

La dénutrition du patient cancéreux et le danger de la supplémentation

Aline Hébrant

Institut de Recherche interdisciplinaire en Biologie humaine et moléculaire, ULB

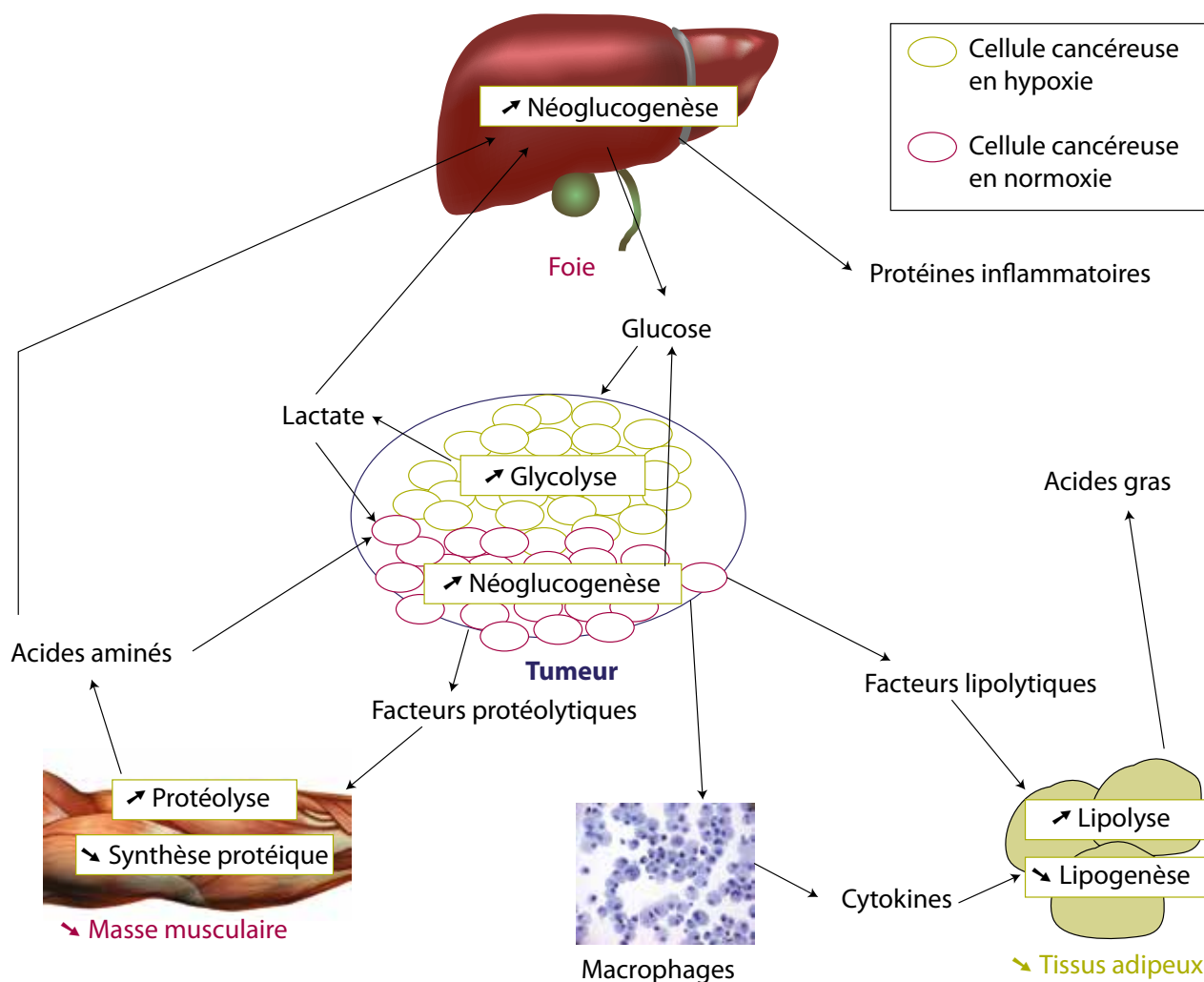
La cachexie est associée à un affaiblissement profond de l'organisme entraînant un déficit fonctionnel et elle se manifeste par une perte continue de la masse musculaire et/ou du tissu adipeux. Ce processus de dénutrition progressive survient lors du développement du cancer et est causé par différents facteurs, dont principalement une réduction des apports alimentaires (anorexie et effets secondaires des traitements), une perte énergétique (malabsorption des nutriments ou surexpression de protéines membranaires mitochondriales découplantes [UCP] conduisant à la production de chaleur plutôt qu'à la formation d'ATP) et/ou une modification du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Jusqu'à ce jour, aucun traitement contre la cachexie n'a fait ses preuves. Néanmoins, il est recommandé de pratiquer une activité physique et d'augmenter la densité énergétique du bol alimentaire en maintenant son volume constant avec une alimentation enrichie. Par contre, une supplémentation en vitamines et antioxydants n'est pas recommandée et pourrait même favoriser dans certains cas la croissance tumorale. Cependant, différents traitements prometteurs sont à l'essai. Une supplémentation en acides aminés branchés (tels que la leucine, l'isoleucine et la valine) et en créatine est actuellement testée comme adjuvant prometteur contre l'anorexie. Une supplémentation d'acides gras polyinsaturés oméga-3 pourrait également être proposée car elle pourrait diminuer le catabolisme des protéines et l'anorexie, et maximiser la réponse à la chimiothérapie. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires afin d'étudier de manière plus approfondie l'impact de ces suppléments sur le comportement des cellules cancéreuses.

Introduction

La cachexie cancéreuse est caractérisée par un affaiblissement profond de l'organisme qui se manifeste par une perte continue de la masse musculaire et/ou du tissu adipeux, entraînant un déficit fonctionnel. Cette perte n'est pas réversible par un apport nutritionnel classique et est observée chez près d'un patient cancéreux sur deux, plus particulièrement lors d'un cancer du pancréas, du poumon, de l'œsophage, de l'estomac ou de l'intestin (1).

Les critères pour quantifier une dénutrition cancéreuse reposent sur l'indice de masse corporelle (IMC) et sur une diminution du poids du patient dans les mois précédant le diagnostic. Des marqueurs biologiques tels que la diminution de l'albumine, de la transferrine et de la préalbumine sériques sont également couramment utilisés. La cachexie est corrélée avec une diminution de l'espérance de vie et serait la cause du décès de plus de 30% des patients cancéreux (2). En effet, les conséquences de ces carences sont graves car elles peuvent affaiblir le système immunitaire, ralentir la cicatrisation des tissus et entraîner une perte de force avec une diminution de la masse musculaire. Elles sont également à l'origine d'une augmentation de la morbidité opératoire, du risque de maladies nosocomiales et de la toxicité de la chimiothérapie (2). Trois phases successives de cachexie peuvent être distinguées: la pré-cachexie, durant laquelle la dénutrition n'est pas encore apparente (perte de poids < 5%), mais où des altérations métaboliques biochimiques et moléculaires sont déjà observées; la cachexie moyenne, lors de laquelle une perte de poids de plus de 5% est observée, et la cachexie sévère ou

Figure 1: Modification du métabolisme des glucides au niveau des cellules cancéreuses, et des lipides et des protéines au niveau de la masse musculaire et grasseuse par la sécrétion de facteurs cachectisants par les cellules tumorales.



réfractaire, lors de laquelle l'espérance de vie du patient est inférieure à 3 mois et plus aucune réponse au traitement n'est observée.

Principales causes de la cachexie

La dénutrition cancéreuse est causée par différents facteurs, dont principalement une réduction des apports alimentaires, une perte énergétique et/ou une modification du métabolisme. Ce processus de dénutrition progressive est donc une conséquence de la maladie néoplasique. En effet, les cellules tumorales sécrètent, en plus des cytokines pro-inflammatoires, des facteurs cachectisants qui ont des effets cataboliques directs sur différents tissus de l'hôte.

Réduction des apports alimentaires

La réduction des apports énergétiques peut être causée par une anorexie qui peut elle-même résulter d'une perturbation des

voies de signalisation habituelles de l'appétit et de la satiété impliquant par exemple, au niveau de l'hypothalamus, le neuropeptide Y. De plus, l'activation d'une réaction inflammatoire induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, tels que le TNF et les interleukines, peut favoriser l'anorexie (3). D'autres causes sont également possibles comme par exemple les effets secondaires des traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie (radiomucites, diarrhée, nausées et vomissements), des troubles gustatifs et olfactifs, un état dépressif ou des obstacles mécaniques (par exemple une tumeur de l'œsophage).

Perte énergétique

Une augmentation des pertes d'énergie peut également jouer un rôle dans la dénutrition cancéreuse et elle peut être causée, par exemple, par une malabsorption des nutriments ou encore par une surexpression de protéines membranaires mitochondriales

découplantes (UCP) conduisant à la perte d'énergie sous forme de chaleur plutôt qu'à la formation d'ATP. Cette malabsorption est une conséquence de l'altération de la paroi intestinale, qui est généralement attribuée aux traitements. Cette perte d'intégrité intestinale joue un rôle majeur dans l'amplification du processus inflammatoire (3).

La dénutrition du patient cancéreux peut résulter également de la modification du métabolisme des glucides au niveau des cellules cancéreuses, et des lipides et des protéines au niveau de la masse musculaire et grasseuse par la sécrétion de facteurs cachectisants par les cellules tumorales.

Modification du métabolisme

La dénutrition du patient cancéreux peut résulter également de la modification du métabolisme des glucides au niveau des cellules cancéreuses, et des lipides et des protéines au niveau de la masse musculaire et grasseuse par la sécrétion de facteurs cachectisants par les cellules tumorales (**Figure 1**). Il est à noter que le processus de cachexie se différencie, sur le plan métabolique, du jeûne, où les réserves lipidiques sont consommées alors que la masse musculaire est préservée.

Tout d'abord, le métabolisme des glucides, au niveau des cellules cancéreuses, est fortement modifié avec une utilisation préférentielle du glucose comme source d'énergie. De plus, la phosphorylation oxydative est, en grande partie, détournée au profit d'une grande production de lactate (appelé «effet Warburg») qui retourne au foie où il est retransformé en glucose par néoglucogenèse (4, 5). Ce processus, appelé cycle futile de Cori, n'est pas rentable étant donné que la glycolyse produit deux molécules d'ATP alors que 6 molécules d'ATP sont nécessaires pour retransformer le lactate en glucose. Par ailleurs, il existe une coopération entre les cellules cancéreuses en condition d'hypoxie et les cellules cancéreuses en condition normoxique (6, 7). En effet, le lactate serait produit par les cellules peu oxygénées et pourrait être récupéré et recyclé en glucose par néoglucogenèse par les cellules cancéreuses qui ont un apport suffisant en oxygène (6). De plus, la néoglucogenèse à partir des acides aminés glucoformateurs comme l'alanine et la glutamine est fortement

augmentée et le glucose ainsi formé pourrait être réutilisé par les cellules cancéreuses peu oxygénées, leur permettant ainsi de répondre à leurs propres besoins tels que la biosynthèse d'acides gras nécessaires à leur membrane cellulaire. L'alanine et la glutamine peuvent provenir de la protéolyse musculaire, ce qui participe également au processus de cachexie (6). Par ailleurs, une insulino-résistance, comme celle observée chez le patient diabétique de type 2, peut être également présente chez le patient en cachexie avec, comme conséquence, une diminution de la captation du glucose par les muscles et une diminution de la transformation du glucose en glycogène (8).

Ensuite, le métabolisme des lipides, au niveau des cellules du tissu adipeux, est également modifié en cas de cachexie avec une augmentation de la lipolyse par oxydation lipidique, entraînant une augmentation du renouvellement du glycérol et des acides gras. Ce mécanisme fait intervenir le facteur lipolytique *Lipid-Mobilizing Factor* (LMF), qui est sécrété par les cellules tumorales et pourrait entraîner une augmentation au niveau des ARNm des protéines mitochondriales découplantes UCP (9). De plus, des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF pourraient diminuer la lipogénèse en réduisant l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) (10).

Pour finir, le changement dans le métabolisme des protéines a comme conséquence une réduction de la masse musculaire, contrairement à la masse protéique viscérale, qui est épargnée. Ce changement dans le métabolisme des protéines est caractérisé par une augmentation du catabolisme protéique, une réduction de sa synthèse au niveau musculaire et un accroissement de la synthèse des protéines inflammatoires. Le catabolisme des protéines est augmenté par ubiquitination de ces dernières, qui sont ensuite dégradées par le protéasome 26s. De plus, une augmentation d'ubiquitine dans les muscles des patients cancéreux a été observée (11). Par ailleurs, des facteurs tels que le NFκB et la glycoprotéine PIF (*Proteolysis-Inducing Factor*), sécrétés par certaines cellules tumorales, stimulent la dégradation des protéines par la voie ubiquitine-protéasome (2, 12-14). La réduction de la synthèse protéique au niveau musculaire ferait également intervenir NFκB et le facteur PIF (14). Ce dernier aurait également un rôle dans l'augmentation de la synthèse des protéines inflammatoires (15).

Recommandations nutritionnelles

Jusqu'à ce jour, aucun traitement contre la cachexie n'a fait ses preuves. Néanmoins, il est recommandé d'augmenter la densité énergétique du bol alimentaire à volume constant avec une alimentation enrichie par voie orale si possible ou, dans le cas

contraire, par nutrition entérale ou parentérale. Une supplémentation en vitamines et antioxydants n'est pas recommandée et pourrait même favoriser dans certains cas la croissance tumorale, comme le montrent plusieurs études (16).

Les études concernant la prise de compléments de multivitamines chez le patient cancéreux ne permettent pas de tirer de conclusions quant à leurs effets positifs ou négatifs sur le taux de survie (17-19). La supplémentation en vitamine D n'a également pas montré d'effet bénéfique quant à la survie de patients cancéreux. En effet, l'effet de la vitamine D sur les cellules cancéreuses est très complexe et n'est pas encore, à ce jour, totalement élucidé (20-22).

Une supplémentation en antioxydants a été largement étudiée d'une part pour ses effets antitumoraux potentiels (diminution des dommages oxydatifs à l'ADN, aux lipides et aux protéines, inhibition de la prolifération et augmentation de l'apoptose) et d'autre part dans le but de réduire les dommages oxydatifs liés à la chimiothérapie et à la radiothérapie, permettant ainsi d'augmenter leur dose limite de toxicité (16). Cependant, la supplémentation en antioxydants chez un patient sain est très controversée. Par exemple, la supplémentation en bêta-carotène pourrait augmenter le risque de cancer du poumon et de l'estomac, celle en vitamine E pourrait augmenter le risque de cancer de la prostate et des adénomes colorectaux et celle en sélénium pourrait diminuer le risque de cancers du poumon dans les populations avec un taux en sélénium bas, mais pourrait l'augmenter dans les populations avec un taux de sélénium élevé (16). La supplémentation en antioxydants chez les patients cancéreux s'est avérée négative ou sans effet dans de nombreuses études (23-25). De plus, la supplémentation en antioxydants dans le but de réduire la toxicité du traitement par chimiothérapie et radiothérapie n'est pas recommandée car elle pourrait, dans certains cas, diminuer l'efficacité du traitement, étant donné que ces antioxydants exercent en partie leurs effets en augmentant l'apoptose des cellules cancéreuses par la production d'espèces oxygénées réactives (*Reactive Oxygen Species*, ROS). Ceci a été observé chez des patients présentant un cancer du cou et de la tête qui, lors de leur traitement par radiothérapie, avaient été supplémentés avec des antioxydants (26) et cet effet était plus marqué chez les patients fumeurs (27). Il n'est dès lors pas recommandé de supplémenter les patients cancéreux avec des antioxydants même si quelques rares études ont pu montrer un effet positif dans des circonstances particulières dépendant du phénotype du patient (dénutri, fumeur ou alcoolique), de la localisation de la tumeur, du type d'antioxydants et de son dosage. Il est à noter que ces effets négatifs ont été décrits pour

des suppléments en antioxydants mais pas pour l'ingestion d'antioxydants naturels fournis par la nourriture.

Néanmoins, certaines pistes pour le traitement de la cachexie semblent prometteuses. Une prescription de probiotiques ou de L-glutamine afin de prévenir une dysbiose ou un syndrome de l'intestin perméable (*leaky gut syndrome*) respectivement peut être envisagée afin de renforcer la barrière intestinale et de réduire l'inflammation (28, 29). Une supplémentation en acides aminés branchés (leucine, isoleucine, valine) et plus particulièrement en leucine pourrait être proposée dans le traitement de l'anorexie du patient cancéreux chez qui une production élevée de tryptophane au niveau du système nerveux central (SNC) provoque une diminution de l'appétit (15). Une supplémentation de ces acides aminés entraîne une compétition pour l'entrée du tryptophane dans le SNC puisqu'ils y pénètrent par le même mécanisme. La créatine est également actuellement testée comme adjuvant prometteur contre la cachexie (30). Une supplémentation en acides polyinsaturés de type oméga-3 docosahexanoïques (DHA) et eicosapentanoïques (EPA) pourrait également être proposée car elle pourrait diminuer le catabolisme des protéines induit notamment par le PIF et diminuer l'anorexie par leur effet anti-inflammatoire (15). Par ailleurs, la pratique d'une activité physique adaptée est vivement recommandée et a montré une amélioration de l'état des patients (8, 15). De plus, les acides gras polyinsaturés sont actuellement testés comme adjuvants pour maximiser la réponse à la chimiothérapie en augmentant la production d'espèces oxygénées réactives (ROS) par leur peroxydabilité (31, 32).

Pour conclure, même si jusqu'à ce jour aucun traitement contre la cachexie n'a fait ses preuves, ces différentes recommandations doivent être données dès le moment du diagnostic de cancer. Cependant, des études complémentaires sont encore nécessaires afin d'étudier l'impact de ces suppléments sur les cellules cancéreuses.

Remerciements
Je remercie vivement le Professeur Van Gossum pour ses conseils scientifiques avisés.

Références

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95.
2. Onesti JK, Guttridge DC. Inflammation based regulation of cancer cachexia. *Biomed Res Int* 2014;2014:168407.
3. Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:401-6.
4. Hebrant A, Dom G, Dewaele M, et al. mRNA expression in papillary and anaplastic thyroid carcinoma: molecular anatomy of a killing switch. *PLoS One* 2012;7:e37807.
5. Ferreira LM, Hebrant A, Dumont JE. Metabolic reprogramming of the tumor. *Oncogene* 2012;31:3999-4011.
6. Icard P, Kafara P, Steyaert JM, Schwartz L, Lincet H. The metabolic cooperation between cells in solid cancer tumors. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846:216-25.
7. Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol* 2009;92:329-33.
8. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:111-24.
9. Bing C, Russell ST, Beckett EE, et al. Expression of uncoupling proteins-1, -2 and -3 mRNA is induced by an adenocarcinoma-derived lipid-mobilizing factor. *Br J Cancer* 2002;86:612-8.
10. Das SK, Hoeffler G. The role of triglyceride lipases in cancer associated cachexia. *Trends Mol Med* 2013;19:292-301.
11. Sun YS, Ye ZY, Qian ZY, Xu XD, Hu JF. Expression of TRAF6 and ubiquitin mRNA in skeletal muscle of gastric cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2012;31:81.
12. Cabal-Manzano R, Bhargava P, Torres-Duarte A, Marshall J, Bhargava P, Wainer IW. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *Br J Cancer* 2001;84:1599-601.
13. Mirza KA, Tisdale MJ. Functional identity of receptors for proteolysis-inducing factor on human and murine skeletal muscle. *Br J Cancer* 2014;111(5):903-8.
14. Wyke SM, Tisdale MJ. NF-kappaB mediates proteolysis-inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle. *Br J Cancer* 2005;92:711-21.
15. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:95-109.
16. Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;e478-86.
17. Ng K, Meyerhardt JA, Chan JA, et al. Multivitamin use is not associated with cancer recurrence or survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2010;28:4354-63.
18. Kwan ML, Greenlee H, Lee VS, et al. Multivitamin use and breast cancer outcomes in women with early-stage breast cancer: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:195-205.
19. Macpherson H, Pipingas A, Pase MP. Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013;97:437-44.
20. Rose AA, Elser C, Ennis M, Goodwin PJ. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:331-9.
21. Narvaez CJ, Matthews D, LaPorta E, Simmons KM, Beaudin S, Welsh J. The impact of vitamin D in breast cancer: genomics, pathways, metabolism. *Front Physiol* 2014;5:213.
22. Welsh J. Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2012;523:107-14.
23. Margalit DN, Kasperzyk JL, Martin NE, et al. Beta-carotene antioxidant use during radiation therapy and prostate cancer outcome in the Physicians' Health Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:28-32.
24. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 2008;100:773-83.
25. Meyer F, Bairati I, Fortin A, et al. Interaction between antioxidant vitamin supplementation and cigarette smoking during radiation therapy in relation to long-term effects on recurrence and mortality: a randomized trial among head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2008;122:1679-83.
26. Bairati I, Meyer F, Gelin M, et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5805-13.
27. Meyer F, Bairati I, Fortin A, et al. Interaction between antioxidant vitamin supplementation and cigarette smoking during radiation therapy in relation to long-term effects on recurrence and mortality: a randomized trial among head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2008;122:1679-83.
28. Klein GL, Petchow BW, Shaw AL, Weaver E. Gut barrier dysfunction and microbial translocation in cancer cachexia: a new therapeutic target. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013;7:361-7.
29. Yeh KY, Wang HM, Chang JW, et al. Omega-3 fatty acid-, micronutrient-, and probiotic-enriched nutrition helps body weight stabilization in head and neck cancer cachexia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116:41-8.
30. de Campos-Ferraz PL, Andrade I, das NW, Hangai I, Alves CR, Lancha AH, Jr. An overview of amines as nutritional supplements to counteract cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:105-10.
31. Laviano A, Rianda S, Molfino A, Rossi FF. Omega-3 fatty acids in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:156-61.
32. Murphy RA, Mourtzakis M, Mazurak VC. n-3 polyunsaturated fatty acids: the potential role for supplementation in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:246-51.

Reçu: 30/09/2014 – Accepté: 15/10/2014