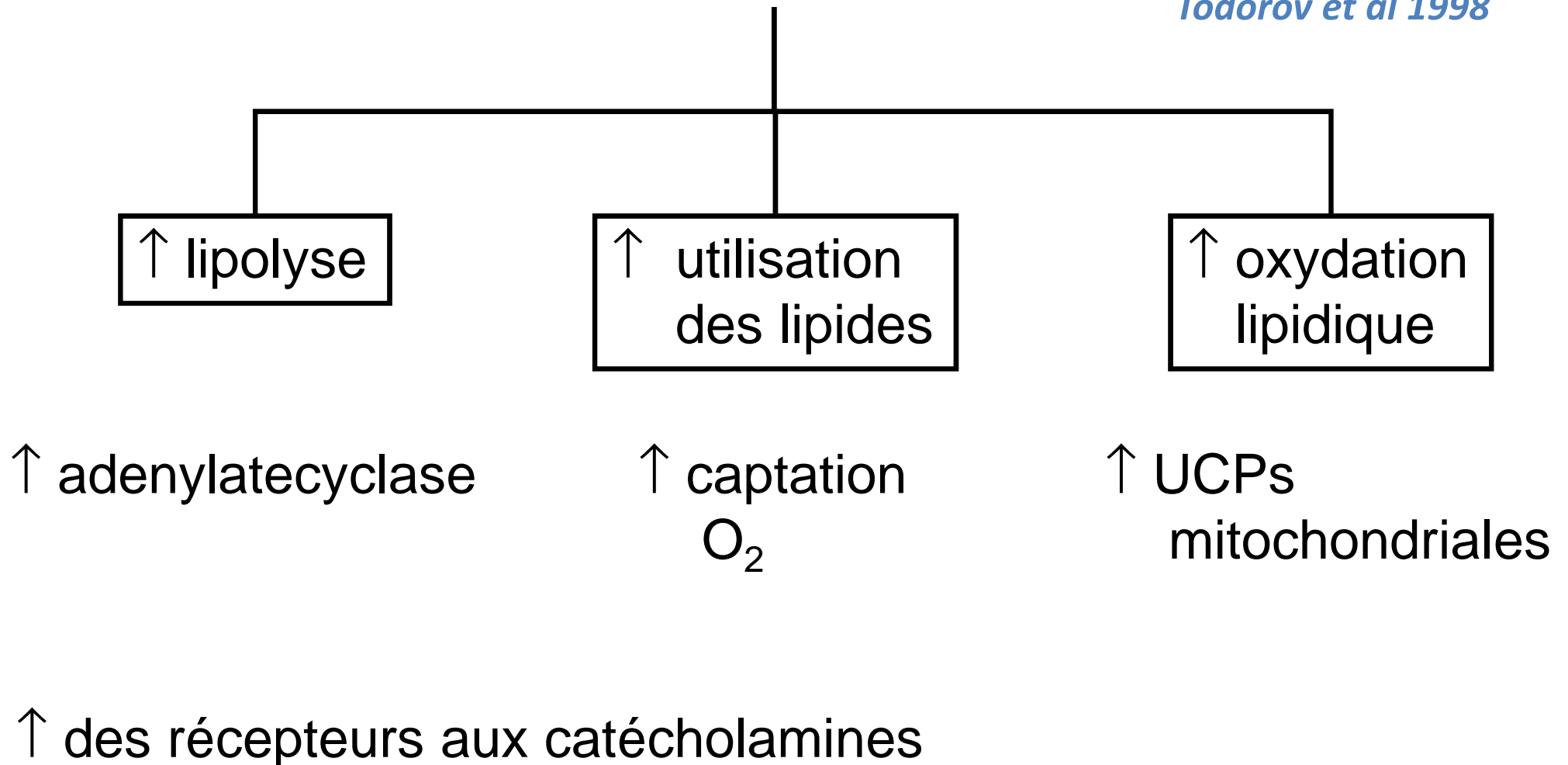
FIGURE 1 | Proposed mechanisms of pancreatic cancer cachexia.

# Facteurs dérivés de la tumeur

## (Lipid mobilizing factor – LMF)

LMF / ZAG (zinc- $\alpha$ 2-glycoprotéine)

*Todorov et al 1998*

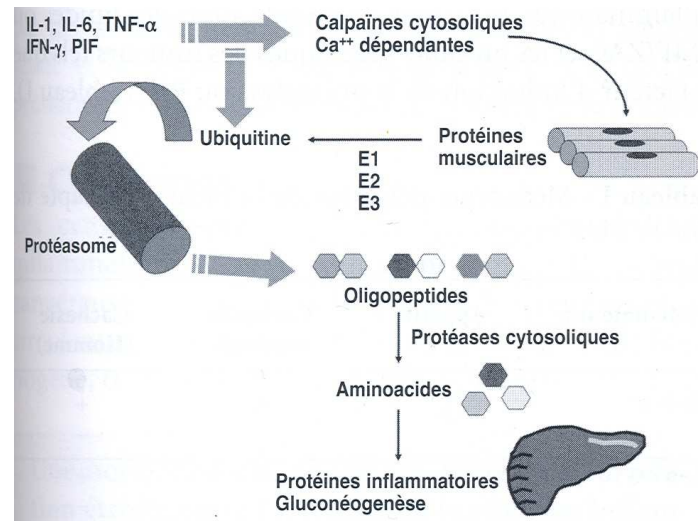


# Proteolysis-inducing factor (PIF)

Todorov et al 1996

**PIF** induit cachexie ( $\downarrow$  masse maigre) sans affecter l'ingestion alimentaire

**PIF**  $\rightarrow$   $\uparrow$  NF-kb  $\rightarrow$   $\uparrow$  circuit ubiquitine-protéasome au sein du muscle



squelettique

$\rightarrow$  dégradation des protéines

musculaires

**PIF**  $\rightarrow$  inhibition de la synthèse protéique

**PIF**  $\Rightarrow$   $\uparrow$  NF-kb  $\Rightarrow$   $\uparrow$  IL-6 / IL-8 / CRP ( $\uparrow$  APPR)

*Wyke et al 2005; Smith et al 2004; Watchorn et al 2005*

## Myostatine

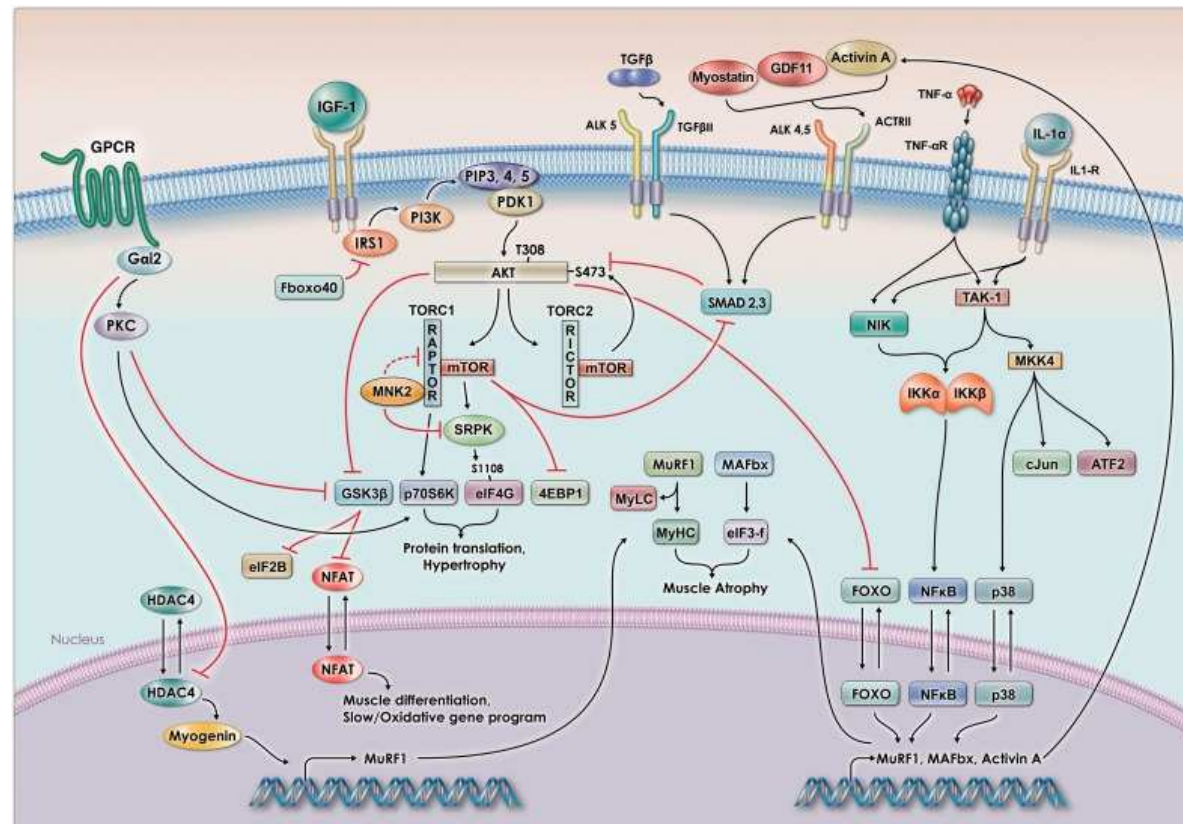
- Membre de la famille TGF- $\beta$
- En cas de déficit génétique en myostatine  
→ hypertrophie musculaire
- Synthétisé et sécrété par les cellules musculaires





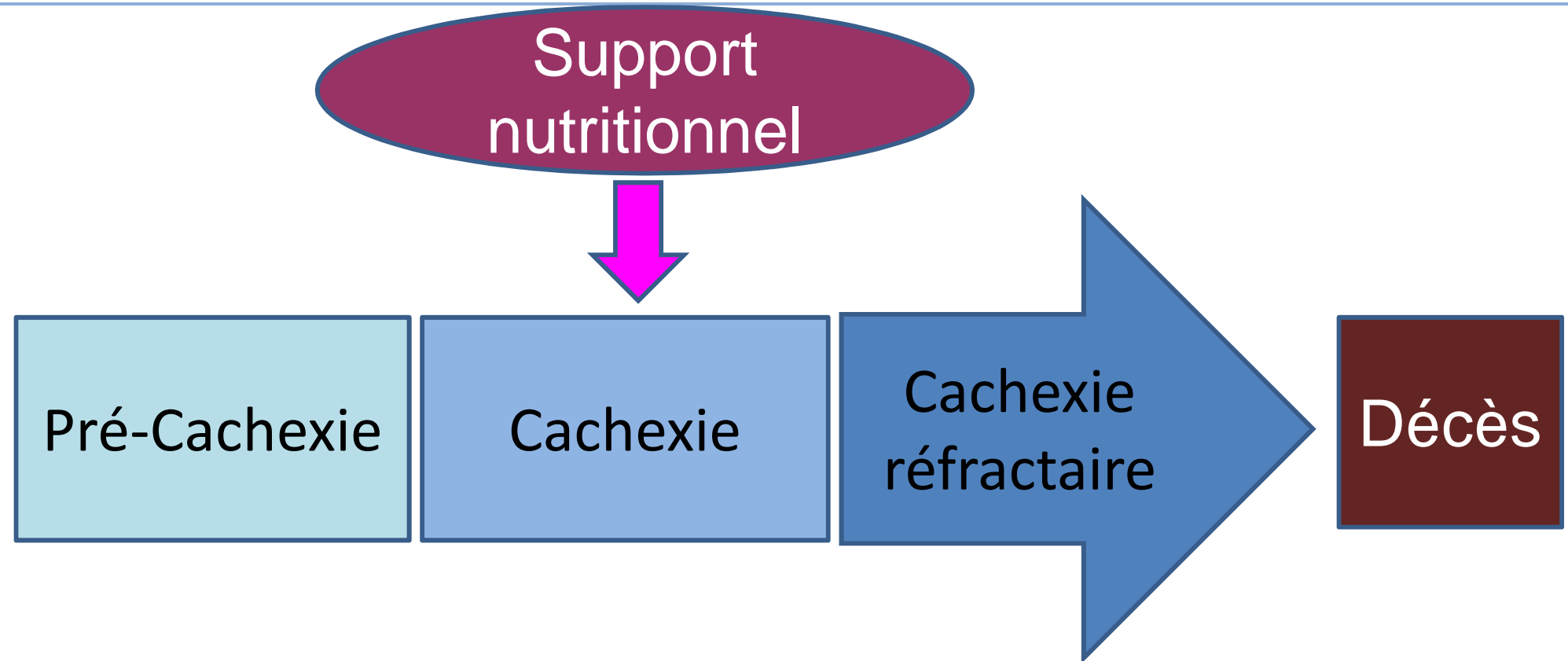
## Myostatine

- Action via les récepteurs Activine type II
  - inhibition AKT → ↓ circuit TORC 1
  - stimulation SMAD 2/3 ↓ différentiation muscle





## Intervention nutritionnelle



Perte de poids  $\leq 5\%$   
Anorexie

Perte de poids  $> 5\%$   
IMC  $< 20$   
Sarcopenie

Cachexie  
Pas de réponse aux traitements  
anticancéreux  
KS  $< 50\%$   
Survie estimée à  $< 3$  mois

