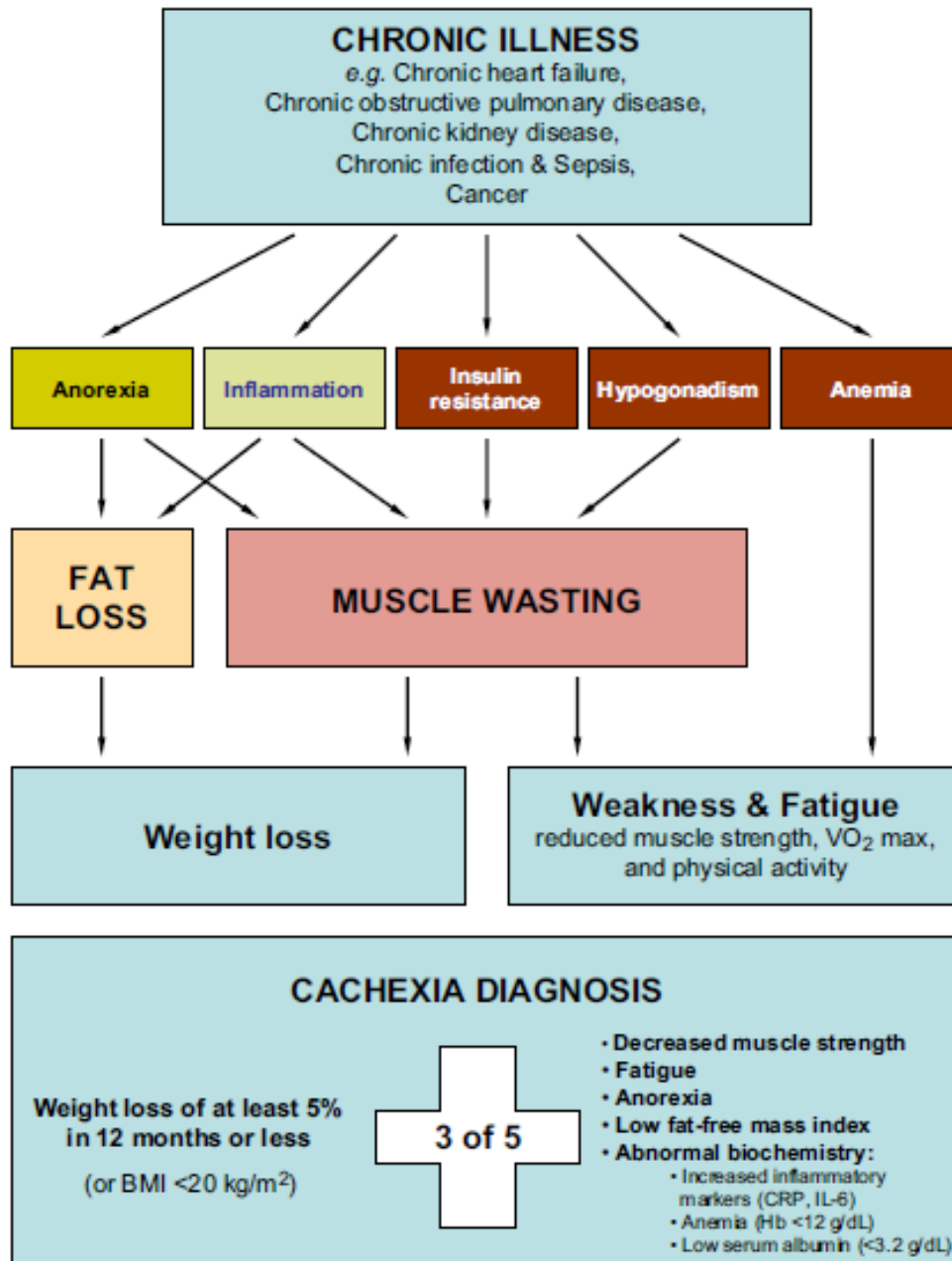


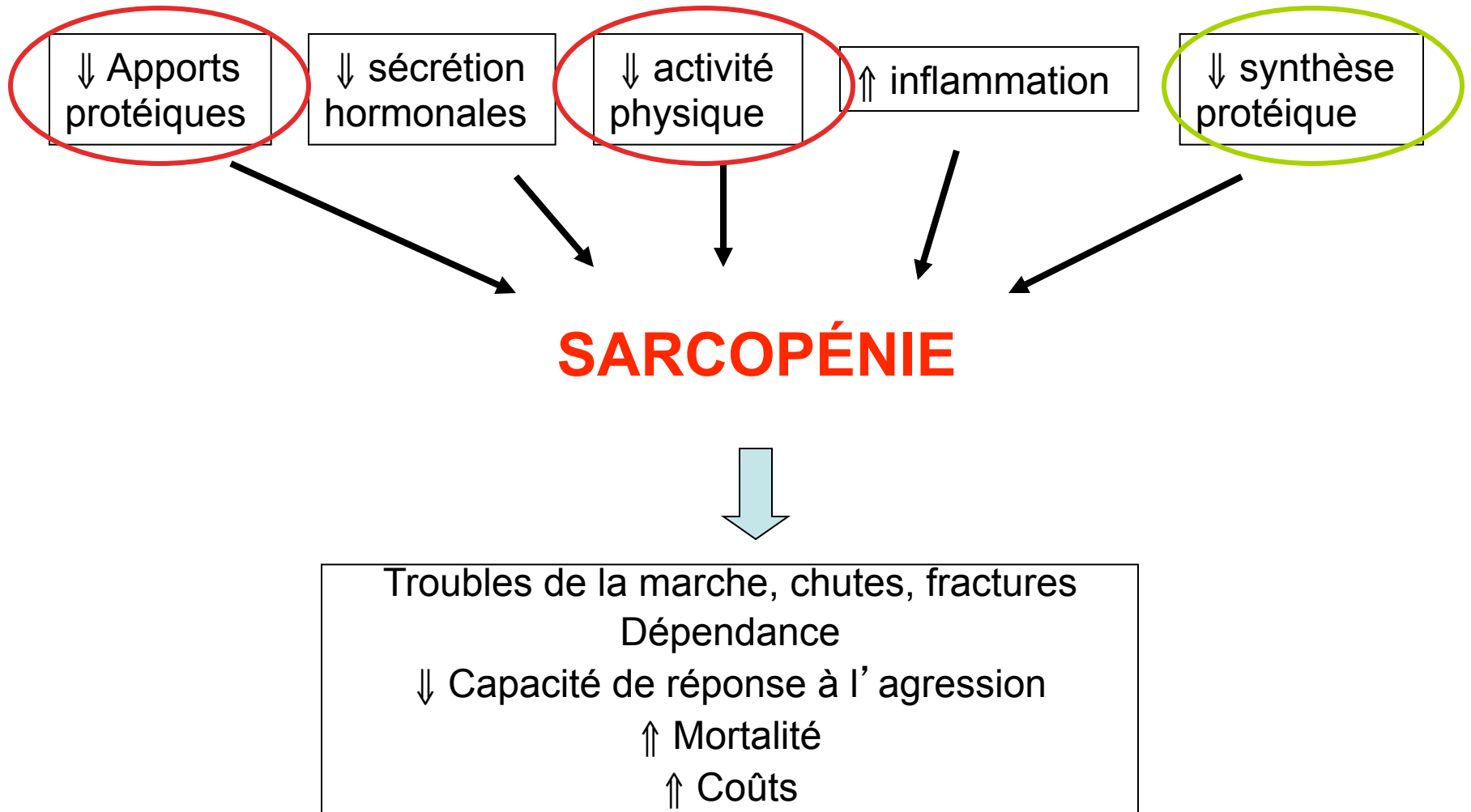
# Sarcopénie et cachexie: approche médicamenteuse

***Pascal Crenn***

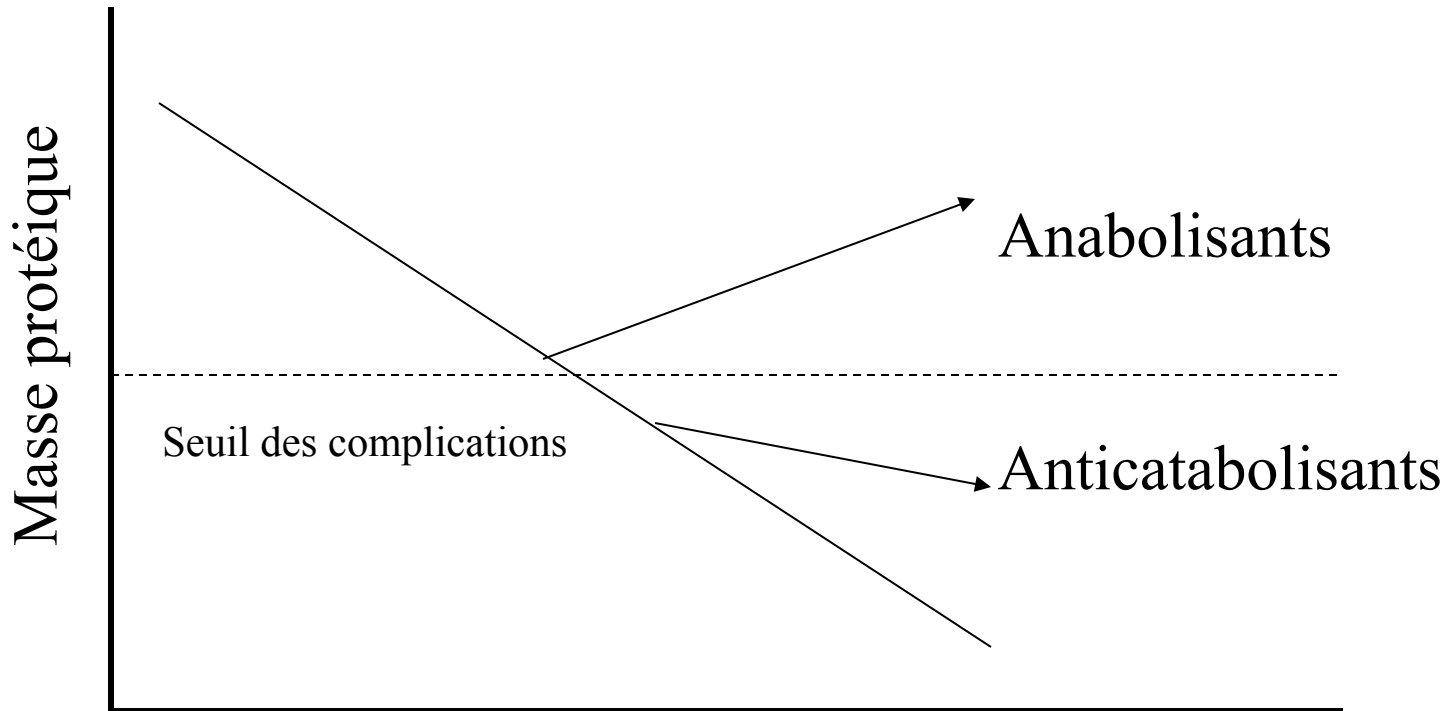
*Médecine Aiguë Spécialisée & EA 4497 Faculté PIFO-UVSQ,  
Hôpital Raymond Poincaré-APHP 92380 Garches*



# Sarcopénie : causes et conséquences



# Evolution de la masse protéique



D'après C. Pichard

# Différents types d' adjuvants médicamenteux

- Anabolisants
  - Androgènes et stéroïdes, ACTH
  - GH/IgF1
  - Insuline
- Anticatabolisants
  - Insuline
  - Divers: antalgiques, anti-cytokines...
- Orexigènes

# Différents types d' adjuvants médicamenteux

- Anabolisants
  - Androgènes et stéroïdes, ACTH
  - GH/IgF1
  - Insuline

+ substrats

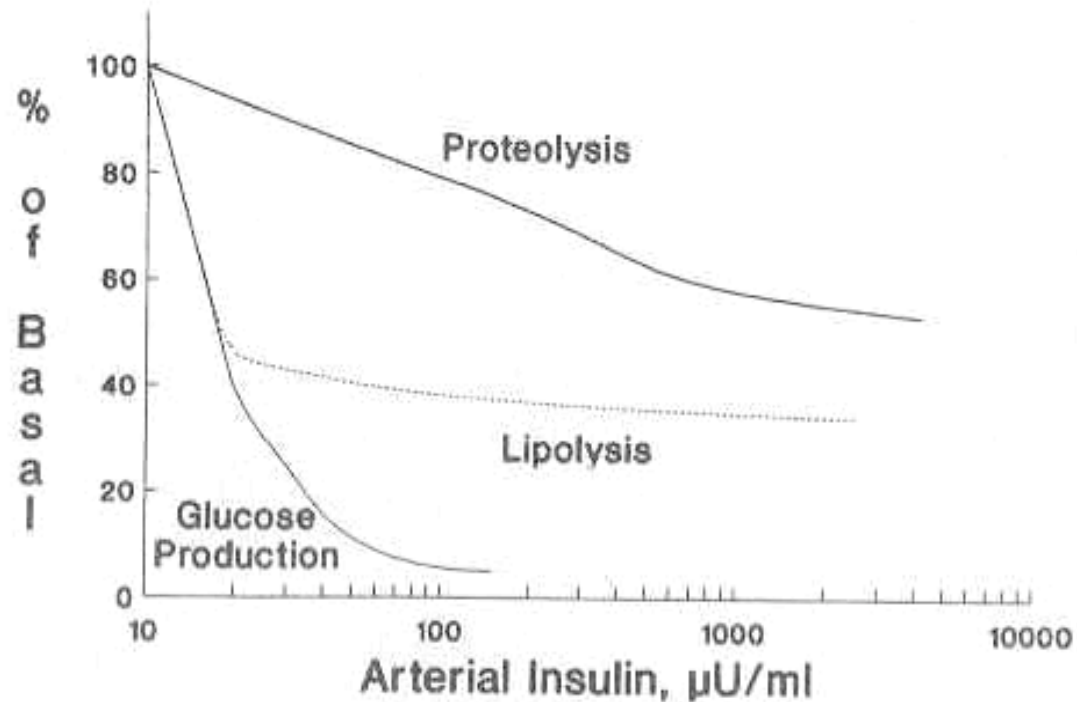
Leucine  
Citrulline
- Anticatabolisants
  - Insuline
  - Divers: antalgiques, anti-cytokines...

+ substrats

Omégas 3 (EPA)
- Orexigènes

# ANABOLISANTS ET ANTICATABOLISANTS

# Suppression de la lipolyse, de la production hépatique de glucose et de la protéolyse par l'insuline



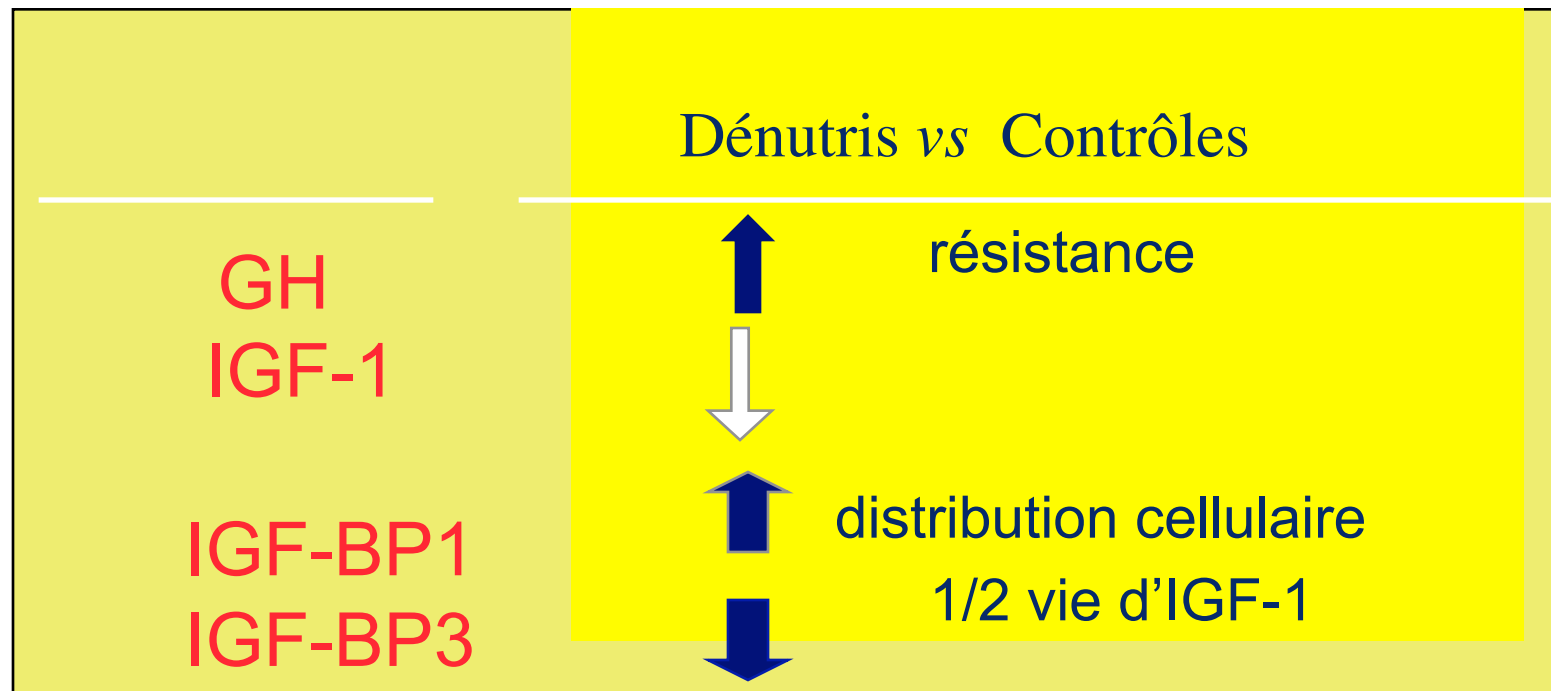


# L'insuline peut elle être utilisée comme facteur anabolique?

- DID
- Expérience de la réanimation (Van den Berghe, NEJM 2001): effet non anabolique
- Non lié à GH/IgF1 (J Clin Endocrinol Metab 2004)
- Cancérologie: ↑MG, pas d'effet sur MM  
(ECT, n=137, 0.11 ui/kg.j: Lundholm, Cancer Res 2007)
- Trop difficile à utiliser sans danger (limite de l'IgF1) pour cet effet hypothétique

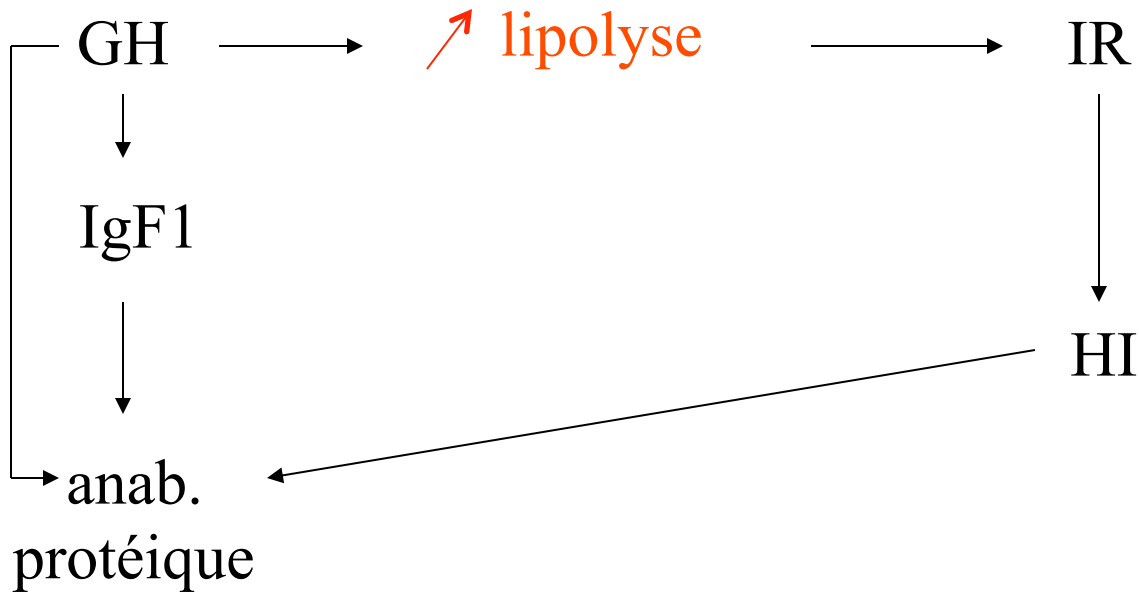
# Modulation nutritionnelle de GH, IgF-1

## Données expérimentales



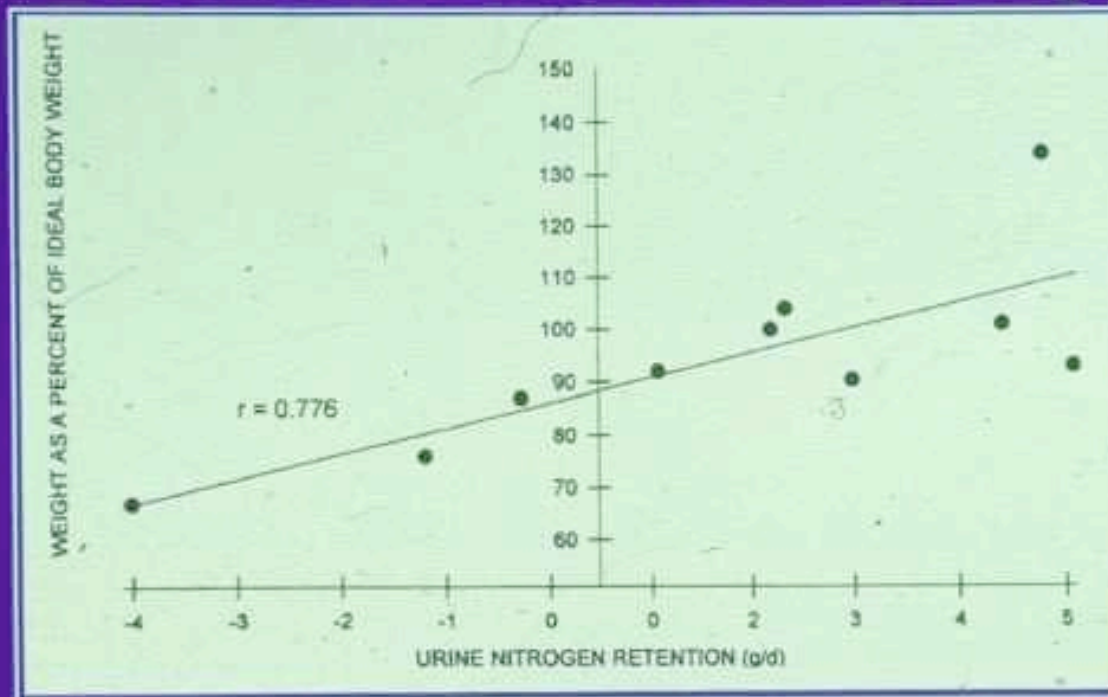
d'après Thissen JP et al : Endocrine Reviews 1994,15:80-101.

# Mode d'action de la GH



# GH en Oncologie

## Failure of Anabolism in Malnourished Cancer Patients Receiving Growth Hormone: A Clinical Research Center Study

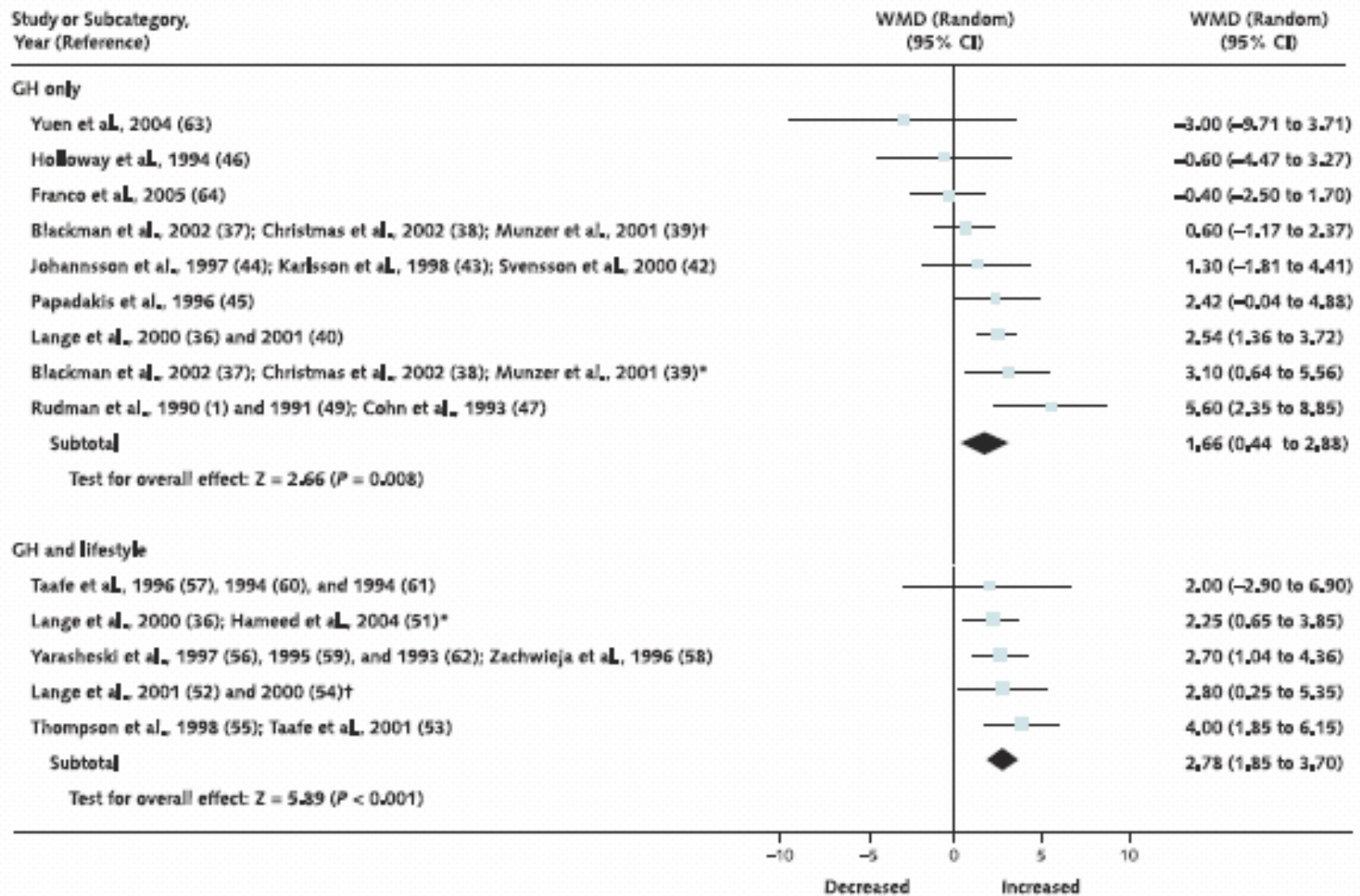


The average urinary nitrogen loss per day was measured on and off GH treatment in all patients. The change in urinary nitrogen loss on and off GH was significantly correlated with the patient's IBW ( $r=0.776$ ;  $P<0.01$ ). IBW was determined from the 1988 Metropolitan Life Insurance Co. tables based upon height and sex.

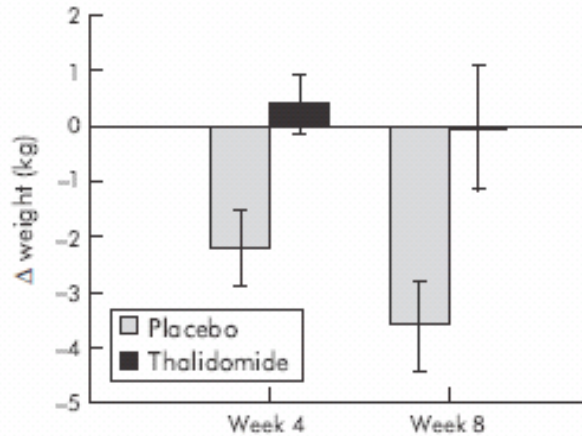
*Tayek J.; 1995 J Clin Endocrin Metab.*

# Masse maigre (kg) et GH: méta-analyse en gériatrie

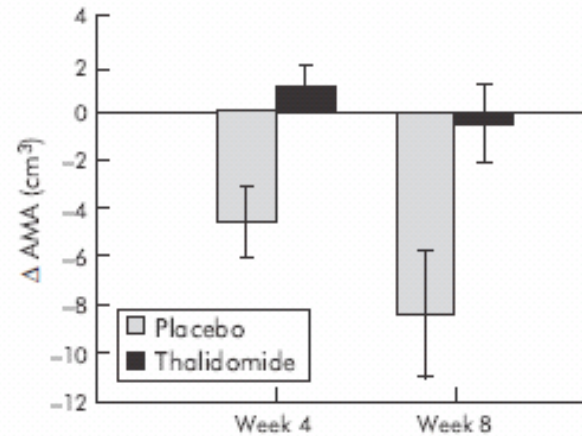
Appendix Figure 3. Meta-analysis results: change in lean body mass.



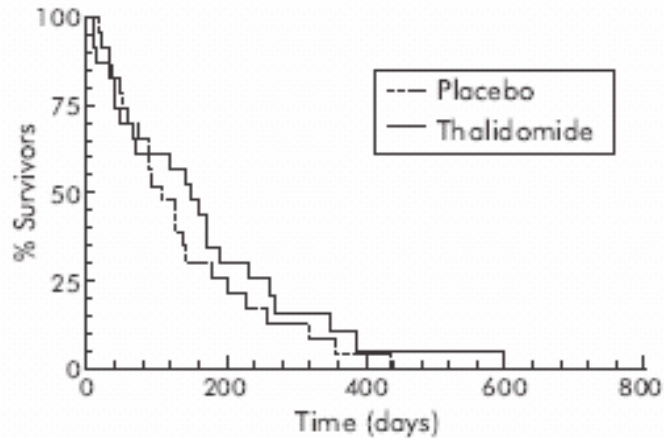
# Thalidomide (anti TNF $\alpha$ ) 200 mg/j et cachexie K



**Figure 2** Change in weight in pancreatic cancer patients randomised to either thalidomide (n=17, week 4; n=12, week 8) or placebo (n=16, week 4; n=8, week 8). Differences between groups: p=0.005 at four weeks and p=0.034 at eight weeks.



**Figure 3** Change in bone free arm muscle area (AMA) in pancreatic cancer patients randomised to either thalidomide (n=17, week 4; n=12, week 8) or placebo (n=16, week 4; n=8, week 8). Differences between groups: p=0.002 at four weeks and 0.014 at eight weeks.



**Figure 6** Kaplan-Meier survival curve for patients with pancreatic cancer treated with thalidomide (n=23) or placebo (n=24). Median survival 148 days in thalidomide group versus 110 days in the placebo group (p=0.45).

# Sarcopénie et traitement par la vitamine D

## – Vitamine D

- Haute prévalence du déficit chez les sujets âgés
- Faiblesse musculaire proximale
- Recommandations dans la sarcopénie: doser 25-OH D3 et supplémenter si  $< 100$  nmol/L
- ECT: complémentation en vit D améliore force musculaire et diminue risque de chute
  - Sujets  $> 65$  ans: 800 UI of Vit. D3 améliore significativement (4 à 11%) la force musculaire des membres inférieurs après 2 à 12 mois de traitement
  - **Méta-analyses: 700-1000 UI/j réduit de 19% le risque de chute chez le sujet âgés**

Bischoff-Ferrari, JAMA 2004

Murad et al, JCEM 2011

# ANABOLISANTS ET ANTICATABOLISANTS

Substrats  
« nutritionnels » (pharmaconutrition)

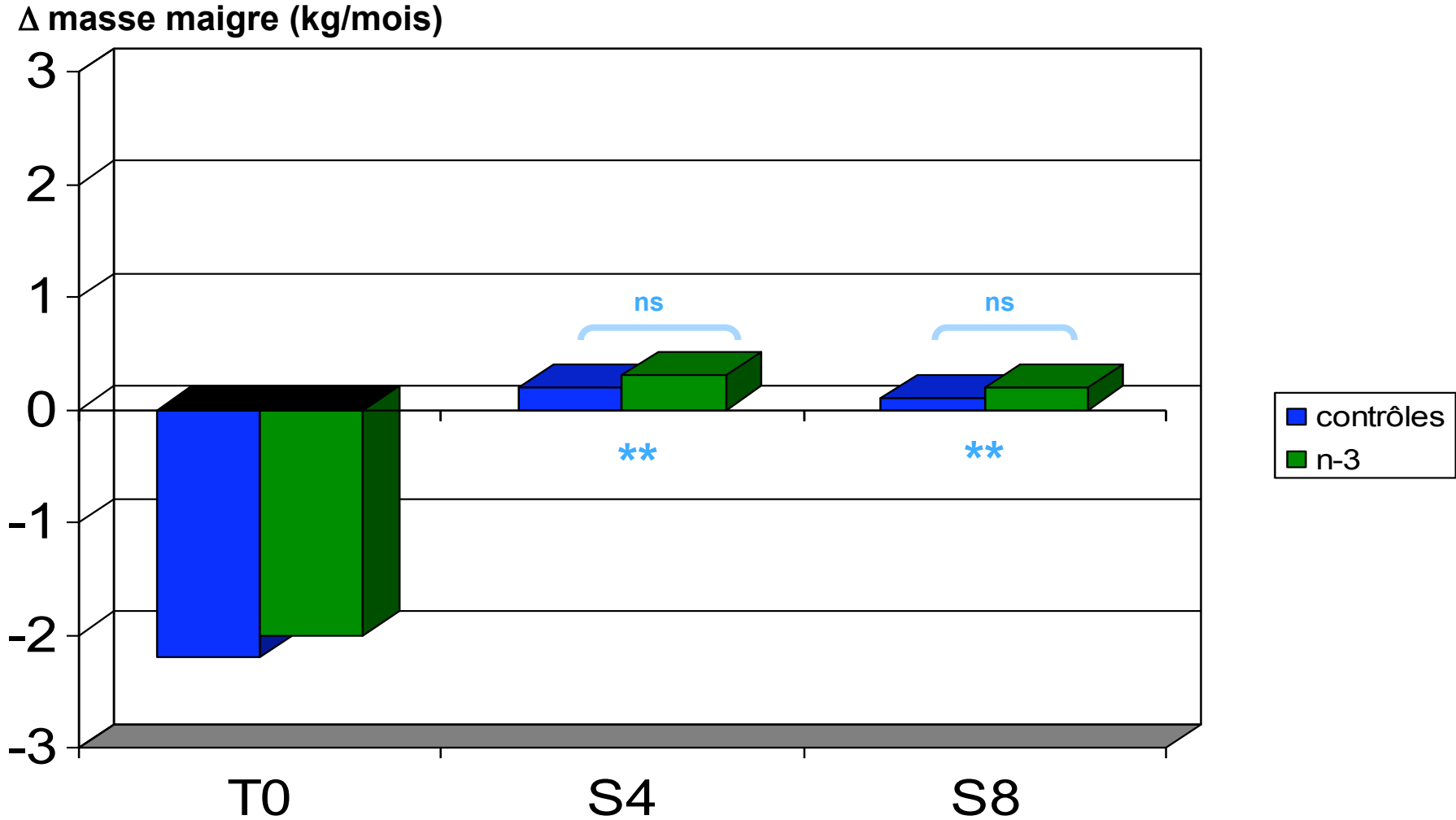


# Effets anticataboliques des omégas 3

- Inhibition de l'activité du système protéasome-ubiquitine (E2, E3)
- Inhibition de la libération d'acide arachidonique par les PL des membranes musculaires
- Inhibition de la translocation nucléaire de NFκB
- Antagonisme et diminution production PIF (non démontré chez l'homme)
- Preuve clinique faible (dose > 2g/j)
- Pas de preuve suffisante pour Cochrane (Dewey, 2007)

200 patients; cancer du pancréas localement avancé ou métastatique, perte de poids 17%

CNO standard vs. CNO enrichie en n-3 et en anti-oxydants



\*\* p<0,001 par rapport à T0

# Prévention et traitement de la sarcopénie

## pistes de recherche

- **Leucine**

- ↑ **synthèse protéique**
- ↓ **protéolyse**
- ↑ **libération d'insuline**

- **Chez le rat âgé**

- Jeune, en post-prandial : ↓ protéolyse, ↑ synth protéique musculaire
- Réponses atténuées chez le rat âgé
- Corrigées par supplémentation en leucine pendant 10 jours
  - Rieu I J Nutr 2003;133, 1198-1205, Combaret L, J Physiol 2005; 569, 489-499\_

- **Chez l'homme âgé sain**

- ↑ **synthèse protéique** après 1 repas enrichi en leucine
  - Rieu I, J Physiol. 2006; 575: 305-315

# Prévention et traitement de la sarcopénie

## pistes de recherche

- **Citrulline**

- ↑ synthèse protéique

- **Chez le rat âgé dénutri**

- ↑ contenu protéique musculaire
- ↑ synthèse protéique

- *Oowska S, Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291: E582-586.*

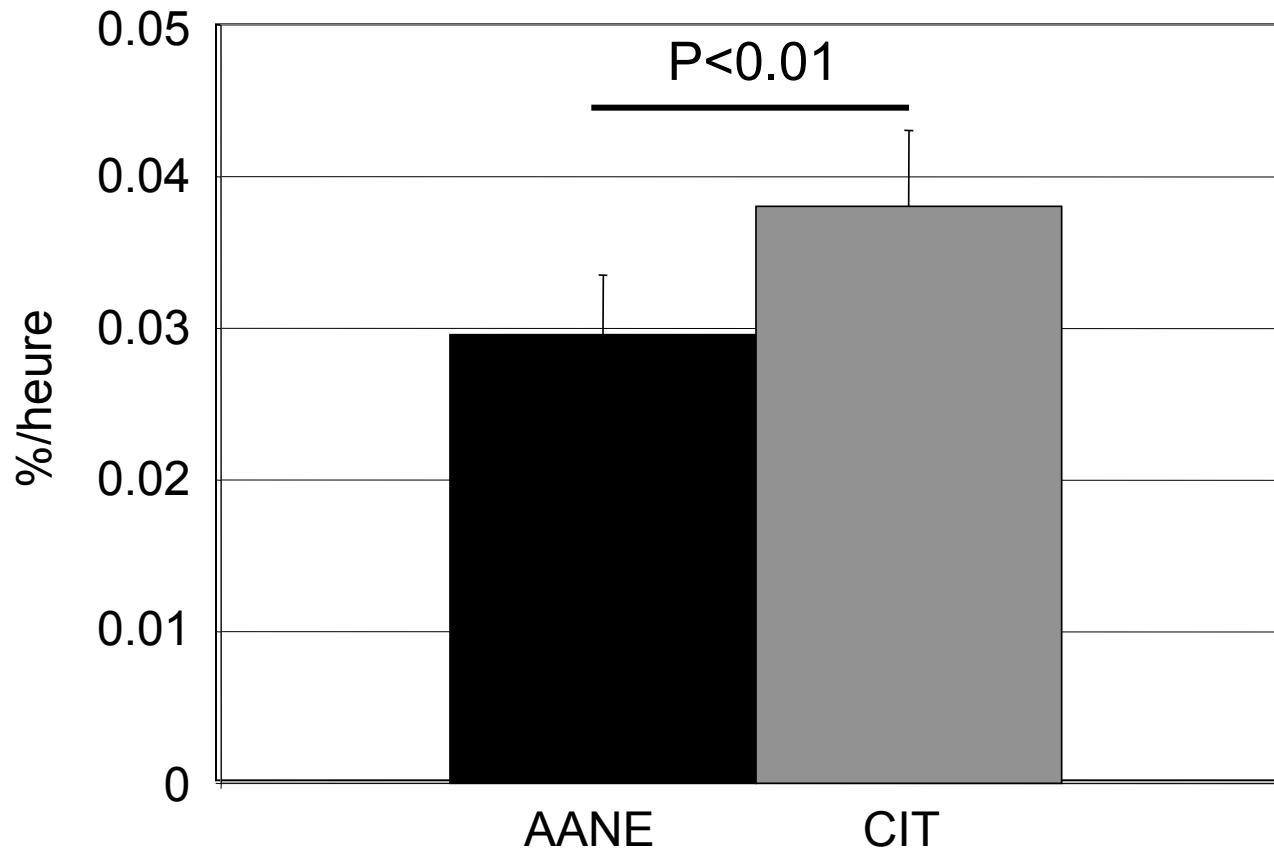
- **Chez l'adulte jeune soumis à un régime hypoprotidique**

- ↑ synthèse protéique musculaire

- *Joudan M, AM J Physiol (rev.)*

# Résultats de l'apport de citrulline (10 g/j) chez l'homme sain

## Synthèse protéique musculaire



OREXIGENES

# Médicaments orexigènes

Effet favorable sur l'appétit

Faible utilisation en pratique courante

Le plus souvent cancer évolué ou stade palliatif

Très nombreux médicaments testés :

- corticoïdes
- progestatifs de synthèse
- sulfate d'hydrazine
- pentoxifylline
- nandrolone
- cannabinoïdes
- certains antidépresseurs
- thalidomide
- métoclopramide
- neuroleptiques
- anticorps monoclonaux anti TNF $\alpha$
- mélatonine
- ghréline
- cyproheptadine

OUI

?

# Corticoïdes: Modes d'action

Anti-TNF $\alpha$ , IL1,  ↓ Effet anorexigène

**Stimulation  
centrale de l'appétit**

**Effet central  
euphorisant**  
(Della Cuna *Eur J Cancer  
Clin Oncol* 1989)

**Effets anti-nauséeux  
distinct**



# Corticoïdes: effets

↑ **Appétit > placebo** mais :

. <10 études de bonne qualité

. études anciennes : 1974- 2000

↑ **Appétit = progestatifs**

(Lai *J Pain Symptom Manage* 1994; Loprinzi *J Clin Oncol* 1999)

**Association Mégace<sup>®</sup> + prednisolone**

(Jeanfaivre *Rev Pneumol Clin* 2000)

**Cancer du poumon stade palliatif**

↑ ↑ **appétit, mais n=8 ; non valide**

↑ **masse grasse et eau**

# Corticoïdes: doses

## . Doses :

prednisolone : 30 à 60 mg/jour (0,5 à 1 mg/kg/jour)

dexaméthasone : 4 à 8 mg/jour

. Multiples **effets secondaires** (dont ↓ m. maigre)

. **Epuisement** en 2- 4 semaines

# Progestatifs de synthèse

**Deux types de produits** Utilisés dans le cancer du sein

- **Acétate de mégestrol (Mégace<sup>®</sup>, cp à 160 mg)**

- **Acétate de médroxyprogestérone :**

- . **Farlutal<sup>®</sup> (injectable ou cp)**

- . **Gestoral<sup>®</sup> (cp)**

- . **Dépo-prodasone<sup>®</sup>**

- . **Dépo-provéra<sup>®</sup> (tous deux injectables)**

- . **L'acétate de mégestrol n'a pas d'AMM comme orexigène, mais peut être prescrit sous responsabilité médicale**

- . **Le Farlutal<sup>®</sup> a une AMM pour « anorexie et perte de poids en cas de cancer avancé », pour une durée de 3 mois**

- . **Etudes cancer évolué / stade palliatif**

# Modes d'action des progestatifs de synthèse

**Anti-TNF $\alpha$**   $\longrightarrow$   $\downarrow$  effet anorexigène central  
 $\downarrow$  lipolyse

**Différenciation des adipocytes**  $\longrightarrow$   $\uparrow$  adipogenèse

$\uparrow$  production du neuropeptide Y  $\longrightarrow$  Effet orexigène central

**Possible effet associé de**  
 $\downarrow$  des nausées / vomissements

# Progestatifs: Effets

↑ **Appétit > placebo** ; 20 – 70 % des patients

(Grant D Pharmacological and Multimodal Therapy for Cancer Cachexia. *ESPEN LLL* )

↑ **Appétit = corticoïdes**

(Lai *J Pain Symptom Manage* 1994, Loprinzi *J Clin Oncol* 1999)

**Possible** ↑ poids

**Possible** ↑ masse grasse (↑ mm chez l' animal, Busquets *Clin Nutr* 2010)

**Pas de conclusion sur qualité de vie**

**Doses :**

. Action dose dépendante non confirmée pour Mégace® : 1- 3 - 5 cp/j ?

Dose moyenne 800 mg/j

Traitement non recommandé de « l' anorexia-cachexia syndrome » hors cancer  
(Cochrane 2005)

**Effet non épuisable après 3 semaines**

# Progestatifs: Effets secondaires

. Globalement moins d'effets secondaires que les corticoïdes

- . Oedèmes et thromboses veineuses (5 %) :
- . Description de cas d'hypocorticisme en pédiatrie
- . Troubles digestifs, pyrosis, prurit
- . inhibition des androgènes : ↓ masse maigre et qualité de vie ?

# Recommandations

- La réduction des ingesta (par anorexie, obstacle mécanique, douleur,...) en cancérologie, est un des mécanismes majeurs à l'origine de la dénutrition.
- Il n'est pas recommandé, en cas d'anorexie, d'utiliser systématiquement des médicaments orexigènes (*avis d'experts*).
- En l'absence d'étude, il n'est pas recommandé d'utiliser les orexigènes en périopératoire, en radiothérapie ou radiochimiothérapie en phase curative (*avis d'experts*).
- En **situation palliative ou palliative avancée**, si la perte de poids est préjudiciable au projet de vie ou **si l'hypophagie est une plainte caractérisée du patient**, il est recommandé de mettre en place un traitement orexigène en parallèle des mesures diététiques et de la complémentation nutritionnelle orale (*avis d'experts*).

# Recommandations

- En cas d'indication retenue à la prescription d'orexigènes, il est recommandé d'utiliser :
  - l'acétate de mégestrol ou l'acétate de médroxyprogestérone (*grade A*), en traitement de moyenne durée (2 à 3 mois), posologies respectives de 160-480 mg/jour pour l'acétate de mégestrol, 500 à 1000 mg/j pour la médroxyprogestérone (*avis d'experts*).
  - la prednisolone (*grade B*) en traitement de courte durée (2 à 4 semaines) à une dose initiale entre 30 et 60 mg/jour (0,5 à 1 mg/kg/jour) (ou de dexaméthasone 4 à 8 mg/jour) (*avis d'experts*).
- Il est recommandé d'évaluer l'efficacité du traitement (échelle analogique ou calcul des ingesta) (*avis d'experts*) et de surveiller cliniquement la survenue d'éventuels effets secondaires (*grade A*).



# Recommandations

- Il est recommandé de ne pas utiliser de combinaisons de plusieurs médicaments à effet orexigène (*avis d'experts*).
- Il est recommandé de ne pas utiliser les cannabinoïdes (*grade B*), le sulfate d'hydralazine (*grade B*), la pentoxyfilline (*grade C*), la nandrolone (*grade C*), l'étanercept et l'infleximab (*grade B*).

# Nouvelles thérapeutiques?

- Orexigènes

- Ghrêline et analogues

- Neary, JCEM 2004

- Nass et al, Ann Intern Med 2008: passe par GH/IgF1

- Strasser, B J Cancer 2008

- Antagoniste des R de la mélanocortine (MC4-R)

- Divers

- inhibiteur syst. ubiquitine-protéasome (bortezomib)

- antimyostatine

- agoniste B2

- inhibiteur angio II

- ...

# Balance bénéfique/risque: hormones

- Bénéfice peu clair, indications limitées et spécialisées
  - Risque/effets secondaires +++
    - Glycémie
    - Rétention hydrosodée (GH)
    - Tumeur
    - Thromboses (progestatifs)
- Dose? Combinaison?

# Balance bénéfice/risque: substrats

- Bénéfice reste à démontrer en clinique
- Risques/effets secondaires faibles à nuls

# Conclusion

- Efficacité modeste
- Effet de la vit. D chez le sujet âgé
- Hétérogénéité des situations
- Transitoire
- Inefficace sans support nutritionnel complet
- Multiples approches (hormonales et nutritionnelles)
- Avec activité physique

# Produits nécessitant des études complémentaires

<b>Produits</b>	<b>Mécanismes d'action</b>	<b>Etudes</b>	<b>Résultats</b>
<b>Mirtazapine (Norset®) Antidépresseur</b>	Moins de troubles digestifs hauts ?	1 étude n=17	↑ appétit
<b>Thalidomide</b>	Anti TNF $\alpha$ sérotoninergique	Plusieurs études dont 1 randomisée	↑ poids Effet appétit = 0
<b>Neuroleptiques</b>	Moins de troubles digestifs hauts	1 étude ouverte	↑ ingesta
<b>Anticorps monoclonaux anti TNFa</b>	Anti TNF $\alpha$	1 étude randomisée étanercept 1 étude infleximab (n=4)	Appétit NS ↑ nausées vomissements ?
<b>Mélatonine</b>	?	1 étude n=3	?
<b>Ghréline</b>	Orexigène central	1 étude cross over n=7 1 étude vs placebo n=21	↑ ingesta Effet = 0
<b>Cyproheptadine (Périactine®) Antihistaminique</b>	Antisérotoninergique	1 étude randomisée 1 étude pédiatrique non comparative	↑ appétit Effets II ++ ↑ appétit 76% des cas

## Produits non efficaces

<i>Produits</i>	<i>Mécanismes d'action</i>	<i>Etudes</i>	<i>Résultats</i>
<b><i>Pentoxifylline</i></b>	<b>Anti TNFa et anti IL1</b>	<b>1 étude randomisée</b>	<b>Effet = 0 appétit</b>
<b><i>Nandrolone (NC)</i></b>	<b>Androgène anabolisant</b>	<b>Anciennes</b>	<b>?</b>
<b><i>Dronabinol (NC)</i></b>	<b>Antiémétique et antalgique</b>	<b>1 étude non comparative n=18 1 étude vs Mégace® n=466  1 étude vs placebo n=265</b>	<b>↑ appétit 72% des cas ↑ appétit 49 % des cas vs 75 % Effets II ++ Appétit NS</b>
<b><i>Sulfate d'hydrazine (NC)</i></b>		<b>3 études randomisées</b>	<b>Effet = 0 toxicité</b>