

Cachexie Liée Au Cancer: Un Besoin Médical Non Satisfait En Oncologie

Principaux points à retenir

- Plusieurs outils numériques faciles à utiliser peuvent faciliter le diagnostic rapide des patients atteints d'un cancer et souffrant de cachexie (par exemple, l'outil de dépistage de la malnutrition, le Nutritional Risk Screening 2002 et l'outil universel de dépistage de la malnutrition).
- Le traitement pluridisciplinaire doit être adapté à chaque patient et inclure, selon les besoins, des conseils nutritionnels, des mesures visant à stimuler l'appétit, une activité physique adaptée et la prise en charge des symptômes.
- Aucun agent biologique ou pharmacologique n'est autorisé pour le traitement de la cachexie dans l'Union européenne et aux États-Unis ; des essais de phase II/III portant sur l'olanzapine, le S-pindolol et divers agents ciblant les cytokines inflammatoires (par exemple, le GDF-15) sont en cours ou prévus.

Aperçu

La cachexie est un syndrome multifactoriel fréquemment observé chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé, avec une incidence comprise entre 30 % et 80 %. Ce phénomène est particulièrement fréquent chez les patients atteints d'un cancer avancé du tractus gastro-intestinal supérieur ou du poumon. La présence d'une cachexie est associée à une diminution de la qualité de vie et de la réponse aux traitements anticancéreux, à une augmentation du taux de complications et, globalement, à une hausse significative du taux de mortalité. Par conséquent, la mise en place de stratégies efficaces pour la prévention et/ou le dépistage et le traitement rapide de la cachexie constitue un objectif clinique important qui doit être régulièrement intégré dans la prise en charge courante des patients atteints d'un cancer.

Il convient de considérer la cachexie liée au cancer comme synonyme d'un dysfonctionnement multiviscéral dû au cancer, s'accompagnant d'une malnutrition d'origine inflammatoire. Il s'agit d'une complication résultant d'une activation insuffisante et chronique de la réponse immunitaire face à la présence de cellules tumorales malignes. Si le système immunitaire n'est pas en mesure d'éliminer les cellules malignes anormales, le cancer progresse malgré l'infiltration de lymphocytes, de macrophages et d'autres cellules immunitaires et ce, même si le système est imprégné par des médiateurs pro-inflammatoires sécrétés. Le mélange stromal ainsi formé, composé de cellules malignes et de cellules immunitaires, libère des médiateurs inflammatoires, tels que des cytokines, dans la circulation sanguine du patient. Une inflammation systémique persistante, caractérisée par des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, déclenche des signaux neuro-immunologiques qui entraînent des modifications du métabolisme et des altérations du fonctionnement de nombreux tissus et organes.

Au niveau du système nerveux central, ces signaux provoquent des troubles tels que l'anorexie et la fatigue ; au niveau périphérique, ils font basculer l'équilibre métabolique de l'anabolisme vers un catabolisme systémique, entraînant une perte accélérée de masse musculaire, une diminution des capacités physiques et une altération fonctionnelle de plusieurs organes. Il est important de noter que certaines caractéristiques propres au patient, telles que des facteurs gastro-intestinaux, psychologiques, sociaux et émotionnels, peuvent également contribuer au développement de la cachexie liée au cancer.

Signes, symptômes et diagnostic de la cachexie cancéreuse

Les [symptômes typiques de la cachexie](#) comprennent une perte d'appétit, une perte de poids, une diminution de la masse musculaire et de la force, ainsi qu'une élévation de la température corporelle au repos et de la fréquence cardiaque. Les symptômes les plus fréquemment observés sont la fatigue, la faiblesse, la léthargie, l'anorexie et la satiété précoce. Toutefois, la cachexie reste sous-diagnostiquée, négligée ou mal diagnostiquée chez de nombreux patients atteints d'un cancer. Des données récentes issues des dossiers médicaux électroniques de patients hospitalisés en Europe ont montré que, bien que la cachexie soit présente chez 29 % des patients atteints d'un cancer gastro-intestinal ou pulmonaire, un diagnostic de cachexie n'avait été posé que chez moins de 4 % d'entre eux. Il convient de noter que la moitié de ces diagnostics semblaient avoir été classés à tort. Cela confirme une fois de plus la nécessité d'identifier et de reconnaître correctement la cachexie ; or, les mesures généralement utilisées par les professionnels de santé restent largement insuffisantes et nécessitent davantage d'efforts, voire une formation.

Afin [d'améliorer la sensibilisation](#), tous les patients atteints d'un cancer doivent faire l'objet d'un dépistage systématique et régulier du risque de malnutrition. Cela est particulièrement nécessaire lorsque le cancer du patient évolue ou que son état s'aggrave. Plusieurs outils faciles à utiliser permettent de diagnostiquer et d'identifier rapidement les patients atteints de cachexie. Parmi ces outils, on peut citer des questionnaires tels que l'Outil de dépistage de la malnutrition (MST), l'Outil de dépistage des risques nutritionnels 2002 (NRS-2002) et l'Outil universel de dépistage de la malnutrition (MUST), qui sont particulièrement pratiques lorsqu'ils sont disponibles sous forme numérique. Il convient de noter que ces questionnaires peuvent être utilisés par des personnes qui ne sont pas spécialistes de la nutrition, voire par les patients eux-mêmes. Si ces questionnaires révèlent des résultats anormaux, il convient de procéder immédiatement à une évaluation nutritionnelle approfondie, qu'il est préférable de confier à un nutritionniste expérimenté.

Importance de l'évaluation nutritionnelle et du dépistage de la sarcopénie

L'[évaluation nutritionnelle](#) doit viser à dépister les symptômes liés à l'état nutritionnel, à quantifier l'apport alimentaire, à mesurer le poids corporel, la masse musculaire et la force, ainsi qu'à déterminer l'indice de performance et l'état fonctionnel du patient. Il est également important d'évaluer les marqueurs biologiques de l'inflammation systémique. Il est également recommandé de dépister les troubles psychologiques et sociaux se manifestant par des symptômes.

L'évaluation nutritionnelle doit inclure la vérification des critères diagnostiques permettant de détecter les problèmes nutritionnels graves. Cela inclut le diagnostic d'obésité sur la base d'un IMC supérieur à 30 kg/m². Il devrait notamment inclure des évaluations de la malnutrition, définie selon les critères de la Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) comme une perte de poids involontaire supérieure à 5 % du poids corporel en l'espace de six mois, un faible IMC (< 20 kg/m² pour les personnes âgées de moins de 70 ans, < 22 kg/m² pour celles âgées de plus de 70 ans) ou une sarcopénie (perte involontaire de force et de masse musculaire squelettique).

L'évaluation nutritionnelle doit tenir compte du fait qu'il existe deux types de malnutrition. Le premier type est la malnutrition sans inflammation, qui correspond à la malnutrition de type famine résultant soit d'un apport alimentaire insuffisant, soit d'une malabsorption. Le deuxième type est la malnutrition associée à une inflammation systémique chronique, également appelée malnutrition liée à une maladie. La cachexie résulte d'une inflammation systémique associée au cancer. Actuellement, la cachexie est classée sous le code CIM-10 R64.

On observe fréquemment une sarcopénie chez les personnes souffrant de malnutrition, mais il est important de noter que la sarcopénie peut survenir de manière isolée (par exemple chez les personnes âgées) ou chez les patients obèses. Le [diagnostic](#) de la sarcopénie repose sur une diminution de la force et de la masse musculaire (en fonction de l'âge et du sexe du patient) ; la classification de la sarcopénie tient compte de la baisse des performances physiques. Les mesures anthropométriques, les tomodensitométries et les IRM font partie des techniques permettant de déterminer si un patient souffre ou non de sarcopénie. Dans la mesure où plusieurs mécanismes,

susceptibles d'interagir entre eux, peuvent entraîner une perte de poids et une sarcopénie, il est important, pour le traitement, de connaître les facteurs pertinents dans le cas de chaque patient. La compréhension des interactions entre les différents facteurs contribuant à la cachexie liée au cancer permettra d'améliorer considérablement la détection précoce et la précision du diagnostic et ainsi, d'aboutir à des solutions thérapeutiques optimales pour les patients.

Prise en charge des patients atteints de cachexie liée au cancer

Une fois la cachexie diagnostiquée, il convient de mettre en place une prise en charge multimodale. La cachexie liée au cancer étant un syndrome multifactoriel, son traitement nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire d'experts afin de garantir une approche globale de la santé et du bien-être. Le traitement doit être adapté à chaque patient et inclure, selon les besoins, des conseils nutritionnels, des mesures visant à stimuler l'appétit, des exercices adaptés et la prise en charge des symptômes. Il convient de conseiller aux patients de prendre un apport calorique suffisant, correspondant à 1,2 à 1,3 fois la dépense énergétique au repos estimée, soit environ 20 à 30 kcal/kg/jour. Si cela n'est pas bien toléré, on peut proposer la prise de compléments alimentaires par voie orale.

On peut envisager la mise en place de sondes d'alimentation entérale et/ou une nutrition parentérale, mais ces approches ne doivent pas être utilisées de manière systématique. Afin de moduler l'inflammation et de favoriser l'anabolisme, il convient de recommander un apport élevé en protéines ($\geq 1,2$ à $1,5$ g/kg/jour), qui peut être associé à une supplémentation en acides gras oméga-3. Il convient de recommander une kinésithérapie personnalisée et encadrée par un professionnel, associant musculation et exercices d'endurance, afin de préserver la masse musculaire maigre et de maintenir l'autonomie fonctionnelle.

À ce jour, aucun [agent biologique ou pharmacologique](#) n'a été autorisé pour le traitement des patients atteints de cachexie cancéreuse aux États-Unis ou en Europe. Il convient toutefois de noter que l'anamoréline, un agoniste sélectif oral du récepteur de la ghréline, est autorisée au Japon pour le traitement de la cachexie liée au cancer, bien qu'elle fasse encore l'objet d'études cliniques pour cette indication dans d'autres régions du monde. Un essai multicentrique randomisé de phase II évalue l'anamoréline par rapport à un placebo dans la prévention de l'anorexie et de la perte de poids liées au cancer chez les patients atteints d'un cancer du pancréas avancé et recevant un traitement anticancéreux de première intention (NCT04844970).

L'efficacité et l'innocuité de plusieurs autres agents ont été étudiées et de nombreuses modalités thérapeutiques nouvelles et émergentes font actuellement l'objet d'études chez les patients atteints de cachexie liée au cancer. L'utilisation de corticostéroïdes (dexaméthasone) ou de progestatifs (acétate de mégestrol) a permis d'observer une amélioration de l'appétit, une augmentation de la prise alimentaire et une prise de poids chez les patients atteints d'un cancer et souffrant de cachexie. Cependant, l'utilisation prolongée de corticostéroïdes entraîne une perte d'efficacité et tant la dexaméthasone que l'acétate de mégestrol sont associés à des effets indésirables tels que le risque thromboembolique ou l'ostéoporose.

Des travaux antérieurs ont porté sur l'efficacité et la sécurité des antipsychotiques chez les patients atteints d'un cancer et souffrant de cachexie. Par exemple, l'olanzapine, un antipsychotique atypique, a permis d'observer une amélioration de l'appétit, du poids corporel et de la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer avancé et souffrant de cachexie. Un essai de phase III randomisé et contrôlé par placebo, actuellement en cours, compare deux doses d'olanzapine (2,5 mg/jour ou 5 mg/jour) à un placebo chez des patients atteints du syndrome d'anorexie-cachexie lié à un cancer avancé (NCT06517199).

Le s-pindolol, un agoniste/antagoniste des récepteurs β , a fait l'objet d'une étude dans le cadre de l'essai ACT-ONE, une étude de phase II multicentrique, randomisée et en double aveugle. Dans cet essai, les patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) avancé ou d'un cancer du poumon non à petites cellules et présentant une cachexie, dont l'espérance de vie était supérieure à trois mois, ont

été répartis de manière aléatoire pour recevoir soit une dose élevée de S-pindolol (10 mg deux fois par jour), soit une dose faible de S-pindolol (2,5 mg deux fois par jour), soit un placebo. Par rapport au placebo, le traitement par le S-pindolol à forte dose a entraîné une inversion significative de la perte de poids, une amélioration de la masse corporelle maigre et une augmentation de la force de préhension. Sur la base de ces résultats, l'essai IMPACT de phase II/III prévu évaluera l'utilité du S-pindolol chez les patients atteints d'un cancer colorectal et souffrant de cachexie.

Plusieurs agents ciblant les cytokines font également l'objet d'études cliniques chez les patients atteints d'un cancer et souffrant de cachexie. L'interleukine (IL)-6 est une cytokine pro-inflammatoire reconnue comme un médiateur clé dans le développement de la cachexie chez les patients atteints d'un cancer avancé. Par conséquent, le ciblage de la voie de signalisation IL-6/JAK/STAT3 à l'aide du ruxolitinib constitue une autre stratégie thérapeutique intéressante qui fait actuellement l'objet d'un essai de phase I pour le traitement des patients atteints de cachexie et d'un cancer du poumon de stade IV (NCT04906746). Le bermekimab est un anticorps monoclonal qui cible l'IL-1a, une autre cytokine pro-inflammatoire impliquée dans le développement de la cachexie chez les patients atteints d'un cancer. Ce traitement a fait l'objet d'un essai clinique de phase III randomisé et contrôlé par placebo chez des patients atteints d'un cancer colorectal avancé réfractaire et souffrant de cachexie (NCT02138422). Le traitement par le bermekimab a entraîné une amélioration significative de la masse maigre et de l'anorexie par rapport aux patients ayant reçu un placebo.

Le facteur de différenciation de la croissance 15 (GDF-15) est une autre cytokine inflammatoire qui a été associée à une perte de poids et à une diminution de la masse corporelle maigre. L'activation de la voie de signalisation du GDF-15 a été associée au développement de la cachexie liée au cancer. Le ponesegromab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible spécifiquement le GDF-15. Dans le cadre d'un essai randomisé de phase II mené auprès de patients atteints de cachexie, présentant des taux élevés de GDF-15 et souffrant d'un cancer du poumon, d'un cancer du pancréas ou d'un cancer colorectal, le traitement par ponesegromab a entraîné une augmentation significative du poids, une atténuation des symptômes de la cachexie et une amélioration du niveau global d'activité physique par rapport aux patients ayant reçu un placebo. Au vu des résultats encourageants observés, l'essai randomisé de phase III RIVER-mPDAC, actuellement en cours, compare le ponesegromab à un placebo chez des patients atteints de cachexie et d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique ayant terminé une chimiothérapie de première intention (NCT06989437). En effet, plusieurs études sont actuellement en cours afin d'évaluer différents agents ciblant la voie de signalisation du GDF-15 chez les patients atteints de cachexie liée au cancer. Ces agents comprennent le rilogrotug, le visugromab, le NGM-120 et le JMT-203 (NCT05865535, NCT07112196, NCT07033026, NCT06868849).

Conclusions générales

La prise en charge de la cachexie chez les patients atteints d'un cancer avancé reste un défi et un besoin clinique non satisfait. Le diagnostic précoce et la prise en charge de la cachexie cancéreuse sont essentiels pour obtenir des résultats thérapeutiques optimaux et améliorer la survie globale ainsi que la qualité de vie de nos patients. Grâce à une meilleure compréhension et à la poursuite des recherches, ce domaine continuera de progresser et nous serons mieux à même de détecter précocement les signes et symptômes et de mettre rapidement en place un traitement fondé sur une approche multidimensionnelle et personnalisée. Alors que plusieurs agents prometteurs ont fait leur apparition, le traitement, voire la prévention de la cachexie cancéreuse pourraient bientôt être à notre portée.