



**HAL**  
open science

# Dépense énergétique de repos en cancérologie. Étude clinique sur 390 patients

Clara Vazeille

► **To cite this version:**

Clara Vazeille. Dépense énergétique de repos en cancérologie. Étude clinique sur 390 patients. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01490445

**HAL Id: dumas-01490445**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01490445>**

Submitted on 15 Mar 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 52

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Dépense énergétique de repos en cancérologie.  
Étude clinique sur 390 patients

Présentée et soutenue publiquement  
le 11 mai 2016

Par

**Clara VAZEILLE**

Née le 13 juin 1987 à Gonesse (95)

Dirigée par M. Le Docteur Jean-Philippe Durand, PH

Jury :

M. Le Professeur François Goldwasser, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Stéphane Culine, PU-PH

M. Le Professeur Stéphane Oudard, PU-PH

M. Le Professeur Jean-Yves Pierga, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# Remerciements

Au professeur Goldwasser qui a accepté d'être le président de jury de cette thèse, et qui m'a donné envie de faire de l'oncologie médicale mon métier, et m'a soutenu dans cette voie pour ma formation comme pour mes projets professionnels.

À Jean-Philippe Durand pour son esprit critique et ses conseils en tant que directeur de thèse.

Aux Professeurs Culine, Oudard et Pierga qui m'ont fait l'honneur d'être les membres de mon jury de thèse.

Au Pr Cynober pour avoir suivi ce travail depuis son début et l'avoir enrichi de son expertise en biochimie.

À Anne pour son soutien et son travail considérable dans le recueil de données et les statistiques.

À Ithar pour son aide dans ce travail et sur le terrain.

À toute l'équipe d'assistantes de recherche clinique de l'hôpital Cochin pour leur disponibilité et leur aide.

Aux patients qui ont accepté de participer à cette étude.

Aux Professeur Taieb, Fizazi, Soria, au Dr Bozec et leurs équipes pour l'accueil au sein de leurs services et leurs enseignements.

À Mony, pour la confiance qu'il m'a accordée.

À Véronique pour redonner l'espoir aux équipes et leur apprendre à le transmettre aux patients en toute circonstance.

À Martine Ruzniewski et toutes les balintiennes pour m'avoir écoutée, entendue, et permis de poursuivre ce métier qui demande tant d'investissement.

À Marcel-Louis Viillard pour avoir soutenu mon projet de master 2 en éthique médicale et m'avoir aidé à le mener à bien avec rigueur et audace.

À Frédéric pour son aide dans les statistiques de cette thèse, sa présence et son soutien dans les meilleurs comme les pires moments.

À Cécile, ma sœur, qui par son regard philosophique et son humour me permet de prendre du recul dans mon métier.

À mes parents pour leur écoute bienveillante et leur soutien permanent.

À mes sous-colleuses et amies Ingrid et Laura pour leur soutien inconditionnel et leurs rires.

À tous mes amis d'enfance, merci d'être toujours là après toutes ces années malgré mes études très prenantes.

# Index

<b>ATP :</b>	Adénosine triphosphate
<b>ADP :</b>	Adénosine diphosphate
<b>CRP :</b>	C-Reactive Protein
<b>DER :</b>	Dépense énergétique de repos
<b>ET :</b>	Écart type
<b>HR :</b>	Hazard Ratio
<b>IL :</b>	Interleukine
<b>INF<math>\gamma</math> :</b>	Interféron gamma
<b>LMF :</b>	Lipid Mobilizing Factor (facteur mobilisant les lipides)
<b>MPA :</b>	Acétate de Médroxyprogestérone
<b>NADP :</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
<b>OR :</b>	Odd Ratio
<b>PIF :</b>	Proteolysis-Inducing Factor (facteur induisant la protéolyse)
<b>QR :</b>	Quotient Respiratoire
<b>TNF<math>\alpha</math> :</b>	Tumor Necrosis Factor Alpha
<b>UCP :</b>	Uncoupling Protein (protéine de découplage mitochondriale)

# Table des matières

Remerciements .....	2
Index.....	4
Table des matières.....	5
Liste des figures et des tableaux.....	7
Introduction .....	8
1 Revue de la littérature.....	9
1.1 La dépense énergétique de repos.....	9
1.1.1 Le métabolisme cellulaire .....	9
1.1.2 Les déterminants de la dépense énergétique de repos .....	10
1.1.3 Mesure de la dépense énergétique de repos .....	11
1.2 La DER en cancérologie .....	13
1.2.1 Les déterminants à l'échelle cellulaire.....	13
1.2.2 L'histoire de la dépense énergétique de repos en cancérologie .....	17
1.2.3 Les déterminants de la DER en cancérologie : analyse de la composition corporelle	21
1.2.4 DER et extension tumorale .....	22
1.2.5 DER et différents primitifs tumoraux .....	23
1.3 Dénutrition et cachexie en cancérologie .....	24
1.3.1 Différents paramètres de dénutrition et leur valeur pronostique.....	24
1.3.2 La cachexie en cancérologie .....	25
1.3.3 DER et paramètres de dénutrition.....	28
1.4 Hypothèses de recherche de la thèse .....	30
2 Étude clinique .....	31
2.1 Patients et méthodes .....	31
2.2 Résultats .....	33

2.2.1	Caractéristiques de la population .....	33
2.2.2	Influence du type tumoral sur le métabolisme énergétique .....	36
2.2.3	Comparaison des hypermétaboliques et normométaboliques .....	37
2.2.4	Comparaison balance énergétique positive versus balance énergétique négative	40
2.2.5	Comparaison des patients hypométaboliques et normométaboliques .....	43
3	Discussion.....	46
3.1	Confrontation aux données de la littérature et lecture critique des résultats.....	46
3.1.1	La DER .....	46
3.1.2	Le primitif .....	48
3.1.3	L'extension de la maladie .....	49
3.1.4	Paramètres cliniques de dénutrition .....	50
3.1.5	Paramètres biologiques de dénutrition.....	51
3.1.6	L'inflammation .....	52
3.1.7	L'altération de l'état général .....	52
3.1.8	Les apports caloriques.....	53
3.1.9	La balance énergétique .....	53
3.2	Limites de l'étude.....	53
3.2.1	Biais de recrutement de la population.....	53
3.2.2	Biais de mesure et facteurs confondants pour la DER.....	54
3.2.3	Traitement des mesures de DER.....	54
3.2.4	Facteurs de confusion .....	55
3.3	Possibilités thérapeutiques .....	55
	Conclusion.....	58
	Bibliographie.....	59

# Liste des figures et des tableaux

## Figures

Figure 1. Calorimétrie directe .....	12
Figure 2. Calorimétrie indirecte (www.delta-medical.fr) .....	12
Figure 3. Cycle de Cori .....	14
Figure 4. Rôle de la glycolyse et de la voie des pentoses phosphates dans la synthèse des molécules nécessaires à la production de biomasse .....	15
Figure 5. Interractions entre les voies de l'oncogénèse et le métabolisme du glucose, tiré de : Feron, Radiother Oncol 2009 (20) .....	16
Figure 6. Métabolisme des patients atteints de cancer compares aux sujets sains. Tiré de: Jouinot A. Resting energy expenditure (REE) for the risk assessment of anticancer treatments: A prospective study in 277 cancer patients. Poster présenté à; 2015; ESMO, Vienna. ....	20
Figure 7. Répartition des tumeurs primitives dans la population.....	35
Figure 8. Métabolisme énergétique selon le primitif .....	36
Figure 9. Métabolisme énergétique selon l'extension de la maladie et l'atteinte hépatique .....	37
Figure 10. Répartition des différentes classes métaboliques selon la balance énergétique .....	42
Figure 11. Comparaison à la DER mesurée dans la littérature .....	47

## Tableaux

Tableau 1. Valeurs énergétiques des substrats .....	10
Tableau 2. Caractéristiques clinico-biologiques de la population.....	34
Tableau 3. Caractéristiques énergétiques de la population .....	35
Tableau 4. Comparaison paramètres nutritionnels entre hypermétaboliques et normométaboliques .....	38
Tableau 5. Comparaison des paramètres nutritionnels selon la balance énergétique .....	41
Tableau 6. Comparaison des paramètres nutritionnels entre hypométaboliques et normométaboliques .....	44

# Introduction

---

Malgré les progrès de l'oncologie médicale ces dernières décennies, la cachexie chez les patients atteints de cancer reste une cause de mortalité fréquente pour laquelle les ressources thérapeutiques sont limitées. Les mécanismes biologiques et bio-cellulaires qui sous-tendent la cachexie sont relativement méconnus et peu étudiés. Nous proposons, dans cette thèse, une approche métabolique de la cachexie cancéreuse par l'étude du rôle de la dépense énergétique de repos (DER). Dans cette introduction, nous définirons la dépense énergétique de repos et expliquerons les mécanismes biologiques qui la sous-tendent. Nous présenterons ces spécificités en cancérologie. Une revue de la littérature sur la cachexie en cancérologie et le rôle de la DER permettra d'exposer un état des lieux de la recherche dans ce domaine. Enfin, en nous appuyant sur cette première partie, nous exposerons les hypothèses de recherche afin d'introduire l'étude clinique.

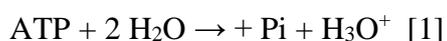
# 1 Revue de la littérature

---

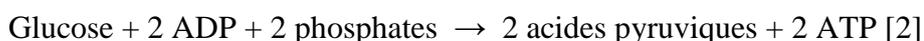
## 1.1 La dépense énergétique de repos

### 1.1.1 Le métabolisme cellulaire

L'énergie est utilisée dans les cellules sous forme de l'hydrolyse d'une liaison phosphate par hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine diphosphate (ADP) selon la relation suivante :



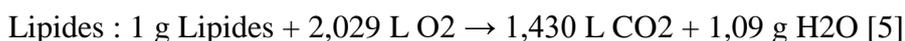
L'ATP constitue la principale source énergétique de la cellule sous forme d'un pool estimé à 42,6 mg pour un humain adulte de 70 kg et qui est entièrement renouvelé en moins d'une minute de telle sorte qu'en 24 heures, environ 66,4 kg d'ATP sont hydrolysés et renouvelés (1). La cellule dispose de plusieurs moyens pour produire cette ATP indispensable à son fonctionnement. Premièrement, la voie de la glycolyse qui est anaérobie mais n'a qu'un faible rendement car elle utilise 2 molécules d'ATP pour en produire 4, soit un rendement de 2 ATP selon l'équation suivante :



Deuxièmement, la voie de la phosphorylation oxydative qui utilise la chaîne respiratoire située dans la membrane interne des mitochondries. Il s'agit d'une réaction aérobie :



Cette voie, beaucoup plus rentable que la glycolyse permet de produire 18 ATP pour une molécule d'acide pyruvique. Or, au cours de la glycolyse, une molécule de glucose produit deux molécules d'acide pyruvique. En comptant les deux ATP produites lors de la glycolyse, au total, une molécule de glucose permet de produire 38 molécules d'ATP. Le glucose est la molécule la plus rentable énergétiquement pour la cellule eucaryote. D'autres substrats sont utilisés comme les lipides et les protéines mais avec des rendements différents.



Le quotient respiratoire (QR) est défini comme le rapport entre la quantité de CO<sub>2</sub> produite par l'oxydation complète d'un substrat sur la quantité d'O<sub>2</sub> nécessaire à l'oxydation

complète de ce substrat.  $QR = V_{CO_2}/V_{O_2}$ . Ces quotients, ainsi que les quantités utilisées et produites pour une mole de substrat et les coûts en énergie et oxygène pour produire une mole d'ATP, sont exposés dans le Tableau 1 tiré d'une revue de la littérature de 1988 portant sur la calorimétrie indirecte (1). Ce tableau montre également le coût en énergie et en dioxygène pour générer une mole d'ATP à partir de différents substrats (Tableau 1). L'utilisation de glucose par la chaîne respiratoire est le mécanisme de production énergétique le plus rentable pour la cellule, et celui qui est utilisé en priorité dans les cellules normales.

*Tableau 1. Valeurs énergétiques des substrats*

Substrat utilisé (1 mol)	O <sub>2</sub> utilisé (mol)	CO <sub>2</sub> produit (mol)	QR	ATP produite (mol)	Coût calorique pour 1 mol d'ATP (kcal/mol)	Coût en O <sub>2</sub> pour 1 mol d'ATP (L/mol)
Glucose	6	6	1	36	18,7	3,72
Palmitate	23	16	0,695	131	18,3	3,93
Acides aminés	5.1	4.1	0,807	23	20,7	4,96

### 1.1.2 Les déterminants de la dépense énergétique de repos

La dépense énergétique totale d'un individu est la somme de trois types de dépenses énergétiques : la dépense énergétique de repos (DER) qui représente 60 à 75 % de la dépense énergétique totale ; la dépense énergétique liée à l'activité physique (15 à 30 %) et la dépense énergétique utilisée pour la digestion des aliments ou effet thermique (10 %) (2). La dépense énergétique de repos varie selon différents déterminants. Le poids corporel est un déterminant majeur de la dépense énergétique de repos, plus précisément c'est la masse maigre qui semble la déterminer (3,4). La dépense énergétique de repos diminue avec l'âge probablement en raison de la diminution de la masse maigre. Le sexe joue également un rôle : les femmes ont une dépense énergétique de repos plus basse que les hommes sans que cela puisse être expliqué par une différence de composition corporelle. Prenant en compte ces déterminants, plusieurs équations visant à calculer la dépense énergétique de repos d'un individu ont été développées. La plus largement utilisée en pratique clinique est l'équation de Harris et Benedict :

$$\text{Homme} = 88,362 + (13,397 \times \text{Poids (kg)}) + (4,799 \times \text{taille (cm)}) - (5,677 \times \text{âge (années)})$$

[7]

$$\text{Femme} = 447,593 + (9,247 \times \text{Poids (kg)}) + (3,098 \times \text{Taille (cm)}) - (4,330 \times \text{âge (années)})$$

[8]

### 1.1.3 Mesure de la dépense énergétique de repos

Il existe deux manières de mesurer la dépense énergétique de repos : la calorimétrie directe ou indirecte. La calorimétrie directe considère comme égale la production de chaleur et la dépense d'énergie de l'individu. La mesure s'effectue grâce à une pièce ou une combinaison hermétique qui mesurent la production de chaleur (Figure 1). La calorimétrie indirecte suppose que l'énergie dépensée par l'individu provient exclusivement de l'oxydation des nutriments. Elle peut se mesurer avec un masque facial (Figure 2). Techniquement plus facile à mettre en œuvre, la calorimétrie indirecte est la méthode la plus couramment utilisée pour mesurer la dépense énergétique de repos.

C'est sur la base de la réaction de phosphorylation oxydative qui consomme du dioxygène et produit du dioxyde de carbone que se base la calorimétrie indirecte. La consommation d'O<sub>2</sub> et la production de CO<sub>2</sub> correspondent chimiquement à la réaction de synthèse de l'ATP. Mais le turn-over de l'ATP est extrêmement rapide, le renouvellement du pool d'ATP contenu dans le corps humain se faisant en moins d'une minute. Les consommations et productions des gaz sont un reflet du turn-over de l'ATP, donc de la vitesse d'hydrolyse de ce pool, donc de la dépense énergétique. C'est sur ce principe que se base la calorimétrie indirecte par mesure des échanges gazeux. Les premières chambres de calorimétrie pour les humains ont été construites en 1849. Dans les années 1890, Nathan Zuntz conçut une machine pour mesurer les échanges gazeux respiratoires au moyen d'une « mouthpiece » afin de remplacer les grandes chambres de calorimétrie. Cette machine est l'ancêtre des calorimètres à masques faciaux que nous utilisons aujourd'hui. À la fin du 19<sup>e</sup> siècle, Wilbur Atwater démontra chez l'homme qu'il existe une concordance à plus de 99 % entre la mesure directe de la production de chaleur et son calcul par l'analyse des gaz respiratoires (5). En 1949, Weir (6) simplifia le calcul de la dépense énergétique à partir des échanges gazeux en élaborant une nouvelle équation prenant en compte l'effet du métabolisme protéique. La correction protéique est calculée à partir du nitrogène urinaire.

$$\text{Dépense énergétique (kcal)} = 3,941 \text{ VO}_2 \text{ utilisés (L)} + 1,106 \text{ VCO}_2 \text{ produit (L)} -$$

Correction protéique

Cette équation est utilisée aujourd'hui par les calorimètres indirects pour calculer la

dépense énergétique à partir des volumes de gaz mesurés par des capteurs au moyen d'un masque facial.

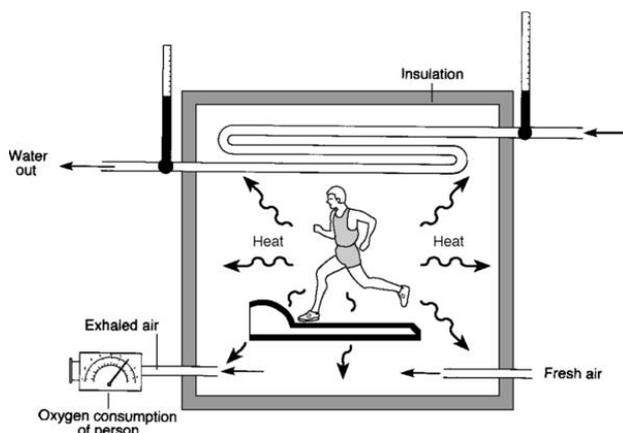


Figure 1. Calorimétrie directe



Figure 2. Calorimétrie indirecte  
([www.delta-medical.fr](http://www.delta-medical.fr))

Pour être fiable, la mesure de la dépense énergétique de repos (DER) par calorimétrie indirecte doit être effectuée dans des conditions précises définies selon des guidelines (7,8) :

- Jeûne d'au moins 5 heures
- Le matin car la dépense énergétique de repos mesurée par calorimétrie indirecte est peu variable d'un jour sur l'autre mais est plus élevée l'après-midi que le matin (9)
- Pas d'ingestion d'alcool depuis au moins 2 heures
- Pas de prise de nicotine depuis au moins 2 heures
- Pas d'ingestion de caféine depuis au moins 4 heures
- Repos depuis 10 à 20 minutes
- Absence d'exercice aérobie modéré ou anaérobie dans les 2 heures précédentes
- Pièce à 20-25 degrés Celsius
- Position confortable
- Absence de fuites
- Élimination des 5 premières minutes d'enregistrement, prise en compte des 5 minutes suivantes avec une variation de  $VO_2$  et  $VCO_2 \leq 10\%$
- Une mesure par 24 heures suffit

La DER brute exprimée en kcal/jour est aussi le reflet de l'âge, du poids, de la taille et du sexe. Pour obtenir une valeur de DER ajustée sur ces différents facteurs de confusions différents ajustements ont été adoptés dans la littérature :

- l'expression de la DER par kilo de poids corporel ;
- l'expression de la DER par kilo de masse maigre car cette dernière semble être un déterminant de la DER (voir I.2.c « les déterminants de la DER en cancérologie : analyse de la composition corporelle ») ;
- la classification en sujet hypermétabolique, normométabolique et hypométabolique par un ajustement sur l'équation de Harris et Benedict selon les standards de Boothby (voir I.2.b « L'histoire de la dépense énergétique de repose en cancérologie »)

## *1.2 La DER en cancérologie*

### **1.2.1 Les déterminants à l'échelle cellulaire**

#### ***1.2.1.1 Métabolisme du glucose et des lipides, effet Warburg***

Pour sa production d'énergie, en condition aérobie, la cellule normale utilise la phosphorylation oxydative qui produit 70 % de l'ATP (10). En condition anaérobie, la cellule normale utilise la voie de la fermentation lactique à partir du pyruvate, moins rentable que celle de la phosphorylation oxydative. Les travaux d'Otto Warburg ont montré que, même en condition aérobie les cellules tumorales utilisaient 66 % du glucose pour la fermentation lactique (11). L'effet Warburg est donc l'utilisation majoritaire de la fermentation lactique en condition aérobie sans dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale (10). Les lactates, produits en grande quantité par la cellule tumorale sont utilisés par le foie pour la néoglucogenèse :



Le glucose est ensuite réutilisé par la cellule tumorale pour la glycolyse en pyruvate et la fermentation lactique. Le lactate est alors renvoyé dans le foie pour la néoglucogenèse

(12). Ce phénomène biologique est appelé cycle de Cori (Figure 3), il est hyperactivé dans les cellules cancéreuses et entraîne une importante déperdition d'énergie (12–16).

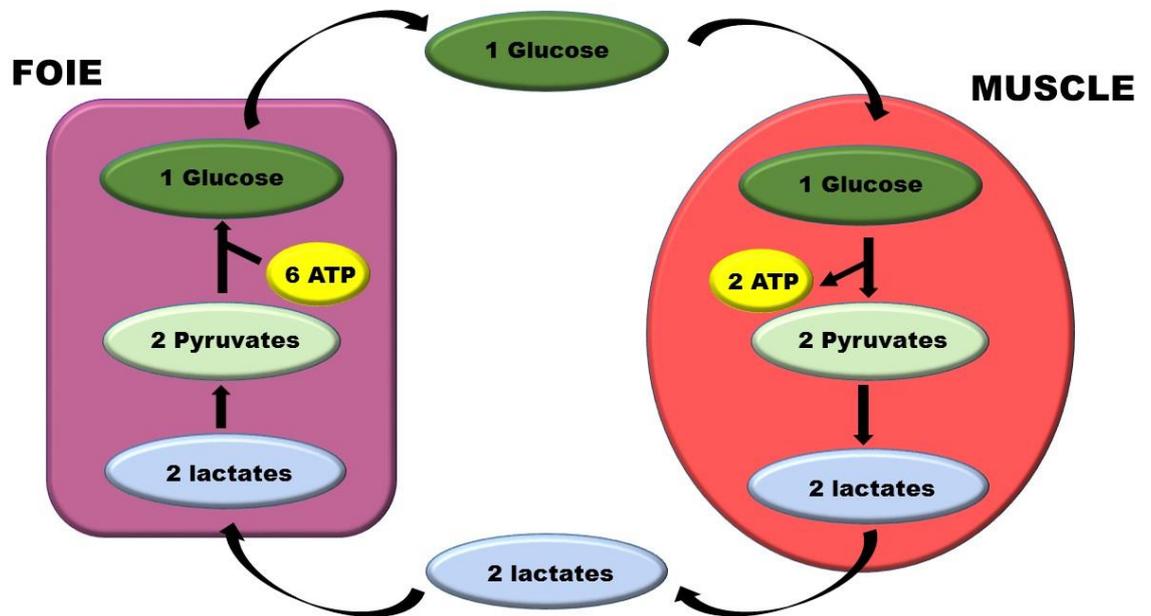


Figure 3. Cycle de Cori

L'effet Warburg et l'hyperactivation du cycle de Cori augmentent de 50 % le turn-over de glucose dans la cellule (16,17) pour une très faible production d'ATP. Où est l'intérêt de la cellule tumorale dans cette déperdition d'énergie ? La phosphorylation oxydative est un processus lent et hautement régulé alors que la glycolyse permet une production plus rapide d'ATP mais moins rentable. Mais surtout, l'hyperactivation de la glycolyse permet la production de molécules essentielles à production de biomasse pour permettre la prolifération cellulaire telle que des lipides, des acides aminés, des nucléotides et du Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADP) par la voie des pentoses phosphates (18,19) (Figure 4).

Ainsi, les cellules tumorales, même en condition d'hypoxie, produisent rapidement de l'ATP et des macromolécules nécessaires à la prolifération cellulaire ce qui leur confère un avantage sélectif. Ces cellules conservent la respiration mitochondriale même si elles ne l'utilisent que très peu, le fait de conserver une respiration fonctionnelle leur permettant de

survivre même en l'absence totale de glucose (11). Malgré cela, ces cellules se reproduisent à perte au niveau énergétique.

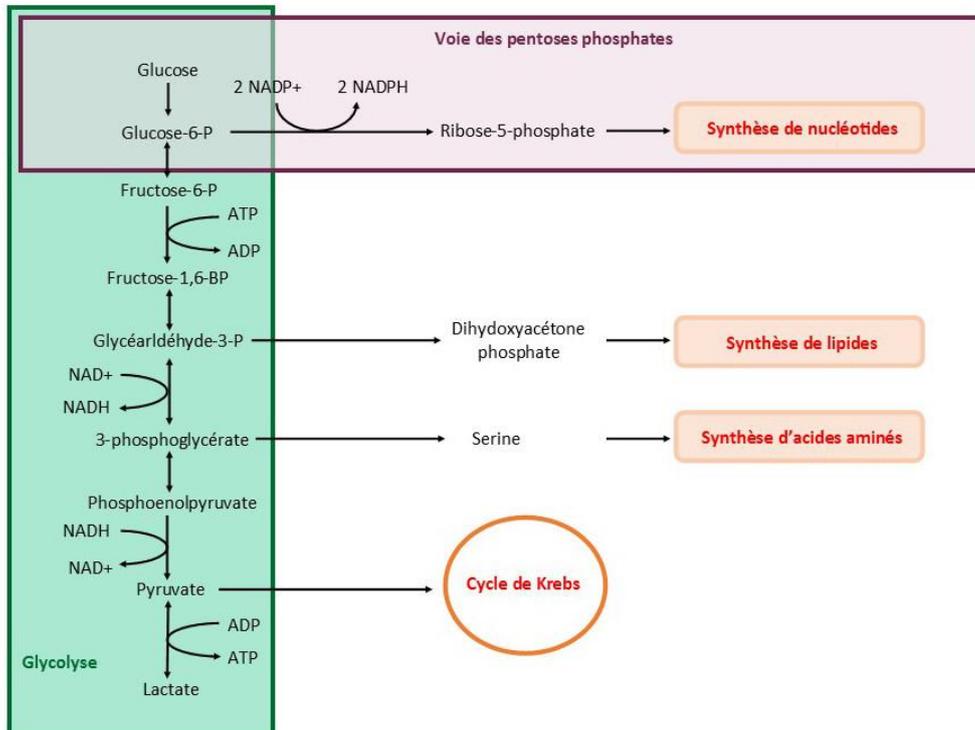


Figure 4. Rôle de la glycolyse et de la voie des pentoses phosphates dans la synthèse des molécules nécessaires à la production de biomasse

Certaines protéines connues pour jouer un rôle dans l'oncogénèse sont impliquées dans cet effet Warburg.

La surexpression de HIF-1 $\alpha$  agit à plusieurs niveaux : premièrement, elle augmente l'expression de GLUT1 et donc la captation du glucose par la cellule tumorale (15) ; deuxièmement, elle inhibe la pyruvate déshydrogénase, empêchant ainsi la conversion du pyruvate en Acétyl-CoA ce qui empêche son entrée dans le cycle de Krebs et favorise la fermentation lactique ; troisièmement, elle stimule l'expression de la LDH-A impliquée dans la voie de la fermentation lactique (20) (Figure 5).

L'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR stimule la glycolyse (10,18,21). Myc active la transcription de facteurs glycolytiques et stimule l'utilisation de la glutamine par la cellule tumorale (10). La protéine P53 stimule la phosphorylation oxydative et inhibe la glycolyse, les mutations de P53 favorisent donc l'hyperactivation de la glycolyse (18,21).

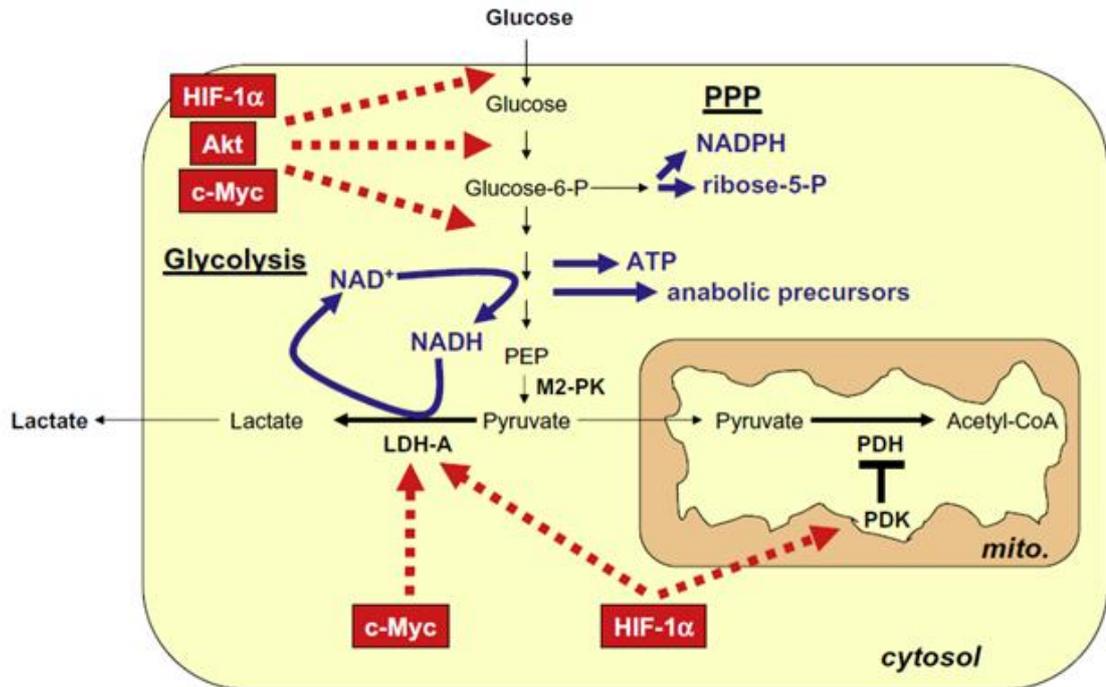


Figure 5. Interactions entre les voies de l'oncogénèse et le métabolisme du glucose, tiré de : Feron, *Radiother Oncol* 2009 (20)

### 1.2.1.2 Métabolisme des lipides

La cachexie associe une perte de masse maigre et une perte de masse grasse. Les cellules tumorales produisent le lipid-mobilizing factor (LMF) qui induit plusieurs effets. Comme son nom l'indique, il induit en premier lieu une lipolyse d'où la perte de masse grasse. D'autre part, le LMF a une forte affinité pour les récepteurs bêta2-adrénergique ce qui induit une augmentation de la DER qui est réversible sous traitement par anti-bêta2-adrénergiques (22,23). Enfin, il stimule la voie de dégradation du protéasome ubiquitine-dépendant et l'expression des protéines de découplage mitochondriales (Uncoupling Protein = UCP) que nous allons aborder.

### ***1.2.1.3 Métabolisme des protéines***

La perte de masse maigre lors de la cachexie liée au cancer se fait essentiellement aux dépens du muscle, entraînant une sarcopénie. La protéolyse musculaire est accrue et la synthèse des protéines musculaire, diminuée. Chez les patients atteints de cancer, la dégradation accrue des protéines musculaires passe en grande partie par la voie de dégradation du protéasome ubiquitine-dépendant dont l'activité est stimulée par LMF et le Proteolysis-Inducing Factor (PIF) (22–24). Ce système est dépendant de l'ATP et son hyperactivité entraîne nécessairement une surconsommation d'ATP et donc d'énergie par la cellule tumorale.

### ***1.2.1.4 Le rôle des UCP***

Les UCP ont pour rôle de découpler la respiration mitochondriale de la synthèse d'ATP, produisant ainsi de l'énergie thermique. Il existe trois principaux sous-types d'UCP. L'UCP1 est présente dans la graisse brune, que l'on retrouve en quantité plus importante chez les patients atteints de cancer (25). L'UCP2 est ubiquitaire, l'UCP3 est présente dans la graisse brune et le muscle strié. L'UCP3 est surexprimée dans les muscles striés des patients atteints de cancer et spécialement chez ceux qui perdent du poids (26). L'activité accrue de ces UCP dans les cancers pourrait participer à l'augmentation de la DER (27).

## **1.2.2 L'histoire de la dépense énergétique de repos en cancérologie**

### ***1.2.2.1 La DER des patients atteints de cancer***

Au cours des trente dernières années, de nombreuses études se sont penchées sur la dépense énergétique des patients atteints de cancer et ont conclu à des résultats contradictoires. Nous commencerons par présenter celles qui concluaient à l'absence de différence significative entre la DER de sujets sains et celles des sujets atteints de cancer. Dans les années 90, plusieurs études ont comparé les DER de patients atteints de cancer et de contrôles sains. Une étude sur 60 patients (28) étudiait le turn-over protéique et la DER chez des patients atteints de cancer colorectal ou de cancer pulmonaire et les comparait à une cohorte de patients non cancéreux : le turn-over protéique était plus élevé chez les patients atteints de cancer mais il n'était pas corrélé à la DER qui, elle, n'était pas différente entre la population d'étude et les contrôles. Une seconde étude publiée la même année (29) étudiait une population de 98 cancers coliques ou pulmonaires et la confrontait à 104 sujets

contrôles sans mettre en évidence de différence de DER entre les deux populations. Chose étonnante, cette étude ne retrouvait pas non plus de corrélation entre DER et âge ou DER et poids alors que ces deux paramètres sont des déterminants importants du DER. La validité interne de cette étude est donc très discutable de même que ses conclusions. Deux ans plus tard, une étude beaucoup plus petite (30) s'était intéressée à la DER dans les cancers de l'œsophage chez 15 patients comparés à des contrôles appariés sur l'âge et le sexe. La DER rapportée au poids était la même dans les deux groupes. L'étude de Jatoi, publiée en 1999, (31) avait apparié sur l'âge, le sexe et le BMI, 17 cancers du poumon non à petites cellules à des contrôles et ne montrait encore une fois aucune différence significative entre les deux populations. Ces deux dernières études avaient une bonne méthodologie avec le choix de contrôles appariés sur les principaux déterminants de la DER et pour la première l'ajustement sur le poids, mais leurs effectifs restent limités. En 2006, Reeves et al. (32) étudient un groupe hétérogène de tumeur de 33 patients en cours de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie et retrouvent une DER ajustée sur la masse maigre identique à celle des contrôles. Le principal biais est que ces patients étaient sous traitement et que les traitements antinéoplasiques, en particulier la radiothérapie, modifient la DER. Comme l'a montré un article de 2012 (33) qui étudiait 71 patients atteints de tumeurs ORL apparié à 40 contrôles sur le sexe, l'âge et la masse maigre, sous radiothérapie, la DER variait. Elle diminuait à 3 semaines, augmentait en fin de traitement avant de re-diminuer à la 18<sup>e</sup> semaine. Cette étude ne retrouvait pas non plus de différence en termes de DER entre les patients et les contrôles.

Plusieurs études datant essentiellement des années 90 concluent donc à l'absence de différence en termes de DER entre les patients atteints de cancers et des sujets n'ayant pas de cancer. Mais on constate que ces études sont faites essentiellement sur de petits effectifs ou manquent de validité interne. D'autres études ont conclu à des résultats différents.

La première étude comparant des patients atteints de cancer à des contrôles en termes de DER date de 1978 (34) et a été réalisée sur des tumeurs gastro-intestinales. La DER totale était plus élevée chez les patients atteints de cancer, mais sans ajustement sur le poids ni l'âge et l'effectif était très limité. En 1983, une étude sur des tumeurs rares comparées à des contrôles avait une DER rapportée au poids plus élevée (35). La même année, une autre étude concluait au même résultat en comparant des patients dénutris atteints de cancer à d'autres patients également dénutris mais sans être atteints de cancer (36). En 1991, Hyltander et al.

réalisent une étude plus importante sur 106 patients atteints de cancer comparés à 96 contrôles et démontre que les patients atteints de cancer ont une DER rapportée au poids corporel plus élevée que les contrôles ( $p < 0.001$ ) (37). D'autres études réalisées sur de plus petits effectifs suivront et aboutiront aux mêmes conclusions dans le carcinome hépatocellulaire (38) et dans le pancréas (39,40). Deux études plus récentes ont utilisé une autre approche de la DER en l'ajustant sur la masse maigre mesurée par impédancemétrie et ont également conclu que la DER exprimée de cette manière était plus élevée chez les patients atteints de cancer. Il s'agissait toutefois de petits effectifs (41,42). À ce jour, la plus grande cohorte publiée ayant étudié cette question regroupe 714 patients atteints de cancer récemment diagnostiqués, chimio-naïfs et radio-naïfs, et 642 contrôles (43). Les analyses concluaient que les patients atteints de cancer avaient une DER plus élevée que les contrôles, qu'elle soit ajustée sur la masse maigre ( $p < 0.001$ ) ou sur des formules calculant une valeur théorique de DER ( $p < 0.001$ ). La cohorte comprenait essentiellement des cancers digestifs et pulmonaires et les résultats n'ont donc pas de validité externe sur les autres localisations. Cependant, la puissance de l'étude et les autres données de la littérature vont globalement dans le même sens et nous laissent penser que les patients atteints de cancer ont très probablement une DER plus élevée que les patients n'ayant pas de cancer.

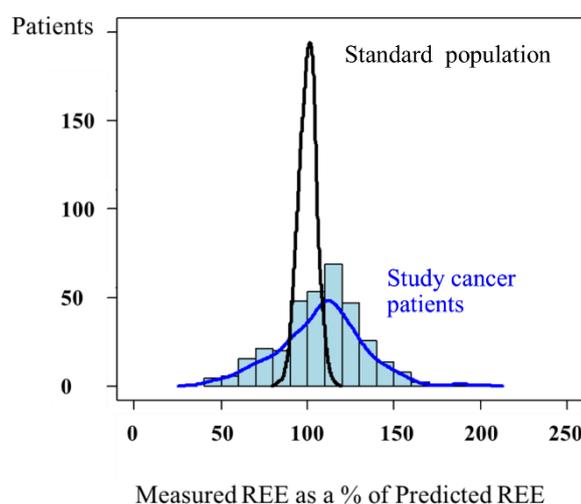
#### ***1.2.2.2 L'utilisation et la place de l'équation de Harris et Benedict en cancérologie***

Parmi les nombreuses équations existant pour calculer la DER, la plus largement reconnue et utilisée est l'équation de Harris et Benedict (équations [7] et [8]) (44,45) qui prend en compte les facteurs majeurs de variabilité de la DER : le sexe, la taille, le poids et l'âge. Elle a été réévaluée dans les travaux de Boothby chez les sujets sains (46) : les valeurs de DER mesurées chez les sujets sains se trouvaient dans 82 % des cas dans l'intervalle  $-10\% +10\%$  de la valeur calculée par l'équation de Harris et Benedict. Cette équation a donc une bonne corrélation avec les valeurs mesurées chez les sujets sains. Mais cela ne semble pas être le cas chez les patients atteints de cancer : une petite étude menée chez 18 patients atteints de cancer ORL suggère que l'équation de Harris et Benedict sous-estime la DER des patients (47). Une autre réalisée chez des patients atteints de cancer du pancréas conclut à une surestimation (48).

Les seuils de  $-10\%$  et  $+10\%$  définis dans l'étude de Boothby ont par la suite été utilisés comme des standards pour définir le concept d'hypométabolisme et d'hypermétabolisme.

Sont définis comme **hypométaboliques** les patients dont la DER mesurée est inférieure à 90 % de leur DER prédite par l'équation et sont définis comme **hypermétaboliques** ceux dont la DER mesurée est supérieure à 110 % de la valeur prédite par l'équation. Ceux dont la DER se situe entre 90 % et 110 de la valeur prédite sont définis comme **normométaboliques**. L'avantage de cette approche est qu'elle permet de s'affranchir des principaux facteurs de confusion que sont l'âge, le sexe, la taille et le poids, en ajustant la DER mesurée sur une équation prédictive qui prend en compte ces facteurs.

Ces standards ont été utilisés pour caractériser le profil métabolique des patients atteints de cancer. La plus grande étude est celle de Knox portant sur 200 patients (49) : elle montre que le profil métabolique des patients atteints de cancer est très différent des sujets normaux. Dans cette étude on retrouvait 26 % d'hypermétaboliques, 33 % d'hypométaboliques et 41 % de normométaboliques. Bien d'autres études en cancérologie ont par la suite repris ces standards et retrouvé des résultats très variables selon les populations étudiées. Récemment un travail similaire a confirmé ces résultats (50) (Figure 6).



*Figure 6. Métabolisme des patients atteints de cancer comparés aux sujets sains. Tiré de: Jouinot A. Resting energy expenditure (REE) for the risk assessment of anticancer treatments: A prospective study in 277 cancer patients. Poster présenté à; 2015; ESMO, Vienna.*

### 1.2.3 Les déterminants de la DER en cancérologie : analyse de la composition corporelle

On a déjà vu que la DER dépend de la taille, du poids, de l'âge et du sexe du patient mais qu'en est-il de la composition corporelle ? De la répartition entre masse grasse et masse maigre ? Chez les patients atteints de cancer, une étude a montré la contribution de la masse hépatique et splénique à la DER (51). Une littérature plus riche a été consacrée au rôle de la masse maigre. Certaines études basées sur l'imagerie chez des sujets sains ont tenté de déterminer la DER à partir de la mesure de la masse organique en IRM ou en scanner (3,52). Les DER calculées à partir des données d'imagerie corrélaient fortement avec la DER mesurée par calorimétrie indirecte. Une étude qui avait mesuré la composition corporelle sur des scanners de patients sains et la DER avait estimée au moyen d'une analyse de régression linéaire que la masse maigre et la masse grasse expliqueraient 83% de la variabilité de la DER (53). La masse des organes et la masse maigre semblent donc être des déterminants importants de la DER, en théorie.

Plusieurs études se sont penchées sur cette hypothèse en pratique. Premièrement, chez de sujets sains, une étude a démontré chez les athlètes que les variations de la DER étaient essentiellement dues à des variations de masse maigre (4). Une étude a été réalisée chez 40 patients atteints de cancer sans ou avec dénutrition due soit à une cachexie soit à une atteinte digestive. Dans cette population, la DER ne corrélait pas avec la masse maigre mesurée au scanner (54). Deux autres études, réalisées essentiellement chez des patients atteints de cancers digestifs et sur des cohortes plus importantes, retrouvaient une corrélation entre DER et masse maigre (55,56). La masse maigre semble donc être un déterminant majeur de la DER. Elle est d'ailleurs largement utilisée dans la littérature pour ajuster la DER qui est souvent exprimée en DER par kilogrammes de masse maigre dans les études qui ont pu mesurer la masse maigre soit par scanner soit par impédancemétrie. Si on considère que la masse maigre détermine en grande partie la DER, les patients sarcopéniques atteints de cancer avancé devraient présenter une DER abaissée. Or nous avons vu dans les paragraphes précédents que les patients atteints de cancer avaient une DER plus élevée que les sujets sains et cela même en ajustant la DER sur la masse maigre. Il existe donc une dépense énergétique supplémentaire autre que celle liée à la masse maigre chez les patients atteints de cancer.

#### 1.2.4 DER et extension tumorale

D'après certaines études, la tumeur semble être la source d'un surcoût énergétique *per se*. Plusieurs études menées sur un petit nombre de patients atteints de cancers essentiellement digestifs ou pulmonaires ont montré une diminution significative de la DER après résection tumorale comparée à la DER au moment où la tumeur était en place (34,35,57). Fredrix et al. (57) montraient même une réaugmentation de la DER en cas de récurrence tumorale chez les cancers du poumon. Une autre équipe a également mesuré la DER avant et après chimiothérapie dans les cancers du poumon à petites cellules en comparant la cinétique de DER entre les répondeurs (diminution de plus de 50 % de la taille tumorale) et les non-répondeurs (58) : les répondeurs présentaient une diminution de leur DER sous chimiothérapie qui n'existait pas dans le groupe non-répondeur. La consommation énergétique de la tumeur en elle-même était estimée pour 100g de tumeur à 47,8 kcal/kg/j pour l'individu. Le rapport entre la masse tumorale et le surcoût énergétique a été étudié sur une petite cohorte de tumeurs résecables (32) et retrouvait une corrélation proportionnelle entre la masse tumorale et la différence de DER entre pré- et post-opératoire. Une autre étude (38) a étudié la corrélation entre la taille des carcinomes hépatocellulaires et la DER mesurée ajustée sur la DER prédite par l'équation de Harris et Benedict : la taille de la tumeur corrélait avec la DER. Les tumeurs entre 5 et 10 cm<sup>3</sup> étaient associées à une DER significativement plus élevée que les tumeurs inférieures à 5 cm<sup>3</sup> et les tumeurs supérieures à 10 cm<sup>3</sup> étaient associées à une DER significativement plus élevée que celles entre 5 et 10 cm<sup>3</sup> et celles inférieures à 5 cm<sup>3</sup>. Dans une cohorte de 101 patients suivis pour un cancer colorectal, une étude, publiée dans deux revues différentes (59,60), établissait un lien entre la DER, le stade de la maladie et l'histologie : les tumeurs stades III et IV montraient une DER plus élevée que les stades I et II. De même, la DER était plus élevée pour les grades histologiques 2 et 3 que pour les tumeurs moins agressives. La DER ne serait donc pas liée qu'à la masse tumorale mais aussi à l'activité tumorale : en effet, une tumeur très agressive à prolifération rapide aura besoin de rendre disponible rapidement des macromolécules nécessaires à la génération de biomasse et à sa prolifération. Dans ces tumeurs, on peut supposer que l'effet Warburg sera accru et le cycle de Cori hyperactivé entraînant ainsi une augmentation de la DER. La littérature concernant les cancers métastatiques rapporte une DER plus élevée chez les patients métastatiques comparés aux patients non métastatiques dans trois études, (35,43,55) dont une, menée sur plus de 700 patients. Une autre étude (49) de moindre ampleur ne retrouvait pas de DER plus élevée chez les patients métastatiques.

Chez les patients atteints de cancer, la DER semble donc corrélée à la masse tumorale et à l'extension métastatique.

### **1.2.5 DER et différents primitifs tumoraux**

Les DER diffèrent beaucoup selon les études publiées et un facteur non négligeable de variabilité semble être le type tumoral. Certaines études ont comparé différents types tumoraux : les cancers pulmonaires sont corrélés à une DER plus élevée que les colons ou les cancers gastriques (57,61). Beaucoup d'autres études ont été réalisées sur la DER chez les patients atteints de cancer mais les populations sont souvent hétérogènes en termes de types tumoraux et la DER n'était pas déterminée par type tumoral. Globalement, il semble que les cohortes constituées majoritairement de poumons ont des DER plus élevées et les cohortes de cancers digestifs des DER moins élevées. Parmi les cancers digestifs, la grande cohorte de Cao et al. (43) montre que les cancers de l'œsophage, de l'estomac et du pancréas ont une DER, ajustée sur la masse maigre et sur une équation prédictive, plus élevée que les contrôles alors que celle des cancers du côlon est similaire aux contrôles. Une autre étude réalisée sur des cancers du pancréas retrouvait également une DER plus élevée que chez les témoins (39). En revanche, une autre étude avait étudié la DER des cancers du pancréas en l'ajustant sur l'équation de Harris et Benedict et concluait à un hypométabolisme (62). De même pour les cancers gastriques, la comparaison au contrôle retrouve une DER ajustée à la masse maigre plus basse (57) alors que rapportée à la DER prédite à Harris et Benedict, on conclue à un hypermétabolisme (62). Les cancers ORL semblent avoir une DER relativement élevée (33,47,63), les sarcomes ont une DER très variable selon leur caractère diffus ou localisé (35). Les cancers gynécologiques et uro-génitaux ne font pas l'objet d'études spécifiques mais se retrouvent mélangés dans les cohortes à d'autres populations tumorales : les données de ces cohortes laisseraient penser qu'ils ont une DER relativement basse (49). La nature du primitif néoplasique semble donc être aussi un déterminant de la DER mais l'interprétation est difficile en raison de l'hétérogénéité des populations et des disparités dans l'exploitation et l'interprétation des données de DER.

## 1.3 *Dénutrition et cachexie en cancérologie*

### 1.3.1 Différents paramètres de dénutrition et leur valeur pronostique

La principale mesure clinique utilisée pour évaluer la dénutrition est la perte de poids. En cancérologie, elle est reconnue pour avoir une valeur pronostique péjorative (64). Elle est associée à une survie plus courte (65–72) en particulier lorsqu'elle dépasse 5% du poids de forme (70). Outre le mauvais pronostic, plusieurs études ont démontré que la perte de poids en cancérologie était associée à une mauvaise réponse à la chimiothérapie (58,70,71) et une plus grande toxicité des traitements (69,71) ainsi qu'une altération de la qualité de vie (71). La dénutrition est également associée à une augmentation de la durée de séjour ( $p < 0,0001$ ) (72).

L'hypoalbuminémie est reconnue comme un marqueur de dénutrition (73). En oncologie, elle est également un marqueur de mauvais pronostic (65,68,74,75). Ce paramètre biologique est utilisé dans des scores nutritionnels comme le Nutritional Risk Index (NRI) ou pronostics comme le Royal Marsden Score (76).

Le NRI est un index nutritionnel calculé à partir de la perte de poids et de l'albuminémie :

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{Albuminémie (g/L)} + 0,417 \times (\text{poids actuel (kg)}/\text{Poids habituel (kg)}) \times 100$$

[10]

C'est un indice validé de prédiction du risque de complications liées à la dénutrition (64). Un score inférieur à 83,5 définit un risque sévère, entre 83,5 et 97,5 un risque modéré et supérieure à 97,5, un risque minime. Ce score a été évalué en cancérologie digestive sur une cohorte de 114 cancers coliques métastatiques (69) et a montré qu'un risque sévère selon ce score était corrélé à une toxicité accrue des chimiothérapies ( $p=0,01$ ) et à une moins bonne survie globale : 14 mois chez les risques sévères contre 36,2 mois pour les risques minimes ou modérés ( $p=0,02$ ).

En oncologie, l'inflammation et la perte de poids semblent liées (59,77). La C-Reactive Protein (CRP) est une protéine de l'inflammation synthétisée par le foie. Elle est très souvent élevée dans les cancers à un stade avancé (78) et est associée à l'hypercatabolisme (79), la perte de poids (78,80,81), la perte de masse maigre et l'altération de l'état fonctionnel

(63,82). Mais surtout c'est un marqueur pronostic en préopératoire de tumeurs localisées (83–87) comme situation métastatique (77,78,88,89).

## 1.3.2 La cachexie en cancérologie

### 1.3.2.1 Prévalence et définition

La prévalence de la cachexie en oncologie est variable suivant les études et la définition de cette dernière. Une étude de 2002 rapportait que la cachexie touchait jusqu'à 80 % des patients atteints de cancer et était responsable du décès dans 20 % des cas (22) mais c'est la seule étude à rapporter une prévalence si importante. D'autres études plus récentes retrouvent une prévalence allant de 21 à 39.7 % (90–92) sur des populations de patients atteints de cancer, tout primitif confondu. Dans les cancers du pancréas, en pré-opératoire, la prévalence peut atteindre 40 % (66).

La définition de la cachexie a évolué ces dernières années. En 2008, la cachexie était définie par :

- une perte de poids de plus de 5 % au cours des 12 derniers mois
  - un BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> associé à au moins trois des 5 items suivants :
- OU
- diminution de la force musculaire,
  - asthénie,
  - anorexie,
  - faible indice de masse maigre,
  - biochimie anormale :
    - augmentation des marqueurs de l'inflammation,
    - anémie avec hémoglobine < 12 g/dl,
    - hypoalbuminémie < 32 g/L

La cachexie était classifiée en « minime », « modérée » ou « sévère » selon l'importance de la perte de poids, respectivement : 5-10%, 10-15%, < 15 % (93). Mais les critères diagnostiques de la cachexie ont été redéfinis en 2011 (79) ; trois situations correspondent à la définition de la cachexie :

- perte de poids de plus de 5 % sur les 6 derniers mois,
- perte de poids de plus de 2 % avec un BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>,

- perte de poids de plus de 2 % et sarcopénie (index musculaire squelettique < 7.26 kg/m<sup>2</sup> pour les hommes ; < 5.45 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes).

La classification de la cachexie ne se fait plus selon une notion de sévérité mais une notion temporelle de pré-cachexie qui devient cachexie puis cachexie réfractaire qui conduit à la mort. La pré-cachexie se définit, selon cet article, par une perte de poids inférieure ou égale à 5 % associée à une anorexie et des modifications métaboliques. La cachexie réfractaire est un état de cachexie hypercatabolique résistant aux traitements anticancéreux associé à une altération de l'état général et une espérance de vie < 3 mois. La définition de ce troisième stade reste basée sur des critères peu objectifs et est difficilement utilisable en pratique courante mais c'est une notion probablement plus proche de la réalité qui rend compte de la complexité du processus.

Mis à part les critères diagnostiques stricts, Fearon et al. définissent littéralement la cachexie comme « *un syndrome multifactoriel définit par une perte de masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse) qui n'est pas complètement réversible sous support nutritionnel conventionnel et entraîne une altération progressive de l'état général. Sa physiopathologie est caractérisée par une balance protéique et énergétique négative engendrée par une combinaison dans des proportions variables de réduction des apports caloriques et d'anomalies du métabolisme* ». Cette définition reprend l'importance primordiale de la perte de masse maigre par rapport à la masse grasse (22,24), introduit les notions d'irréversibilité sous support nutritionnel largement décrit dans la littérature (22,24,27) et de déséquilibre énergétique médié par l'augmentation de la DER qui est une notion souvent retrouvée mais peu quantifiée ou étudiée spécifiquement (13,24,94-96).

Ce qui fait la gravité de la cachexie est l'ensemble de ses conséquences sur la qualité de vie et le pronostic des patients. La cachexie entraîne, de par la perte de masse maigre, une sarcopénie qui retentit sur l'état fonctionnel des patients et leur qualité de vie (15,22,97). La cachexie est associée à une plus grande toxicité des chimiothérapies (69,94) et surtout une survie réduite (22,24,64,69,70,93,94,98) comme nous l'avons décrit plus haut.

### **1.3.2.2 Physiopathologie et biologie de la cachexie**

De nombreux mécanismes biologiques et moléculaires semblent entrer en jeu dans la cachexie et son développement. La présence d'une tumeur cancéreuse engendre une réaction

inflammatoire de l'hôte et une libération de cytokines telles que le *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF  $\alpha$ ), l'interféron gamma (INF  $\gamma$ ), les interleukines 1 et 6 (IL1 et IL6). Elles ont un rôle dans la diminution de l'appétit et engendrent un catabolisme accru et pour certains contribuent à l'atrophie musculaire (22,24,93,94). En effet, le TNF $\alpha$  est connu pour induire le catabolisme des tissus adipeux mais surtout musculaires. Tout comme l'INF $\gamma$  qui contribue à l'atrophie musculaire et possède des propriétés anorexigènes. L'IL1 induirait la cachexie et la lipolyse dans des modèles animaux (13). À contrario, il existerait des cytokines anti-cachectiques telles que les IL10, 13 et 4 (96) mais leur rôle a été peu étudié.

La perte de masse maigre est donc en partie médiée par les cytokines de la réponse inflammatoire aiguë. En effet, cet état inflammatoire consomme beaucoup d'acides aminés essentiels : environ 2.6 g des protéines musculaires sont nécessaires à la production d'un gramme de fibrinogène (99). Mais d'autres facteurs entrent en jeu comme le *Proteolysis-Inducing Factor* (PIF) qui entraîne une suractivation du protéasome ubiquitine-dépendant (24) au prix d'un surcoût en ATP et donc en énergie. Ce catabolisme accru des protéines musculaires médié par le protéasome ubiquitine-dépendant (24) est associé à une diminution de la synthèse des protéines musculaires alors que la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation est augmentée (22,23). Dans les modèles murins, l'administration de PIF à des animaux n'ayant pas de tumeur, induit une cachexie (17). En plus de l'inflammation et des inducteurs du protéasome, des facteurs endocriniens viennent aggraver la perte de masse maigre tels qu'une hypercortisolémie ou un hypogonadisme fréquemment retrouvé chez les hommes (100). La résistance périphérique à l'insuline des muscles striés empêche également la synthèse protéique (23,79). En effet, la synthèse protéique musculaire ne représente que 8 % de la synthèse protéique totale chez les patients cachectiques contre 53 % chez les sujets sains (17). Cette augmentation des protéines de l'inflammation, du PIF, l'activation du protéasome ubiquitine-dépendant et l'hypercortisolémie peuvent entraîner une augmentation de la DER.

La perte de masse maigre dans la cachexie est fréquemment associée à une perte de masse grasse. La lipolyse dans la cachexie est induite par différents facteurs, le plus largement reconnu est le LMF produit par tumeur (13,17,22,23,94). Le LMF induit directement la lipolyse, son action peut être facilitée par d'autres molécules comme la zinc-alpha-2glycoprotéine, également produite par la tumeur, qui accroît la sensibilité des adipocytes aux stimuli pro-lipolytiques (24). L'anorexie est un autre élément qui favorise la

perte de poids et en particulier de masse grasse mais elle ne semble pas suffire à expliquer les pertes de poids importantes observées dans les états cachectiques (13,22,95).

### **1.3.3 DER et paramètres de dénutrition**

#### ***1.3.3.1 DER et perte de poids***

Le BMI est un mauvais marqueur de dénutrition, il a donc été très peu étudié avec la DER. En théorie, la DER dépendant du poids et de la taille, plus le BMI est élevé, plus la DER devrait être élevée comme on le voit chez les obèses (101). Mais en pratique ça ne semble pas être le cas. Une étude menée sur 297 patients atteints de cancer (102) retrouvait que les patients ayant un BMI supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> avaient une DER significativement plus basse que les autres. Donc un BMI normal ou bas, chez les patients atteints de cancer, serait associé à un hypermétabolisme.

En effet, certaines études suggèrent que la perte de poids et la DER pourraient être liées. En 1980, une étude réalisée sur 65 patients atteints de cancers de primitifs divers retrouvait une corrélation significative entre la perte de poids et la DER ( $p < 0.05$ ) (103). Quatre ans plus tard, une étude sur de plus petits effectifs (35) étudiait 13 patients atteints de cancer et retrouvait la même corrélation ( $p = 0.006$ ). En 1991, une étude sur 30 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules mettait en évidence une DER plus élevée chez les patients ayant eu une perte de poids ( $p < 0.05$ ) (104), cette différence persiste en exprimant la DER par kilo de poids corporelle ou par kilo de masse corporelle. L'étude qui regroupait le plus de patients était celle de Bosaeus en 2001 (102), avec 297 patients ayant divers cancers primitifs. Les analyses ont montré que les patients ayant eu une perte de poids sévère avaient une DER exprimée par unité de masse corporelle plus élevée que les autres ; la DER mesurée ajustée sur la DER prédite par l'équation de Harris et Benedict ( $\text{DER mesurée} / \text{DER prédite}$ ) n'était pas différente entre les groupes ayant ou non une perte de poids. En 2007, l'étude de Ravasco et al. (60) estimait que la DER était déterminée à 4 % par la perte de poids. L'étude la plus récente sur le sujet date de 2013 (105) mais, là encore, n'a été réalisé que sur un petit effectif de 56 patients, tous de sexe masculin, atteints de cancer de l'œsophage. Ceux ayant une perte de poids avaient une DER mesurée et ajustée sur la prédite plus élevée que les patients gardant un poids stable ( $p < 0.005$ ).

Il existe quelques études qui ont conclu à des résultats contraires. La plus importante, publiée en 1983 (49) portait sur 200 patients dénutris et atteints de cancer : la DER était mesurée et les patients étaient classés en patients hypermétaboliques, normométaboliques ou hypométaboliques : l'hypermétabolisme n'était pas corrélé à la perte de poids mais les hypermétaboliques avaient un poids pré-morbide plus bas que les autres. En 2008, une petite étude sur 36 patients (106) ne retrouvait pas de différence en terme de DER mesurée rapportée à la DER calculée entre les patients ayant perdu du poids et ceux à poids stable.

Au total, toutes ces études ont été conduites, pour la plupart, sur de petites populations peu représentatives ou en exploitant la DER sans ajustement satisfaisant. L'étude la plus satisfaisante méthodologiquement serait celle de 1983 sur 200 patients (49) qui suggère que la DER n'est pas corrélée à la perte de poids, mais très peu d'études vont dans le même sens à ce jour.

### ***1.3.3.2 DER et albumine***

Il existe très peu de littérature sur la corrélation entre DER et albuminémie. Sur les trois études retrouvées, deux menées sur respectivement 65 (103) et 83 (29) patients atteints de cancer ne retrouvaient pas de corrélation entre DER et albuminémie. Une seule étude publiée en 1982, menée sur 200 patients (49), retrouvait un taux d'albumine significativement plus bas chez les patients hypermétaboliques.

### ***1.3.3.3 DER et inflammation***

En cancérologie, l'état inflammatoire semble être associé à une DER plus élevée d'après plusieurs études et selon plusieurs marqueurs. Une petite étude sur 21 patients chimio-naïfs atteints de cancer du pancréas (39) retrouvait que ceux dont la CRP était élevée (>10 mg/L) avaient une DER par unité de masse cellulaire plus élevée que ceux qui ne présentaient pas cet état inflammatoire : 85,5 kcal/kg/j contre 64,3 kcal/kg/j ( $p < 0,04$ ). Une autre étude sur 101 patients atteints de cancer colorectal (59) étudiait les cytokines pro-cachectiques telles que l'IL-6, l'IL-1, le TNF $\alpha$  et l'INF $\gamma$ . Un niveau élevé de ces cytokines dans le sang était associé à une DER plus élevée. Des analyses statistiques par un modèle linéaire ont permis aux auteurs de déterminer que des niveaux élevés de ces cytokines étaient des déterminants majeurs de l'augmentation de la DER. Un argument supplémentaire appuyant le rôle important de l'inflammation dans la DER en cancérologie est l'effet des anti-

inflammatoires ; en effet, l'administration d'ibuprofène réduit la DER dans les cancers du pancréas (107).

## *1.4 Hypothèses de recherche de la thèse*

Cette revue de la littérature nous montre que le rôle de la DER dans la survenue de la cachexie en cancérologie reste peu clair.

L'anorexie observée dans la cachexie cancéreuse peut jouer un rôle dans son installation mais ne suffit pas à l'expliquer. Certaines équipes ont étudié les apports caloriques dans la dénutrition mais presque aucune ne les a confrontés directement à la DER pour calculer un déficit énergétique qui permettrait de quantifier l'inadéquation des apports par rapport aux besoins. Or ce déséquilibre pourrait jouer un rôle dans la cachexie.

La DER est un paramètre objectif quantifiable au même titre que la perte de poids ou les marqueurs sanguins dont l'intérêt clinique n'a pas encore été démontré sur une grande cohorte de patients atteints de cancer.

Les hypothèses posées par ce travail de recherche sont que l'hypermétabolisme des patients atteints de cancer pourrait participer à la survenue et l'aggravation de la dénutrition jusqu'à la cachexie, et que cet hypermétabolisme engendrerait un déséquilibre énergétique qui, lui aussi, contribuerait à la dénutrition. L'objectif principal de ce travail est donc, sur une population de patients atteints de cancer, d'étudier les caractéristiques nutritionnelles des patients hypermétaboliques et de les comparer à celles des patients normométaboliques. Les patients hypométaboliques seront également étudiés en comparaison aux normométaboliques mais le rationnel scientifique soutenant le rôle de l'hypométabolisme dans la dénutrition étant faible, cette population ne sera étudiée qu'en tant qu'objectif secondaire. Le deuxième objectif secondaire s'intéressera à la notion de balance énergétique négative définie par la différence entre les apports caloriques journaliers et la DER. Il s'agit de comparer l'état nutritionnel des patients du groupe balance énergétique négative avec ceux du groupe balance énergétique positive.

# 2 Étude clinique

---

## 2.1 Patients et méthodes

L'étude a été conduite selon un schéma observationnel prospectif monocentrique. Les patients ont été recrutés à l'Hôpital Cochin entre juin 2012 et avril 2014. Les patients ont été inclus lors de leur venue en hôpital de jour ou en hospitalisation.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge supérieur à 18 ans,
- patients atteints d'une néoplasie prouvée par un prélèvement histologique ou répondant aux critères radiologiques de Barcelone pour les carcinomes hépatocellulaires. Les patients métastatiques étaient également inclus.

Les patients répondant aux critères suivants ont été exclus :

- patients ayant reçu une chimiothérapie dans les 30 jours précédents,
- impossibilité de réaliser une calorimétrie indirecte dans de bonnes conditions : claustrophobie, oxygénorequérance, racine du nez plate qui empêche l'étanchéité de l'appareil.

À l'hôpital Cochin, avant l'initiation d'un nouveau traitement anti-néoplasique, les patients bénéficient d'une évaluation globale de leur état social, psychologique et nutritionnel par des professionnels de santé. Dans le cadre de cette évaluation globale étaient recueillis en routine : la perte de poids en prenant comme poids de base le poids de forme, l'indice de masse corporelle (IMC), l'état général estimé par le Performance Status de l'OMS (PS), la CRP, l'albumine sérique, la préalbumine, le NRI, les apports caloriques journaliers. Lors de leur venue pour cette évaluation, dans le cadre de l'évaluation nutritionnelle, leur était proposée une participation à l'étude. Les patients devaient tous fournir un consentement oral colligé dans le dossier pour être éligible à l'étude.

Après consentement, une mesure de la DER par calorimétrie indirecte était réalisée au moyen d'un calorimètre Fitmate® avec un masque facial muni d'un capteur à oxygène qui mesurait le dioxygène entrant et sortant du patient lors de la respiration. À partir de l'équation de Weir, l'appareil calculait la DER. Les patients devaient être à jeun 12 heures avant la calorimétrie. Après une période de repos de 10 minutes en position semi-assise ou allongée, le patient était équipé du masque relié au calorimètre. Après vérification de l'absence de fuite dans le dispositif, le calorimètre était mis en marche. Les cinq premières minutes de calorimétrie n'étaient pas prises en compte dans la mesure en raison du temps d'adaptation du patient à la machine. La mesure durait 15 minutes sans compter les cinq premières minutes d'adaptation. À la fin de la calorimétrie, l'investigateur responsable de la mesure vérifiait sur le graphique du calorimètre qu'il n'existait pas de mesures extrêmes ou aberrantes lors des 15 minutes de mesure. Les valeurs extrêmes ou aberrantes visibles sur le graphique étaient exclues et le calcul de DER était réalisé par la machine sans prendre en compte ces mesures erronées. Le calorimètre était calibré avant chaque nouvelle calorimétrie.

Cette mesure donnait un chiffre brut de DER mesurée non ajustée. Dans cette étude, il a été choisi d'ajuster la mesure sur la DER calculée à partir de l'équation de Harris et Benedict.

Les patients étaient classés selon les standards de Boothby :

- les patients dont la DER mesurée était supérieure à 110 % de leur DER calculée étaient classés comme hypermétaboliques,
- ceux dont la DER mesurée se situait entre 90 % et 110 % de leur DER calculée comme normométaboliques,
- ceux dont la DER mesurée était inférieure à 90 % de leur DER calculée étaient classés comme hypométaboliques.

La balance énergétique a été calculée en soustrayant la DER mesurée aux apports caloriques journaliers. La balance énergétique négative était définie par une DER supérieure aux apports caloriques journaliers ; la balance énergétique positive était définie par une DER inférieure aux apports caloriques journaliers.

L'objectif principal de l'étude était de comparer les paramètres nutritionnels et énergétiques des patients hypermétaboliques et normométaboliques. Les objectifs secondaires étaient de comparer ces paramètres chez les patients ayant une balance énergétique négative versus positive et chez les patients hypométaboliques versus normométaboliques. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel libre « R » (108), les différentes variables ont été comparées entre les groupes par le test de Fisher pour les variables qualitatives, le test du Chi<sup>2</sup> pour l'étude de plus de 3 variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives.

## 2.2 Résultats

### 2.2.1 Caractéristiques de la population

Au total, 390 patients ont été inclus entre juin 2012 et avril 2014, 40% étaient des femmes, l'âge médian était de 66 ans (de 20 à 94 ans) (Tableau 2)

Les tumeurs primitives étaient essentiellement génito-urinaires (28%), digestives (21%), pulmonaires ou pleurales (18%), gynécologiques (15%), et dans de moindres proportions des sarcomes (11%) (Figure 7).

La maladie était métastatique dans la majorité des cas (67%), mais l'envahissement hépatique n'était pas fréquent (18%). Les patients étaient globalement en bon état général : les PS 0-1 représentaient 62% de la population. Les patients dénutris ne représentaient pas la majorité de la population : l'IMC moyen était de 24,85 mg/m<sup>2</sup> et les patients ayant un IMC < 18 kg/m<sup>2</sup> ne représentaient que 3% de la population. La perte de poids moyenne par rapport au poids de forme était de 4,82 kg ; 41% des patients avaient perdu plus de 5% du poids corporel et 19% plus de 10%. Sur le plan biologique, l'albuminémie moyenne était de 39,7 g/l et la préalbumine moyenne de 0,25 g/l. 15% des patients avaient une albuminémie < 35 g/l. Le calcul du NRI qui prend en compte l'albuminémie et la perte de poids révélait que 28% des patients avaient un risque de complications liées à la dénutrition modéré et 5% un risque sévère soit un total de 33% de patients à risque de complications. La plupart des patients ne présentaient pas d'état inflammatoire biologique : 43% avaient une CRP élevée (≥ 10 mg/ml), la CRP moyenne était de 23,6 mg/ml (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques clinico-biologiques de la population

Caractéristique	Unité		
Âge (années)		Médiane	66
		Min - Max	20 à 94
Sexe	n(%)	Femme	157 (40%)
		Homme	233 (60%)
Tumeur primitive	n(%)	Digestif	83 (21%)
		Gynécologique	57 (15%)
		Génito-urinaire	109 (28%)
		Poumon/plèvre	72 (18%)
		Sarcome	42 (11%)
		Autres	27 (7%)
Maladie métastatique	n(%)		263 (67%)
Envahissement hépatique	n(%)		70 (18%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Moyenne (ET)		24,85 (4,53)
	n (%)		
		<18	12(3%)
		18-25	208(53%)
		>25	170(44%)
Perte de poids (%)	Moyenne (ET)		4,82 (6,60)
	n (%)		
		Perte de poids >5%	159 (41%)
		Perte de poids >10%	76 (19%)
Albumine (g/l)	Moyenne (ET)		39,7 (5)
	n (%)		
		Albumine <35	57 (15%)
Tranthyréline (g/l)	Moyenne (ET)		0,25 (0,09)
CRP mg/l	Moyenne (ET)		23,6 (40,4)
	n (%)		
		CRP ≥ 10	167 (43%)
PS	n (%)	0	64 (16%)
		1	180 (46%)
		2	104 (27%)
		3	39 (10%)
NRI	Moyenne (ET)		100,0 (8,6)
	n (%)		
		<83,5	20 (5%)
		83,5-97,5	108 (28%)
		>97,5	258 (66%)

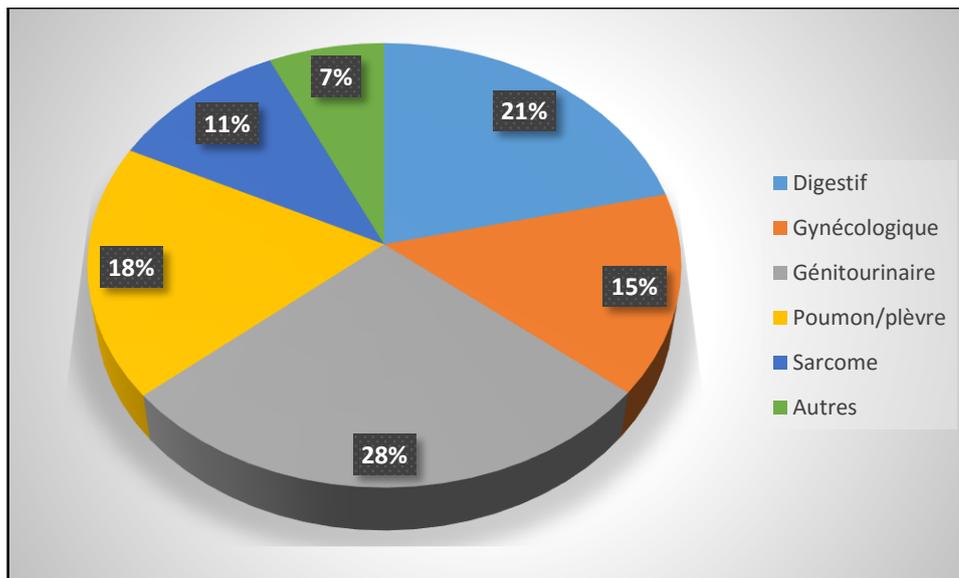


Figure 7. Répartition des tumeurs primitives dans la population

Sur le plan énergétique, la DER mesurée était plus élevée que la calculée : en moyenne 1547,2 kcal/j contre 1436,4 kcal/j ( $p < 0.001$ ). La moyenne des DER mesurées exprimée en pourcentage des DER calculée était de 107,9% ; la DER mesurée est en effet supérieure à la calculée sans toutefois dépasser les 110%. Les apports énergétiques journaliers (1668,3 kcal/j) étaient significativement plus élevés que la DER mesurée (547,2 kcal/j). La balance énergétique calculée était en moyenne de 129,7 kcal/j : les patients étaient donc majoritairement en balance énergétique positive (65% des cas). Cent trente-cinq patients (35%) avaient une balance énergétique négative. Les patients hypermétaboliques représentaient la majorité de la population soit 49% des patients, 30% des patients étaient normométaboliques et 21% hypométaboliques (Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques énergétiques de la population

Caractéristiques	Unité	
DER mesurée (kcal/d)	Moyenne (ET)	1547,2 (421,1)
	n (%)	
	Normometaboliques	118 (30%)
	Hypermetaboliques	192 (49%)
	Hypometabolique	80 (21%)
DER calculée (kcal/j)	Moyenne (ET)	1436,4 (239,6)
DER mesurée exprimée en pourcentage de la DER calculée (%)	Moyenne (ET)	107,9 (24,4)
Apports caloriques journaliers (kcal/j)	Moyenne (ET)	1668,3 (491,4)
Balance énergétique	Moyenne (ET)	129,7 (570,8)
Balance énergétique négative	n(%)	135 (35%)

## 2.2.2 Influence du type tumoral sur le métabolisme énergétique

On remarquait que pour chaque type de cancer il y avait toujours moins de 50% des patients qui présentent un métabolisme normal. Le type tumoral qui comportait la plus grande proportion de normométaboliques (39,4%) était l'ensemble des cancers génito-urinaires. Le groupe des cancers pleuro-pulmonaires était celui où l'on retrouvait la plus petite proportion de patients normométaboliques (16,7%). Globalement, les patients atteints de cancer étaient plus hypermétaboliques qu'hypométaboliques. La plus grande proportion d'hypométaboliques était retrouvée dans les sarcomes (28,6%) et la plus petite, dans les cancers digestifs (13,3%). A contrario tous les cancers avaient une proportion élevée de patients hypermétaboliques, supérieure à 40% ; et plus de 50% pour les cancers digestifs, pleuro-pulmonaire et les sarcomes. Le groupe des tumeurs pleuro-pulmonaire était celui qui comportait la plus grande proportion de patients hypermétaboliques (62,5%), et les cancers gynécologiques celui qui comportait la plus petite proportion (40,4%). La différence de répartition des classes métaboliques entre les différents primitifs tumoraux était statistiquement significative ( $p = 0,033$ ) (Figure 8).

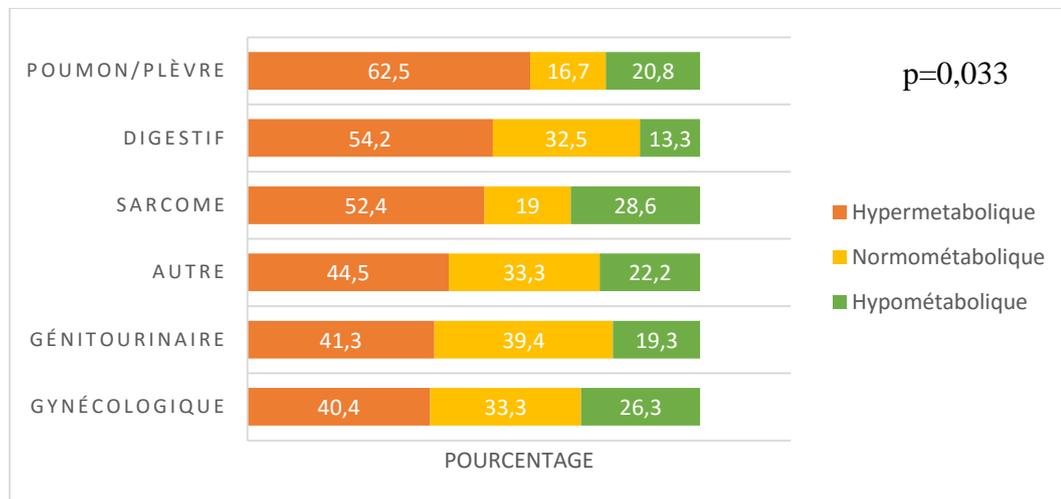


Figure 8. Métabolisme énergétique selon le primitif

Le métabolisme énergétique ne semblait pas significativement influencé par la présence de métastases ( $p = 0,927$ ) ni par l'atteinte hépatique ( $p = 0,793$ ), (Figure 9).

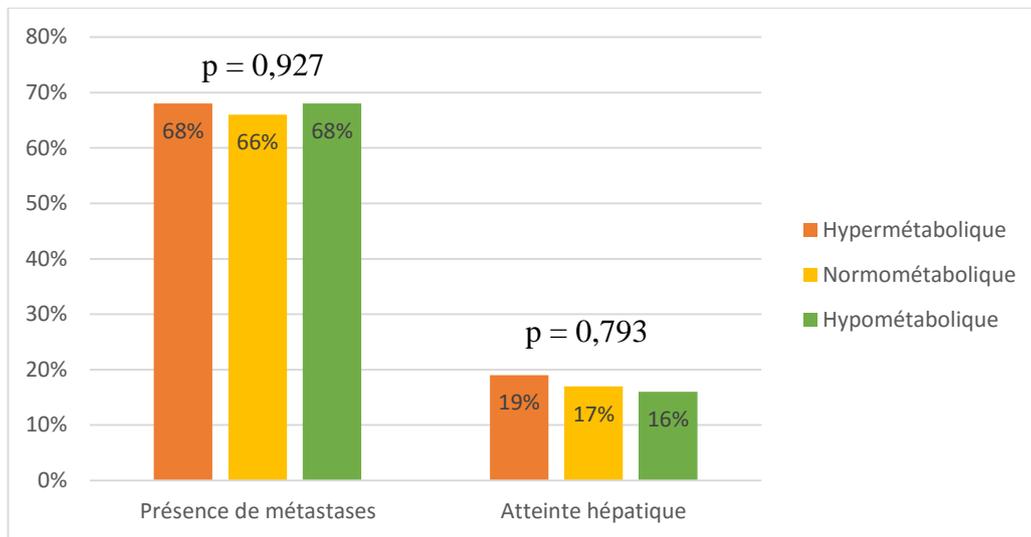


Figure 9. Métabolisme énergétique selon l'extension de la maladie et l'atteinte hépatique

### 2.2.3 Comparaison des hypermétaboliques et normométaboliques

L'objectif principal de l'étude était de comparer les patients normométaboliques aux hypermétaboliques pour vérifier notre hypothèse de recherche selon laquelle l'hypermétabolisme serait associé à la dénutrition. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.

En termes de mesures anthropométriques les patients hypermétaboliques avaient un IMC légèrement plus bas que les normométaboliques, la différence était statistiquement significative (0,043) mais non cliniquement pertinente : 24,25 versus 25,34 kg/m<sup>2</sup>. En effet la proportion de patients ayant un IMC inférieur à 18 kg/m<sup>2</sup> entre les deux groupes n'était pas significativement différente (4% chez les hypermétaboliques et 1% chez les normométaboliques ; p = 0,162). En revanche, les différences de perte de poids par rapport au poids de forme étaient significativement différentes entre les deux groupes. En pourcentage de perte de poids, les patients hypermétaboliques avaient perdu en moyenne 5,90% de leur poids de forme et les normométaboliques seulement 3,94% (p = 0,02). La différence était encore plus marquée lorsqu'on prenait en compte les patients qui avaient perdu du poids versus ceux qui n'en avait pas perdu : les patients ayant eu une perte de poids par rapport à leur poids de forme représentaient 67% des hypermétaboliques et 50% des normométaboliques : OR=4 IC 95% [1,27 - 14,29], p = 0,014. Une différence aussi marquée

était retrouvée pour les patients qui avaient perdu plus de 5% de leur poids de forme : ils représentaient 48% des hypermétaboliques contre seulement 34% des normométaboliques : OR=1,83 IC 95% [1,11 - 3,04], p = 0.013. Cette différence existait toujours quand on considérait les pertes de poids supérieures à 10% du poids de forme mais n'était plus statistiquement significative : 23% des hypermétaboliques et 20% des normométaboliques : OR= 1,16 IC95% [0,64 - 2,14], p = 0,672. L'hypermétabolisme était donc significativement associé à une perte de poids chez les patients atteints de cancer.

Tableau 4. Comparaison paramètres nutritionnels entre hypermétaboliques et normométaboliques

	Normométabolique	Hypermétabolique			
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	p		
Apports énergétiques (kcal/j)	1651,7 (533,8)	1709,5 (482,4)	0,375		
Balance énergétique (kcal/j)	214,8 (511,5)	-111,6 (524,0)	<b>&lt;0,001</b>		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,34 (4,86)	24,25 (4,13)	<b>0,043</b>		
Perte de poids (%)	3,94 (7,51)	5,90 (6,52)	<b>0,02</b>		
NRI	101,07 (7,71)	98,46 (8,77)	<b>0,007</b>		
Albumine (g/l)	40,13 (4,31)	39,01 (5,16)	<b>0,042</b>		
Transthyréline (g/l)	0,26 (0,09)	0,24 (0,09)	0,056		
CRP (mg/l)	18,06 (34,42)	26,91 (38,72)	<b>0,038</b>		
α1-glycoprotéine (g/l)	1,24 (0,56)	1,42 (0,66)	<b>0,03</b>		
	Nb (%)	Nb (%)	OR	IC 95%	p
Balance énergétique négative	38 (32%)	87 (45%)	1,74	[1,05 - 2,91]	<b>0,024</b>
IMC <18 kg/m <sup>2</sup>	1 (1%)	7 (4%)	4,41	[0,56 - 201,02]	0,162
Présence de perte de poids	59 (50%)	128 (67%)	4	[1,27 - 14,29]	<b>0,014</b>
Perte de poids >5%	40 (34%)	93 (48%)	1,83	[1,11 - 3,04]	<b>0,013</b>
Perte de poids >10%	24 (20%)	44 (23%)	1,16	[0,64 - 2,14]	0,672
NRI ≤97,5	32 (27%)	76 (40%)	1,75	[1,03 - 2,99]	<b>0,036</b>
Albumine <35 g/l	14 (12%)	35 (18%)	1,65	[0,82 - 3,49]	0,152
Transthyréline <0,2 g/l	26 (22%)	55 (29%)	1,57	[0,89 - 2,81]	0,111
CRP ≥10 mg/l	39 (33%)	99 (52%)	2,2	[1,33 - 3,66]	<b>0,001</b>
α1-glycoprotéine > 1,2 g/l	31 (26%)	71 (37%)	1,79	[1,00 - 3,25]	<b>0,04</b>
PS ≥ 2	34 (29%)	77 (40%)	1,7	[1,01 - 2,88]	<b>0,038</b>

Sur le plan des marqueurs biologiques de dénutrition, les résultats sont moins marqués. Le taux d'albumine était significativement plus bas chez les patients hypermétaboliques que

chez les normométaboliques mais non cliniquement pertinent : 39,01 g/l versus 40,13 g/l ( $p = 0,042$ ). Il n'existait pas de différence significative entre les hypermétaboliques et normométaboliques en termes de nombre de patients ayant une albumine  $<35$  g/l : OR= 1,65 IC 95% [0,82 - 3,49],  $p = 0,152$ . La différence entre les groupes concernant les taux de transthyrétine n'était pas significative en valeur absolue ( $p=0,056$ ) ni lorsqu'on considérait les patients qui avaient un taux anormal de transthyrétine soit inférieur à 0,2 g/l OR=1,57 IC95% [0,89 - 2,81], ( $p = 0,111$ ). Concernant le NRI il était significativement plus bas en valeur absolue dans le groupe hypermétabolique : 98,46 contre 101,07 dans le groupe normométabolique,  $p = 0,007$ . Cette différence persistait si on s'intéressait aux patients qui avaient un NRI  $\leq 97,5$  : ils étaient 40% dans le groupe hypermétabolique et 27% chez les normométaboliques, OR= 1,75 IC95% [1,03 - 2,99],  $p = 0,036$ .

L'un des critères secondaires étudiés était l'état inflammatoire mesuré dans cette étude par les taux de CRP et de  $\alpha 1$ -glycoprotéine. Que l'on considère la valeur absolue de ces protéines ou bien leurs valeurs anormalement hautes, la différence restait significative en faveur d'un état inflammatoire plus important et plus fréquent chez les hypermétaboliques comparés aux normométaboliques. Le taux de CRP était, en valeur absolue, significativement plus élevé chez les hypermétaboliques comparés aux normométaboliques : 26,91 contre 18,06 mg/l ( $p = 0,038$ ) même si la différence n'était pas très pertinente cliniquement. Les patients dont la CRP était supérieure ou égale à 10 mg/ml représentaient 52% des hypermétaboliques contre 33% des normométaboliques, OR= 2,2 IC95% [1,33 - 3,66],  $p=0,001$ . L' $\alpha 1$ -glycoprotéine était également plus élevée en valeur absolue chez les hypermétaboliques.

Nous avons également étudié le lien entre altération du Performance Status et hypermétabolisme. Les analyses retrouvent que 40% des hypermétaboliques ont un Performance Status  $\geq 2$  contre seulement 29% chez les normométaboliques: OR= 1,7 IC95% [1,01 - 2,88],  $p= 0,038$ .

Enfin, se posait la question de savoir si la dénutrition était causée essentiellement par l'hypermétabolisme ou bien par un déficit en apport énergétique comme le suggèrent certaines données de la littérature. La comparaison des apports énergétiques entre les groupes hypermétabolique et normométabolique ne retrouvait pas de différence significative : 1709,5 kcal/j dans le groupe hypermétabolique et 1651,7 kcal/j dans le groupe

normométabolique ( $p = 0,375$ ). La balance énergétique était significativement plus profonde chez les hypermétaboliques que chez les normométaboliques :  $-111,6$  kcal/j contre  $214,8$  kcal/j ( $p < 0,001$ ) alors que les apports alimentaires journaliers ne différaient pas entre ces deux groupes. L'hypermétabolisme contribuerait donc à installer un déséquilibre énergétique indépendamment des apports alimentaires en créant une balance énergétique négative. Soulignons que nous avons utilisé pour calculer ce déficit la DER et non la dépense énergétique totale : le déficit énergétique reste donc sous-estimé. Les patients hypermétaboliques avaient une balance énergétique négative dans 45% des cas et les normométaboliques dans 32% des cas : OR= 1,74 IC95% [1,05 - 2,91],  $p = 0,024$ .

#### **2.2.4 Comparaison balance énergétique positive versus balance énergétique négative**

L'un des objectifs secondaires de l'étude était de comparer les patients ayant une balance énergétique positive avec ceux ayant une balance énergétique négative pour différents paramètres de dénutrition et d'inflammation. Les résultats sont présentés dans le Tableau 5.

Premièrement, sur le plan de la maladie, il ne semblait pas y avoir de lien évident entre l'extension de la maladie et la balance énergétique : 71% des patients ayant une balance énergétique négative étaient métastatiques et 65% de ceux ayant une balance énergétique positive : OR= 1,3 IC 95% [0,81 - 2,10],  $p = 0,307$ .

La DER était plus élevée dans le groupe balance énergétique négative : 1731 contre 1450 kcal/j en valeur absolue ( $p < 0,001$ ) et exprimée en pourcentage de la valeur calculée par l'équation de Harris et Benedict 118,6% pour le groupe balance énergétique négative contre 102,2% ( $p < 0,001$ ). Il y avait significativement plus de patients hypermétaboliques (64,4% contre 41,2%) et moins d'hypométaboliques (7,4% contre 27,4%) dans le groupe balance énergétique négative que dans le groupe balance énergétique positive ( $p < 0,001$ ). (Figure 10).

La perte de poids était significativement plus marquée dans le groupe à balance énergétique négative quel que soit le seuil choisi. En considérant la présence d'une perte de poids par rapport au poids de forme quelle qu'en soit l'importance : 69% des patients à balance énergétique négative avaient perdu du poids par rapport à leur poids de forme contre 55% dans le groupe à balance énergétique positive, OR = 1,78 IC 95% [1,12 - 2,85],  $p =$

0,012. Dans le groupe balance énergétique négative 53% des patients avaient perdu plus de 5% de leur poids de forme contre 34% dans le groupe balance énergétique positive, OR = 2,2 IC 95% [1,12 - 2,85], p < 0,001. De même 30% des patients ayant une balance négative avaient perdu plus de 10% de leur poids de forme versus 14% chez les balances positives, OR = 2,55 IC 95% [1,49 - 4,41], p < 0,001. Une balance énergétique négative était donc fortement et significativement associée à une perte de poids.

*Tableau 5. Comparaison des paramètres nutritionnels selon la balance énergétique*

	<b>Balance Négative</b>	<b>Balance Positive</b>			
	<b>moyenne (ET)</b>	<b>moyenne (ET)</b>	<b>p</b>		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 (4,5)	24,7 (4,5)	0,328		
Perte de poids (%)	6,6 (7,5)	3,8 (5,8)	<b>&lt;0,001</b>		
NRI	98,1 (9,4)	101,1 (8,0)	<b>0,002</b>		
Albumine (g/l)	39 (5,5)	40 (4,6)	<b>0,03</b>		
Transthyréline (g/l)	0,24 (0,09)	0,26 (0,1)	<b>0,006</b>		
CRP (mg/l)	30,9 (46,3)	19,7 (36,4)	<b>0,016</b>		
DER (kcal/j)	1731 (398)	1450 (400)	<b>&lt;0,001</b>		
Pourcentage DER calculée (%)	118,6 (22,7)	102,2 (23,4)	<b>&lt;0,001</b>		
	<b>Nb (%)</b>	<b>Nb (%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Métastases	96 (71%)	167 (65%)	1,3	[0,81 - 2,10]	0,307
IMC < 18 kg/m <sup>2</sup>	4 (3%)	8 (3%)	0,94	[0,20 - 3,60]	1
Perte de poids	92 (69%)	140 (55%)	1,78	[1,12 - 2,85]	<b>0,012</b>
Perte de poids > 5%	72 (53%)	87 (34%)	2,2	[1,41 - 3,45]	<b>&lt;0,001</b>
Perte de poids > 10%	40 (30%)	36 (14%)	2,55	[1,49 - 4,41]	<b>&lt;0,001</b>
NRI < 97.5	57 (43%)	71 (28%)	1,88	[1,19 - 2,99]	<b>0,006</b>
Albumine < 35 g/l	27 (20%)	30 (12%)	1,86	[1,01 - 3,41]	<b>0,035</b>
Transthyréline < 0,2 g/l	39 (30%)	56 (40%)	1,41	[0,85 - 2,35]	0,17
CRP ≥ 10 mg/l	69 (51%)	98 (38%)	1,65	[1,06 - 2,58]	<b>0,024</b>
PS ≥ 2	62 (47%)	81 (32%)	1,86	[1,18 - 2,93]	<b>0,005</b>

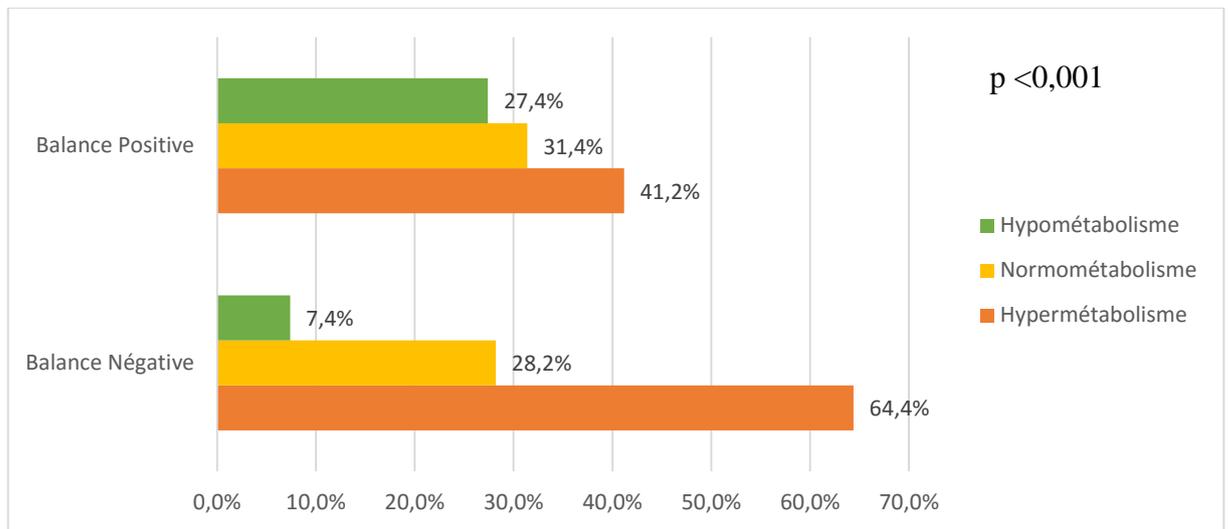


Figure 10. Répartition des différentes classes métaboliques selon la balance énergétique

Les marqueurs nutritionnels biologiques semblaient plus bas dans le groupe à balance énergétique négative. En effet l'albuminémie était significativement plus basse dans le groupe balance énergétique négative (39 g/l) que dans le groupe balance énergétique positive (40 g/l)  $p = 0,03$  mais la différence n'est pas cliniquement pertinente. Nous avons donc comparé les groupes en prenant en compte les patients qui avaient une albumine  $< 35$  g/l : ils étaient 20% dans le groupe balance énergétique négative et 12% dans le groupe balance énergétique positive, la différence était significative  $OR = 1,86$  IC 95% [1,01 - 3,41],  $p = 0,035$ . La transthyréline était significativement plus basse dans le groupe balance énergétique négative : 0,24 versus 0,26 g/l,  $p = 0,006$  sans que cette différence soit cliniquement pertinente. En comparant les groupes pour une transthyréline  $< 0,2$  g/l on retrouvait 30% de patients ayant une transthyréline basse dans le groupe balance énergétique négative et 40% dans le groupe balance énergétique positive mais la différence n'était pas statistiquement significative :  $OR = 1,41$  IC 95% [0,85 - 2,35],  $p = 0,17$ . Le NRI était significativement plus bas dans le groupe balance énergétique négative : 98,1 contre 101,1,  $p = 0,002$  et la proportion de patients ayant un risque sévère ou modéré de complications liées à la dénutrition tel que défini par un  $NRI < 97,5$  était de 43% dans le groupe balance énergétique négative contre 28% dans le groupe balance énergétique positive,  $OR = 1,88$  IC 95% [1,19 - 2,99],  $p = 0,006$ .

Sur le plan de l'inflammation, la CRP était significativement plus élevée dans le groupe balance énergétique négative que dans le groupe balance énergétique positive. Cela était vrai que ce soit avec la CRP en variable continue (30,9 versus 19,7 mg/l,  $p = 0,016$ ) ou en considérant la proportion de patients ayant une CRP  $\geq 10$  mg/l (51% contre 38%, OR = 1,65 IC 95% [1,06 - 2,58],  $p = 0,024$ ).

L'état général des patients était également significativement plus altéré dans le groupe à balance énergétique négative : 47% des patients avaient un PS  $\geq 2$  contre 32% dans le groupe à balance énergétique positive, OR = 1,86 IC 95% [1,18 - 2,93],  $p = 0,005$ .

### **2.2.5 Comparaison des patients hypométaboliques et normométaboliques**

L'un des objectifs secondaires était de comparer les patients hypométaboliques et les normométaboliques pour les paramètres nutritionnels. Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

En termes de balance énergétique, les apports énergétiques journaliers ne diffèrent pas entre les hypométaboliques et les normométaboliques ( $p=0,662$ ). En moyenne les deux groupes sont en balance énergétique positive, mais l'excédent énergétique est significativement plus important chez les hypométaboliques que chez les normométaboliques que ce soit en quantitatif : respectivement 554,5 kcal/j contre 214,8 kcal/j,  $p < 0,001$  ou en considérant le pourcentage de balance énergétique négative : respectivement 12% versus 32%, OR = 0,30, IC 95% [0,12 - 0,67],  $p = 0,001$ .

L'IMC ne différait pas entre les deux groupes ( $p = 0,437$ ), ni la proportion de patients ayant un IMC  $< 18$  kg/m<sup>2</sup> : 5% chez les hypométaboliques, 1% chez les normométaboliques, OR = 6,1 IC 95% [0,60 - 305,30],  $p = 0,160$ . Il en était de même pour la perte de poids qu'elle soit exprimée en tant que variable continue : 3,55% chez les hypométaboliques et 3,95% chez les normométaboliques ( $p=0,975$ ) ; ou en classe ( $p=0,160$ ). Il n'existait pas de différence entre les hypométaboliques et les normométaboliques en termes de proportion de perte de poids existante respectivement 53% et 50%, OR = 1,05 IC 95% [0,57 - 1,93]  $p = 0,886$  ; de perte de poids supérieure à 5% respectivement 32% et 34%, OR = 0,94 IC 95% [0,49 - 1,79],  $p = 0,879$  ; ou de perte de poids supérieure à 10% respectivement 10% et 20% OR = 0,44 IC 95% [0,16 - 1,08],  $p = 0,651$ .

Tableau 6. Comparaison des paramètres nutritionnels entre hypométaboliques et normométaboliques

	Normométaboliques	Hypométaboliques			
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	p		
Apports énergétiques (kcal/j)	1651,7 (533,8)	1598,7 (443,3)	0,662		
Balance énergétique (kcal/j)	214,8 (511,5)	554,5 (466,3)	<b>&lt;0,001</b>		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,34 (4,86)	25,6 (5,8)	0,437		
Perte de poids (%)	3,94 (7,51)	3,55 (4,82)	0,975		
NRI	101,07 (7,71)	102,33 (8,97)	0,812		
Albumine (g/l)	40,13 (4,31)	40,89 (5,19)	0,112		
Transthyréline (g/l)	0,26 (0,09)	0,28 (0,1)	0,187		
CRP (mg/l)	18,06 (34,42)	23,96 (50,88)	0,991		
α1-glycoprotéine	1,24 (0,56)	1,22 (0,46)	0,743		
	Nb (%)	Nb (%)	OR	IC 95%	p
Balance énergétique négative	38 (32%)	10 (12%)	0,30	[0,12 - 0,67]	<b>0,001</b>
IMC <18 kg/m <sup>2</sup>	1 (1%)	4 (5%)	6,10	[0,60 - 305,30]	0,160
Présence de perte de poids	59 (50%)	42 (53%)	1,05	[0,57 - 1,93]	0,886
Perte de poids >5%	40 (34%)	26 (32%)	0,94	[0,49 - 1,79]	0,879
Perte de poids >10%	24 (20%)	8 (10%)	0,44	[0,16 - 1,08]	0,075
NRI ≤97,5	32 (27%)	20 (25%)	0,88	[0,43 - 1,75]	0,743
Albumine <35 g/l	14 (12%)	8 (10%)	0,82	[0,28 - 2,22]	0,819
Transthyréline <0,2 g/l	26 (22%)	14 (18%)	0,83	[0,37 - 1,80]	0,716
CRP ≥10 mg/l	39 (33%)	51 (64%)	1,15	[0,61 - 2,18]	0,651
α1-glycoprotéine > 1,2 g/l	31 (26%)	37 (46%)	1,20	[0,58 - 2,47]	0,611
PS ≥ 2	34 (29%)	32 (40%)	1,64	[0,86 - 3,13]	0,125

Les taux d'albumine (p = 0,112) et de transthyréline (p = 0,187) ne variaient pas significativement entre les groupes hypométabolique et normométabolique. De même la proportion de patients ayant une albumine <35 g/l était de 10% chez les hypométaboliques et 12% chez les normométaboliques, la différence n'était pas significative : p = 0,819. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes en termes de proportion de patients ayant une transthyréline <0,2 g/l : 18% chez les hypométaboliques, 22% chez les normométaboliques, p = 0,716. La valeur absolue du NRI ne différait pas entre les deux

groupes : 102,33 chez les hypométaboliques et 101,07 chez les normométaboliques,  $p = 0,812$  ; 25% des hypométaboliques présentaient un risque sévère ou modéré de complications liées à la dénutrition tel que défini par un NRI  $<97,5$  et 27% des normométaboliques,  $p = 0,743$ .

Les paramètres biologiques d'inflammation systémique ne différaient pas non plus entre les deux groupes. La CRP était en moyenne de 23,96 mg/L chez les hypométaboliques et 18,06 mg/L chez les normométaboliques,  $p = 0,991$  ; 64% des patients avaient une CRP  $\geq 10$  mg/ml chez les hypométaboliques et 33% chez les normométaboliques,  $p = 0,651$ . De même l'  $\alpha 1$ -glycoprotéine était en moyenne de 1,22 g/L chez les hypométaboliques et 1,24 g/L chez les normométaboliques,  $p = 0,743$ . Elle était anormalement élevée ( $>0,2$  g/l) chez 18% des hypométaboliques et 22% des normométaboliques  $p = 0,716$ .

Concernant l'altération de l'état général définie par un PS  $\geq 2$  elle était présente chez 40% des hypométaboliques et 29% des normométaboliques mais la différence n'était pas statistiquement significative :  $p=0,125$ .

# 3 Discussion

---

L'hypothèse principale de ce travail est donc vérifiée : l'hypermétabolisme et la balance énergétique négative, chez les patients atteints de cancer, sont significativement associés à la perte de poids, l'hypoalbuminémie, un risque de complications liées à la dénutrition et à l'altération de l'état général. L'hypermétabolisme et la balance énergétique négative sont significativement associés à un état inflammatoire systémique. L'hypermétabolisme est associé à une balance énergétique négative. L'hypométabolisme n'est pas significativement associé à la dénutrition ; il est significativement associé à une balance énergétique positive.

## *3.1 Confrontation aux données de la littérature et lecture critique des résultats*

### **3.1.1 La DER**

La comparaison de nos résultats aux données de la littérature montre que les valeurs absolues de DER retrouvées dans notre étude concordent avec celles mesurées dans différentes études cliniques depuis 1975 (31,33,34,37,38,40–43,47,49,51,58,63,102,106,107,109). La médiane des DER moyennes des études recensées était de 1540 kcal/j, interquartile [1461,5 – 1618,5]. L'ensemble des DER moyennes mesurées dans les différentes études de la littérature et la DER moyenne de notre étude sont illustrés dans la Figure 11.

D'autres études ont ajusté la DER mesurée sur la DER prédite par l'équation de Harris et Benedict et discerné hypermétaboliques, hypométaboliques et normométaboliques selon les standards de Boothby. Nos données diffèrent des leurs probablement en raison de la différence des primitifs recrutés. Une discordance est à noter : l'étude de Cao et al. (43) publiée en 2010 avait un recrutement de tumeurs primitives similaire au nôtre chez 714 patients et pourtant elle retrouve 25% d'hypermétaboliques alors que nous en retrouvons 49%. Cela peut s'expliquer par le fait que les auteurs avaient utilisé pour ajuster leur DER

mesurée l'équation originale de Harris et Benedict publiée en 1918 (110) et non celle révisée par Roza et al. en 1984 (44) que nous avons utilisé ici.

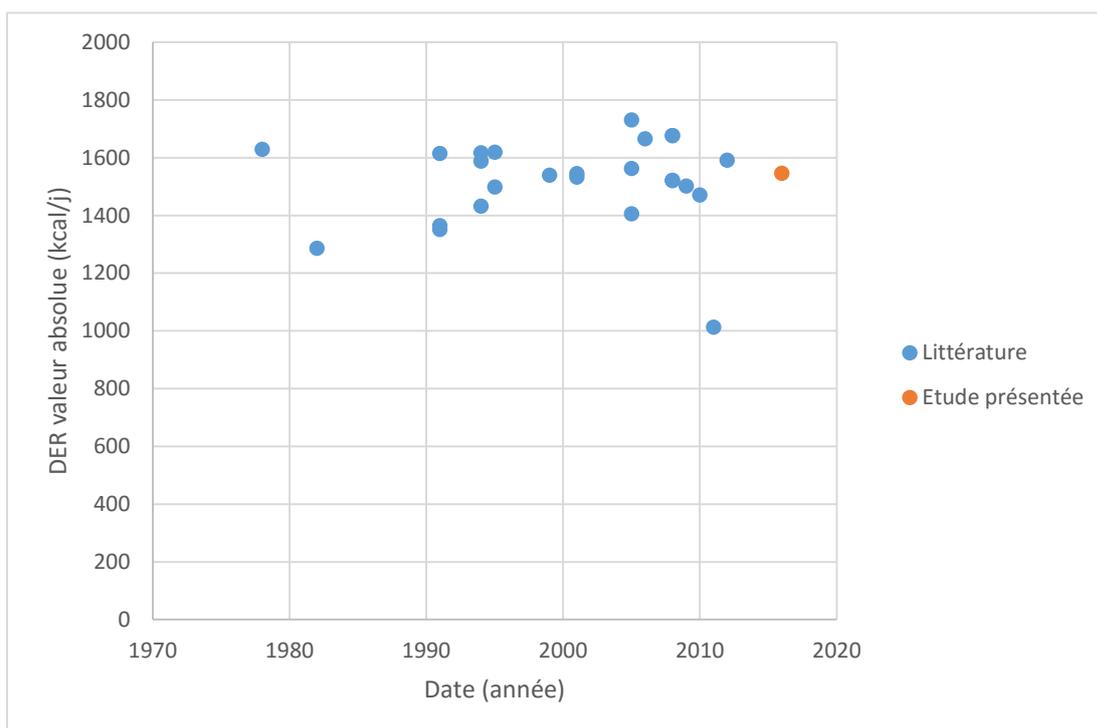


Figure 11. Comparaison à la DER mesurée dans la littérature

Concernant la proportion d'hypométaboliques, peu d'études l'avaient étudiée mais les mesures différaient de notre étude. L'étude de Bosaeus, en 2001 (102) sur les cancers digestifs ne retrouvait qu'1,4% d'hypométaboliques ce qui est très différent des résultats de notre étude où, au sein des cancers digestifs on compte 13,3% d'hypométaboliques. L'étude de Cao et al. (43), sur une population de cancers pulmonaires et digestifs, retrouvait 9,8% d'hypométaboliques alors que dans notre cohorte les cancers pulmonaires et digestifs comportent respectivement 20,8% et 13,3% d'hypométaboliques. Knox et al. (49) sur une population associant cancer digestifs, génito-urinaires et gynécologiques retrouvait 33% d'hypométaboliques ce qui, cette fois, est cohérent avec notre étude qui retrouve 21% d'hypométabolique. La proportion est sans doute plus élevée dans l'étude de Knox car elle comporte une grande proportion de cancers gynécologiques qui ont tendance d'après notre étude à être peu hypermétaboliques (40,4%) et davantage hypométaboliques (26,3%). En

comparaison à la littérature, il est possible que notre étude surestime la proportion d'hypométaboliques.

Concernant la moyenne de la DER exprimée en pourcentage de Harris et Benedict seules deux autres études l'on publiées : une recrutant des carcinomes hépatocellulaires en moyenne 101% (38) de la théorique et une sur des cancers ORL en moyenne 98% (63) de la calculée, notre étude retrouvait une moyenne similaire, légèrement plus élevée à 108%.

### **3.1.2 Le primitif**

La tumeur primitive semble être un déterminant important de l'hypermétabolisme. En effet les variations entre nos mesures et celles retrouvées dans la littérature en termes d'hypermétabolisme peuvent être expliquées en partie par les différences de recrutement. Trois études retrouvaient une proportion d'hypermétaboliques nettement inférieure à la nôtre : celle de Cao et al. (43) dont les raisons de divergence ont été expliquées plus haut et Knox et al. (49) qui retrouvaient sur 200 patients 26% d'hypermétabolique contre 49% dans notre étude. Mais leur recrutement comprenait essentiellement des tumeurs gastrointestinales, urologiques et gynécologiques. Or notre étude montre que les cancers génito-urinaires et gynécologiques sont ceux qui comportent la plus faible proportion de patients hypermétaboliques. L'étude de Dempsey et al. (62) réalisée sur 173 patients atteints de tumeurs digestives ne retrouvait que 22% d'hypermétaboliques et concluait qu'au sein des tumeurs digestives la variation du métabolisme pouvait être expliquée par l'histologie : les cancers du pancréas et hépatobiliaires seraient hypométaboliques, les estomacs hypermétaboliques et les œsophages et les colons normométaboliques. Mais ces données sont en contradiction avec d'autres éléments de la littérature en particulier pour le pancréas dont le métabolisme est mesuré entre 24 (111) et 73 (39) kcal/kg/j ce qui est dans la fourchette haute de la DER.

Les études de Fredrix (104) et Bosaeus (102) retrouvaient respectivement 50% et 48.5% d'hypermétaboliques avec un recrutement de respectivement 30 et 297 patients atteints de tumeurs essentiellement digestives et pulmonaires ces résultats sont similaires aux nôtres. En dernier lieu, l'étude de Staal (107) retrouvait 77% d'hypermétaboliques dans une population de 87 cancers du poumon dénutris ; les primitifs pulmonaires sont les tumeurs parmi lesquelles l'hypermétabolisme est le plus fréquent. Le primitif et la prévalence élevée

de la dénutrition dans cette population expliquent la surreprésentation des hypermétaboliques en comparaison à notre étude.

Del Fabbro et al. (100) ont publié en 2011 une étude sur 151 patients plus dénutris que notre population : perte de poids moyenne de 9%, 35% avec une albuminémie <35 g/L. Les primitifs les plus représentés étaient les cancers pulmonaires, digestifs et génito-urinaires. Ils retrouvaient un hypermétabolisme dans 42% des cas contre 49% des cas dans notre étude alors qu'on se serait attendu à une proportion plus élevée au vue de la plus grande prévalence de la dénutrition. La différence peut s'expliquer par l'effectif moins important que dans notre étude ou celle de Bosaeus et al. (102) qui rend les statistiques moins précises.

Au vue des données de notre étude qui présente l'une des plus larges cohortes jamais étudiée et des données de la littérature, on peut définir des profils métaboliques selon le primitif. Toutes les données de la littérature sont en adéquation avec nos résultats pour affirmer que les cancers du poumon sont en majorité hypermétaboliques (57,58,61,109,112). Les cancers digestifs viennent après les cancers du poumon en termes d'hypermétabolisme mais avec une certaine hétérogénéité en leur sein : les cancers du pancréas (39,43,95,111,113) et les cancers gastriques (43,62) seraient plus hypermétaboliques. Les cancers coliques et gastriques sont moins hypermétaboliques que les poumons (22,57,61,95). Peu de données sont disponibles concernant les cancers gynécologiques et génito-urinaires qui semblent être plutôt hypométaboliques (49,114).

### **3.1.3 L'extension de la maladie**

Les résultats de notre étude ne retrouvent pas de corrélation entre l'hypermétabolisme et l'atteinte métastatique, ce qui est en contradiction avec les données de la littérature existante (35,43,55). Pourquoi une telle différence ? L'étude de Cao (43), conduite en 2010 sur 714 patients a une puissance suffisante pour pouvoir tirer des conclusions justes. Mais la population est différente de la nôtre. En particulier, cette étude regroupait des patients atteints de cancer digestifs et pulmonaires connus pour être hypermétaboliques et aucun cancer génito-urinaire ou gynécologique, hypométaboliques. Notre recrutement de patients atteints de cancer génito-urinaires et gynécologiques a donc pu augmenter l'effectif de patients métastatiques hypométaboliques faisant disparaître la différence qui était observée dans l'étude de Cao et al. La proportion de patients métastatiques dans cette étude était bien inférieure à la nôtre : 26% contre 67%. A noter également que cette étude définissait les

classes métaboliques en se basant sur une version plus ancienne de l'équation de Harris et Benedict. En dernier lieu, l'étude de Knox (49) incluait 200 patients: 44% digestifs, 28% gynécologiques, 9% génito-urinaires, 52% de patients métastatiques ; donc davantage de types de cancers à tendance hypométabolique et une proportion de métastatique proche de celle de notre cohorte. Cette étude ne retrouvait pas d'association entre le stade métastatique et l'hypermétabolisme. L'association entre hypermétabolisme et métastases est donc probablement variable selon le primitif. L'atteinte hépatique n'est pas corrélée à l'hypermétabolisme ni dans notre étude ni dans la littérature (43,49,61).

### **3.1.4 Paramètres cliniques de dénutrition**

Concernant l'IMC, notre étude retrouve qu'il est significativement plus bas chez les patients hypermétaboliques 24,25 versus 25,34 kg/m<sup>2</sup>, p=0.043 ce qui est en accord avec les données de Bosaeus et al. (102) : 22.3 contre 23.5 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001. Lorsqu'on considère les patients ayant un IMC <18 kg/m<sup>2</sup> la différence n'est plus significative entre les groupes, sans doute en raison de la faible incidence de cette évènement qui ne permet pas une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence une différence.

L'hypothèse que l'hypermétabolisme pourrait contribuer à la perte de poids a déjà été avancée à plusieurs reprises dans la littérature (13,79,115). Plusieurs études ont tenté de vérifier cette hypothèse souvent sur de petits effectifs avec des résultats divergents (29,35,56,103,104,106). Les deux études réalisées sur plus de 100 patients donnaient des résultats contradictoires. Bosaeus et al. (102) trouvaient sur une cohorte de 297 patients atteints de cancers digestifs une corrélation entre la DER et la perte de poids en analyse multivariée. Knox et al (49) dans une étude sur 200 patients atteints de cancers digestif, gynécologiques et urologiques ne trouvaient pas de corrélation entre l'hypermétabolisme tel que nous l'avons défini et la perte de poids. Les deux études ont des points forts méthodologiques : Bosaeus et al. ont utilisé une analyse multivariée, Knox et al. ont ajusté la mesure de la DER sur l'équation de Harris et Benedict. Mais un facteur a pu diminuer la puissance de l'étude de Knox : la prévalence de l'hypermétabolisme n'était que de 26%. Dans notre étude l'hypermétabolisme concerne 49% de la population, la fréquence de cet évènement améliorant la performance des tests statistiques qui lui sont appliqués. Dans notre étude, l'association entre l'hypermétabolisme et la perte de poids existe quelle que soit l'analyse statistique utilisée : soit en considérant la perte de poids comme une variable

linéaire ( $p = 0.02$ ), soit en considérant la perte de poids selon des seuils : présence ou non d'une perte de poids ( $p = 0.014$ ), perte de poids  $> 5\%$  ( $p = 0.013$ ). En revanche cette différence ne persiste pas pour les pertes de poids  $> 10\%$  ( $p = 0.672$ ) probablement en raison d'un manque de puissance statistique. L'incidence de l'évènement « perte de poids  $> 10\%$  » était de seulement 19% dans la population.

Lorsqu'on considère la balance énergétique, une balance énergétique négative est toujours significativement associée à une perte de poids même dans le cas d'une perte de poids  $> 10\%$ . La perte de poids semble plus fortement associée à la balance énergétique négative qu'à l'hypermétabolisme : le risque alpha (valeur du  $p$ ) est beaucoup plus faible pour l'association à la balance énergétique négative que pour l'association à l'hypermétabolisme. Les OR sont plus élevés dans la comparaison des balances énergétiques que dans la comparaison de l'hypermétabolisme au normométabolisme : pour la perte de poids  $> 5\%$  2,2 contre 1,83 et pour la perte de poids  $> 10\%$  2,55 contre 1,16. L'hypermétabolisme pourrait donc avoir un rôle dans la perte de poids et la cachexie par le biais de l'induction d'une balance énergétique négative.

À ce jour, même si cette hypothèse a été évoquée plusieurs fois dans la littérature (34,60,79,115), aucune étude ne l'avait testée ni démontrée.

### **3.1.5 Paramètres biologiques de dénutrition**

L'association entre DER et albuminémie a été peu étudiée dans la littérature : deux études menées sur de petits effectifs ne retrouvaient pas de corrélation entre DER et albuminémie (29,103). L'étude de Knox et al. (49) menée sur 200 patients retrouvait une albuminémie plus basse chez les patients hypermétaboliques que chez les normométaboliques : 29,2 g/l versus 32,3 g/l. Notre étude retrouve des résultats similaires à l'étude de Knox. Mais la différence ne persiste pas si l'on discrétise l'hypoalbuminémie avec le seuil usuel de 35 g/l,  $p = 0,152$ . Une hypothèse serait qu'il existe une différence qui n'est pas mise en évidence en raison de la faible prévalence de l'hypoalbuminémie dans notre population (15%). L'autre hypothèse serait que l'hypermétabolisme en lui-même n'est pas corrélé à l'hypoalbuminémie mais que la balance énergétique négative qu'il induit l'est. En effet, l'hypoalbuminémie  $< 35$  g/l est significativement associée à une balance énergétique négative ( $p = 0.035$ ).

Le lien entre le NRI, index nutritionnel combinant l'albuminémie et la perte de poids, et la DER n'a jamais été étudié dans la littérature. Dans notre étude, le NRI est plus bas chez les hypermétaboliques et les balances énergétiques négatives de façon significative. Le risque de complications liées à la dénutrition (NRI <97.5) est associé à l'hypermétabolisme et à la balance énergétique négative.

### **3.1.6 L'inflammation**

Dans la littérature, il est largement reconnu qu'un état inflammatoire est associé à une DER élevée, en cancérologie (39,59,116) ou dans d'autres disciplines (117,118). Notre étude est en adéquation avec ces données de la littérature. L'inflammation est également significativement corrélée à une balance énergétique négative. L'inflammation étant souvent corrélée à la dénutrition en cas de cancer, il est possible que ce soit un facteur de confusion lié significativement à la fois à la DER et à la dénutrition qui engendre une corrélation statistiquement significative entre les deux derniers sans qu'ils aient de lien de cause à effet entre eux.

### **3.1.7 L'altération de l'état général**

Aucune donnée de la littérature n'a étudié directement l'association entre l'état général défini sur le PS et la DER. Notre étude est la première à étudier cette corrélation. L'hypermétabolisme est associé à une altération de l'état général. La balance énergétique négative est également associée à une altération de l'état général. Dans la littérature, on retrouve une très forte association entre une faible masse maigre et l'altération de l'état général (22,24,63). Dans ce cas une faible masse maigre est-elle associée à une DER plus élevée ? Dans la littérature il est largement reconnu que la masse maigre corrèle positivement avec la DER chez les sujets sains (4,52,53,119). Or les études sur les sujets atteints de cancer retrouvent qu'une masse maigre basse est associée à un hypermétabolisme (112). Elles montrent également que, comparé aux contrôles, les patients atteints de cancers ont un rapport DER/masse maigre plus élevé. Ils ont donc en proportion, une DER plus élevée pour une masse maigre plus basse (41–43,57,105). Chez les patients atteints de cancer le rapport DER/masse maigre est plus élevée chez le patient perdants du poids que chez les patients ayant un poids stable (43,104,106). L'altération de l'état général est significativement corrélée à l'hypermétabolisme et est probablement induite par une perte de masse maigre qui résulte de la balance énergétique négative engendrée par l'hypermétabolisme.

### **3.1.8 Les apports caloriques**

On retrouve souvent dans la littérature que les apports caloriques sont similaires entre les patients qui perdent du poids et ceux qui n'en perdent pas (63,102,115,120) ou entre des patients atteints de cancer et des contrôles (34), d'où l'idée que l'anorexie à elle seule ne suffit pas à expliquer la perte de poids dans la cachexie cancéreuse. Quelques études ont décrit l'absence d'augmentation des apports caloriques en cas de DER élevée (102,115) : l'étude de Bosaeus et al. observait qu'une DER élevée n'était pas associée à une augmentation des apports qui aurait pu compenser le surcoût énergétique. En 2002 (115) ils ont comparé les apports énergétiques journaliers des patients, hypermétaboliques et des normométaboliques, ils n'ont pas retrouvé de différence significative. Notre étude confirme leurs observations. Cela nous amène à l'hypothèse selon laquelle l'hypermétabolisme entrainerait la dénutrition par la création d'une balance énergétique négative, témoin de l'inadéquation entre les dépenses et les apports énergétiques.

### **3.1.9 La balance énergétique**

Cette étude est la première à étudier spécifiquement la balance énergétique en la calculant pour définir son caractère excédant ou déficitaire pour chaque patient de l'étude. La corrélation significative entre l'hypermétabolisme et les différents paramètres clinico-biologiques de dénutrition observée dans cette étude est probablement médiée par la balance énergétique négative qu'induit l'hypermétabolisme. Au final, la balance énergétique semble être un paramètre plus approprié pour évaluer le risque de dénutrition car mieux corrélé aux paramètres clinico-biologiques de dénutrition.

## *3.2 Limites de l'étude*

### **3.2.1 Biais de recrutement de la population**

Notre population d'étude a été recrutée pour la majeure partie en hôpital de jour. Il s'agissait donc essentiellement de patients ambulatoires ce qui n'est pas représentatif de l'ensemble des patients suivi en cancérologie. Il faut également rappeler qu'il s'agit d'une étude monocentrique ce qui peut limiter la généralisation des résultats. Cependant, les primitifs tumoraux représentés étaient variés ce qui est un atout de cette étude. À noter tout

de même qu'il existait une sous-représentation des cancers du sein. D'autre part les patients n'étaient pas sous chimiothérapie, ces résultats ne sont donc pas extrapolables aux patients en cours de chimiothérapie.

### **3.2.2 Biais de mesure et facteurs confondants pour la DER**

Les mesures de DER ont été réalisées avec un calorimètre Fitmate® validé (119), régulièrement calibré, selon les guidelines officielles de mesure de la DER par calorimétrie indirecte (7,8). Cependant, même si ce matériel est validé, il était muni d'un capteur à oxygène uniquement, il ne mesurait pas directement la quantité de dioxyde de carbone émise mais la calculait en se basant sur l'hypothèse que le quotient respiratoire était de 0,85 soit entre celui du glucose et celui des acides aminés (Tableau 1). Ce qui n'est pas forcément exact dans le cas des patients atteints de cancer, car ils ont une altération de l'utilisation des substrats par la tumeur. La calorimétrie indirecte se base sur la mesure de l'énergie dépensée par l'oxydation des substrats mais ne prend pas en compte la déperdition thermique. Il est donc possible que notre étude sous-estime la DER réelle des patients. D'autre part, certains paramètres pouvant influencer DER n'ont pas été vérifiés. En particulier, certains paramètres pouvant augmenter la DER tels que : une infection active, une chirurgie récente, la prise de corticoïdes, une hyperthyroïdie. Ou au contraire certains pouvant entraîner un hypométabolisme : hypothyroïdie, anti-inflammatoires.

### **3.2.3 Traitement des mesures de DER**

Nous avons fait le choix dans cette étude d'ajuster la DER sur ses principaux déterminants reconnus (sexe, âge, poids, taille) en la rapportant à l'équation de Harris et Benedict pour ainsi définir trois groupes métaboliques selon les standards de Boothby. Cette approche a été utilisée fréquemment dans la littérature, mais a comme principale limite qu'elle ne tient pas compte de la composition corporelle. Beaucoup d'études expriment en effet la DER par unité de poids de masse maigre car la DER est fortement corrélée à la masse maigre. Il manque sans doute dans notre étude une étude de la DER en fonction de la masse maigre. Toutefois, les corrélations masse maigre et DER ont été démontrées chez des sujets sains, les données chez les sujets atteints de cancer sont moins univoques. La surexpression de l'UCP3 (26) dans le muscle strié des patients atteints de cancer modifie sa contribution à la DER.

### 3.2.4 Facteurs de confusion

Dans notre étude, l'hypermétabolisme est significativement corrélé à la perte de poids, une CRP et une  $\alpha$ 1-glycoprotéine élevées, une albumine plus basse que les normométaboliques. On peut donc se poser la question de savoir si l'inflammation n'est pas un facteur de confusion. Il se pourrait que l'inflammation soit à l'origine du processus cachectique et de la perte de poids et que l'hypermétabolisme soit seulement le résultat de l'inflammation sans être un facteur indépendamment lié à la perte de poids. Cela paraît peu probable car la balance énergétique négative est corrélée à la perte de poids. Toutefois, une analyse multivariée ajustant sur les potentiels facteurs de confusions tels que l'inflammation ou le statut métastatique aurait été souhaitable.

## 3.3 Possibilités thérapeutiques

La perte de poids est corrélée à une balance énergétique négative elle-même induite par un hypermétabolisme. Pour rétablir la balance énergétique, deux types d'action sont possibles : augmenter les apports ou diminuer la dépense.

L'augmentation des apports pour traiter la cachexie a prouvé son efficacité (13,22,24,27,79) mais une intervention précoce avant le stade de cachexie pourrait permettre d'empêcher la perte de poids. Pour effectuer un dépistage précoce de la balance négative, il serait utile de mesurer la DER par calorimétrie indirecte chez les patients débutant un traitement anti-cancéreux.

Plusieurs études se sont penchées sur les traitements pouvant réduire la DER. La supplémentation en acide eicosapentanoïque a premièrement montré qu'elle empêchait la perte de poids dans les modèles murins par inhibition de la lipolyse (121). Puis deux études sur un petit nombre de patients atteints de cancer ont montré une stabilisation de la DER voire une diminution de la DER par unité de poids, qui s'accompagnait d'une prise de poids prédominant sur la masse maigre (122,123). L'acétate de médroxyprogestérone (MPA) est un progestatif qui a fait l'objet d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur 54 patients atteints de cancer perdant du poids (124). Le MPA augmentait significativement la DER à 6 semaines ( $p = 0,009$ ) mais aussi les apports alimentaires ( $p < 0,01$ ). Au total on observait une augmentation de masse grasse sous MPA ( $P = 0,009$ ) mais pas de la masse

maigre. Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-cachectique associée à une élévation de la DER. Des études ont donc été menées avec des anti-TNF $\alpha$  comme la thalidomide. Une petite étude chez 11 patients atteints de cancer de l'œsophage inopérable montrait une augmentation du poids et de la masse maigre après 2 semaines de thalidomide 200 mg/j (125). Un essai de phase III contre placebo chez 55 patients atteints de cancer du pancréas testait les mêmes doses de thalidomide (126) et retrouvait à 8 semaines un très net ralentissement de la perte de poids (0,06 versus 3,62 kg,  $p = 0,034$ ) et de la perte de masse maigre reflétée par la masse musculaire brachiale (0.5 versus 8.4 cm<sup>3</sup>,  $p = 0,014$ ). Cependant, l'essai ne démontrait pas de bénéfice en survie globale ( $p = 0,45$ ). Plus récemment, un essai de phase III randomisé a comparé l'efficacité des traitements sus-cités sur l'appétit, la DER et la perte de poids chez 475 patients atteints de cancer (127). Les 5 bras comparés étaient : MPA, support nutritionnel avec acide eicosapentanoïque, L-carnitine, thalidomide et un bras de combinaison des quatre. Les comparaisons intra-bras entre avant et après traitement ne retrouvaient aucun effet de la L-carnitine ni de l'acide eicosapentanoïque. Le MPA augmentait les apports alimentaires et la thalidomide augmentait la masse maigre. Le bras de combinaison diminuait la DER, augmentait l'appétit et le poids total mais pas la masse maigre. L'analyse de variance qui comparait les groupes entre eux retrouvait que le bras combiné diminuait significativement la DER comparé à l'acide eicosapentanoïque. Il n'y avait en revanche pas de différence significative sur la masse maigre. Au total, aucun de ces traitements n'a démontré d'efficacité satisfaisante sur la diminution de la DER. La thalidomide est le seul qui a montré son efficacité contre placebo.

D'autres anti-inflammatoires que les anti-TNF $\alpha$  ont été testés pour faire baisser la DER et traiter la dénutrition. Une étude dans le cancer du pancréas (40) démontrait que l'administration d'ibuprofène 400 mg x3/j diminuait significativement la DER mais l'impact sur la perte de poids n'était pas étudié. Une autre étude sur 150 patients atteints de cancer étudiait l'indométacine (anti-inflammatoire non-stéroïdien) 50 mg deux fois par jour versus prednisolone 10 mg deux fois par jour versus placebo. L'indométacine prolongeait significativement la survie comparé au placebo ( $p < 0,05$ ), les patients qui recevaient soit l'indométacine soit la prednisolone avaient une survie plus longue que les patients sous placebo (505 versus 274 jours  $p < 0,03$ ). Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase ont également été étudiés (114) en association à l'acétate de mégestrol, L-carnitine et antioxydants versus acétate de mégestrol seul dans une phase III randomisée sur 144 patientes atteintes de cancer

gynécologiques dont les DER était très basses par rapports aux données de la littérature. On rappelle que les cancers gynécologiques sont plutôt hypométaboliques. On observait dans le bras association une plus grande baisse de la DER et une augmentation de la masse maigre en comparaison au bras placebo. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens semblent donc avoir une efficacité en termes de diminution de la DER, d'amélioration de la dénutrition, voire de survie.

Le système cardiovasculaire et respiratoire des patients dénutris atteints de cancer serait plus sensible aux stimuli adrénergiques (128). Plusieurs études se sont penchées sur l'intérêt de l'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement des patients dénutris atteints de cancer. Une étude chez 10 patients dénutris atteints de cancer (129) retrouvait que le propranolol, bêta-bloquant non-cardio-sélectif, faisait davantage baisser la DER que l'aténolol, bêta-bloquant cardio-sélectif ( $p < 0,05$ ). Une autre étude sur 40 patients perdant du poids et atteints de cancer (130) montrait une diminution de la DER plus importante dans le groupe recevant propranolol et perfusion de lipides en comparaison du groupe qui recevait seulement la perfusion de lipides. Une troisième étude comparait un groupe de patients sains qui recevaient du propranolol à 60 patients atteints de cancer qui recevaient du propranolol, ou de l'indométacine, ou de la morphine ou un placebo. Seuls le propranolol montrait une diminution significative de la DER en comparaison aux sujets sains sous propranolol. Le propranolol est donc efficace pour diminuer la DER, mais il n'a pas été prouvé qu'il améliore l'état nutritionnel. Aucune étude n'a testé à ce jour l'association anti-inflammatoires non-stéroïdiens et propranolol dans la perte de poids chez les patients atteints de cancer mais cela pourrait faire l'objet d'une étude prospective randomisée.

En dernier lieu, tout simplement, l'exercice physique est un traitement efficace pour retarder l'évolution de la cachexie en empêchant la perte de masse maigre mais aussi en induisant la production de cytokines(23), en particulier l'IL-10, qui ont un rôle anti-cachectique (96).

# Conclusion

---

L'hypermétabolisme est associé à une perte de poids, à l'hypoalbuminémie, à un état inflammatoire systémique et à une altération de l'état général. L'hypermétabolisme en cancérologie induit une balance énergétique négative qui est également corrélée aux paramètres sus-cités mais avec une plus forte association statistique et une meilleure significativité. L'hypermétabolisme induit la cachexie par le biais de la négativation de la balance énergétique. L'augmentation des apports alimentaires ne permettant pas de corriger la cachexie, l'hypermétabolisme est une cible thérapeutique dans le traitement de la cachexie du cancer. Les bêta-bloquants non-cardio-sélectifs et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens pourraient apporter un bénéfice. Des études d'association de ces traitements seraient à envisager dans le futur.

# Bibliographie

1. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*. mars 1988;37(3):287-301.
2. Collège des enseignants de Nutrition. La dépense énergétique. 2010.
3. Müller MJ, Bosy-Westphal A, Kutzner D, Heller M. Metabolically active components of fat free mass (FFM) and resting energy expenditure (REE) in humans. *Forum Nutr*. 2003;56:301-3.
4. Taguchi M;Ishikawa-Takata K;Tatsuta W;Katsuragi C;Usui C;Sakamoto S;Higuchi M. Resting energy expenditure can be assessed by fat-free mass in female athletes regardless of body size. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1 janv 2011;57(1):22-9.
5. Frankenfield DC. On heat, respiration, and calorimetry. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. oct 2010;26(10):939-50.
6. Weir de V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949;109:1-9.
7. Haugen HA, Chan L-N, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. août 2007;22(4):377-88.
8. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L, Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. juin 2006;106(6):881-903.
9. Haugen HA, Melanson EL, Tran ZV, Kearney JT, Hill JO. Variability of measured resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr*. déc 2003;78(6):1141-5.
10. Jang M, Kim SS, Lee J. Cancer cell metabolism: implications for therapeutic targets. *Exp Mol Med*. 2013;45:e45.
11. Warburg O, Wind F, Negelein E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol*. 7 mars 1927;8(6):519-30.

12. Tijerina AJ. The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. *Dimens Crit Care Nurs DCCN*. déc 2004;23(6):237-43.
13. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst*. 3 déc 1997;89(23):1763-73.
14. Edén E, Edström S, Bennegård K, Scherstén T, Lundholm K. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res*. avr 1984;44(4):1718-24.
15. Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Rev*. 1 avr 2009;89(2):381-410.
16. Holroyde CP, Gabuzda TG, Putnam RC, Paul P, Reichard GA. Altered glucose metabolism in metastatic carcinoma. *Cancer Res*. déc 1975;35(12):3710-4.
17. Tisdale MJ. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. oct 2000;16(10):1013-4.
18. Hamanaka RB, Chandel NS. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J Exp Med*. 13 févr 2012;209(2):211-5.
19. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab*. janv 2008;7(1):11-20.
20. Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. sept 2009;92(3):329-33.
21. Razungles J, Cavailès V, Jalaguier S, Teyssier C. [The Warburg effect: from theory to therapeutic applications in cancer]. *Médecine Sci MS*. nov 2013;29(11):1026-33.
22. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. nov 2002;2(11):862-71.
23. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. juin 2013;4(2):111-24.

24. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:601434.
25. Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC. Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1986;111(1):82-5.
26. Collins P, Bing C, McCulloch P, Williams G. Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *Br J Cancer.* 1 févr 2002;86(3):372-5.
27. Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *QJM Mon J Assoc Physicians.* nov 2005;98(11):779-88.
28. Fearon KC, Hansell DT, Preston T, Plumb JA, Davies J, Shapiro D, et al. Influence of whole body protein turnover rate on resting energy expenditure in patients with cancer. *Cancer Res.* 1 mai 1988;48(9):2590-5.
29. Nixon DW, Kutner M, Heymsfield S, Foltz AT, Carty C, Seitz S, et al. Resting energy expenditure in lung and colon cancer. *Metabolism.* nov 1988;37(11):1059-64.
30. Thomson SR, Hirshberg A, Haffejee AA, Huizinga WK. Resting metabolic rate of esophageal carcinoma patients: a model for energy expenditure measurement in a homogenous cancer population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* avr 1990;14(2):119-21.
31. Jatoi A, Daly BD, Hughes V, Dallal GE, Roubenoff R. The prognostic effect of increased resting energy expenditure prior to treatment for lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* févr 1999;23(2):153-8.
32. Reeves MM, Battistutta D, Capra S, Bauer J, Davies PSW. Resting energy expenditure in patients with solid tumors undergoing anticancer therapy. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* juin 2006;22(6):609-15.
33. Langius JAE, Kruizenga HM, Uitdehaag BMJ, Langendijk JA, Doornaert P, Leemans CR, et al. Resting energy expenditure in head and neck cancer patients before and during radiotherapy. *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2012;31(4):549-54.

34. Warnold I, Lundholm K, Scherstén T. Energy balance and body composition in cancer patients. *Cancer Res.* juin 1978;38(6):1801-7.
35. Arbeit JM, Lees DE, Corsey R, Brennan MF. Resting energy expenditure in controls and cancer patients with localized and diffuse disease. *Ann Surg.* mars 1984;199(3):292-8.
36. Lindmark L, Bennegård K, Edén E, Ekman L, Scherstén T, Svaninger G, et al. Resting energy expenditure in malnourished patients with and without cancer. *Gastroenterology.* août 1984;87(2):402-8.
37. Hyltander A, Drott C, Körner U, Sandström R, Lundholm K. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1991;27(1):9-15.
38. Chen WJ, Chung YC. Energy expenditure in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1 févr 1994;73(3):590-5.
39. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg.* avr 1994;219(4):325-31.
40. Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, Ross JA, Maingay JP, Carter DC, et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer.* juill 1995;72(1):185-8.
41. Khor SM, Mohd BB. Assessing the resting energy expenditure of cancer patients in the Penang General Hospital. *Malays J Nutr.* avr 2011;17(1):43-53.
42. Jatoi A, Daly BD, Hughes VA, Dallal GE, Kehayias J, Roubenoff R. Do patients with nonmetastatic non-small cell lung cancer demonstrate altered resting energy expenditure? *Ann Thorac Surg.* août 2001;72(2):348-51.
43. Cao D, Wu G, Zhang B, Quan Y, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl.* févr 2010;29(1):72-7.
44. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* juill 1984;40(1):168-82.

45. Harris, Benedict. A biometric study of basal metabolism in man; publication n°279. Washington DC: Carnegie Institute of Washington; 1919.
46. Boothby W, Sandiford I. Summary of the basal metabolism data on 8,614 subjects with especial reference to the normal standards for the estimation of the basal metabolic rate. *J Biol Chem.* 1922;54:783-803.
47. García-Peris P, Lozano MA, Velasco C, de La Cuerda C, Iriondo T, Bretón I, et al. Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* déc 2005;21(11-12):1107-12.
48. Bauer J, Reeves MM, Capra S. The agreement between measured and predicted resting energy expenditure in patients with pancreatic cancer: a pilot study. *JOP J Pancreas.* janv 2004;5(1):32-40.
49. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg.* févr 1983;197(2):152-62.
50. Jouinot A. Resting energy expenditure (REE) for the risk assessment of anticancer treatments: A prospective study in 277 cancer patients. Poster présenté à; 2015; ESMO, Vienna.
51. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CMM, Baracos VE. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr.* avr 2009;89(4):1173-9.
52. Müller MJ, Bosy-Westphal A, Kutzner D, Heller M. Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* mai 2002;3(2):113-22.
53. Sparti A, DeLany JP, de la Bretonne JA, Sander GE, Bray GA. Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass. *Metabolism.* oct 1997;46(10):1225-30.

54. Agustsson T, Wikrantz P, Rydén M, Brismar T, Isaksson B. Adipose tissue volume is decreased in recently diagnosed cancer patients with cachexia. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* sept 2012;28(9):851-5.
55. Macfie J, Burkinshaw L, Oxby C, Holmfield JH, Hill GL. The effect of gastrointestinal malignancy on resting metabolic expenditure. *Br J Surg.* août 1982;69(8):443-6.
56. Hansell DT, Davies JW, Burns HJ. The relationship between resting energy expenditure and weight loss in benign and malignant disease. *Ann Surg.* mars 1986;203(3):240-5.
57. Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res.* 15 nov 1991;51(22):6138-41.
58. Jebb SA, Osborne RJ, Dixon AK, Bleehen NM, Elia M. Measurements of resting energy expenditure and body composition before and after treatment of small cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* déc 1994;5(10):915-9.
59. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. How relevant are cytokines in colorectal cancer wasting? *Cancer J Sudbury Mass.* déc 2007;13(6):392-8.
60. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Colorectal cancer: intrinsic characteristics modulate cancer energy expenditure and the risk of cachexia. *Cancer Invest.* août 2007;25(5):308-14.
61. Hansell DT, Davies JW, Burns HJ. The effects on resting energy expenditure of different tumor types. *Cancer.* 15 oct 1986;58(8):1739-44.
62. Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer.* 15 mars 1984;53(6):1265-73.
63. Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck.* oct 2007;29(10):893-900.

64. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* févr 2008;27(1):5-15.
65. Maréchal R, Demols A, Gay F, De Maertelaere V, Arvanitaki M, Hendlisz A, et al. Prognostic factors and prognostic index for chemonaïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology.* 2007;73(1-2):41-51.
66. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* juill 2008;12(7):1193-201.
67. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer.* 17 mai 2004;90(10):1905-11.
68. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med.* 27 mars 2000;160(6):861-8.
69. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate J-M, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology.* 2011;81(5-6):395-402.
70. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* oct 1980;69(4):491-7.
71. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 1998;34(4):503-9.
72. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer.* 16 mars 2010;102(6):966-71.

73. Fruchtenicht AVG, Poziomyck AK, Kabke GB, Loss SH, Antoniazzi JL, Steemburgo T, et al. Nutritional risk assessment in critically ill cancer patients: systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. sept 2015;27(3):274-83.
74. Liu S-A, Tsai W-C, Wong Y-K, Lin J-C, Poon C-K, Chao S-Y, et al. Nutritional factors and survival of patients with oral cancer. *Head Neck*. nov 2006;28(11):998-1007.
75. Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, et al. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer*. 1 déc 2006;107(11):2698-705.
76. Tirelli U. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Cancer*. 21 oct 2008;99(8):1364; author reply 1365.
77. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mai 2005;8(3):265-9.
78. Hong S, Kang YA, Cho BC, Kim DJ. Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. *Yonsei Med J*. janv 2012;53(1):111-7.
79. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. mai 2011;12(5):489-95.
80. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep*. mai 2002;4(3):250-5.
81. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr Cancer*. 2003;46(2):148-57.
82. Richards CH, Roxburgh CSD, MacMillan MT, Isswiasi S, Robertson EG, Guthrie GK, et al. The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. *PloS One*. 2012;7(8):e41883.
83. Gockel I, Dirksen K, Messow C-M, Junginger T. Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in squamous

- cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol*. 21 juin 2006;12(23):3746-50.
84. Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1 mai 2005;103(9):1856-64.
85. Hara M, Matsuzaki Y, Shimuzu T, Tomita M, Ayabe T, Enomoto Y, et al. Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. août 2007;27(4C):3001-4.
86. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh Q-D, Jeldres C, Perrotte P, Gallina A, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer*. 15 sept 2007;110(6):1241-7.
87. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, Marth C, Mustea A, Sehouli J, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 févr 2008;14(3):710-4.
88. Koch A, Fohlin H, Sörenson S. Prognostic significance of C-reactive protein and smoking in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line palliative chemotherapy. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mars 2009;4(3):326-32.
89. Wilop S, Crysandt M, Bendel M, Mahnken AH, Osieka R, Jost E. Correlation of C-reactive protein with survival and radiographic response to first-line platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Onkologie*. déc 2008;31(12):665-70.
90. Bozzetti F, SCRINIO Working Group. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mars 2009;17(3):279-84.
91. Nourissat A, Mille D, Delaroche G, Jacquin JP, Vergnon JM, Fournel P, et al. Estimation of the risk for nutritional state degradation in patients with cancer: development of a screening tool based on results from a cross-sectional survey. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. nov 2007;18(11):1882-6.

92. Kruizenga HM, Wierdsma NJ, van Bokhorst M a. E, de van der Schueren null, Haollander HJ, Jonkers-Schuitema CF, et al. Screening of nutritional status in The Netherlands. *Clin Nutr Edinb Scotl.* avr 2003;22(2):147-52.
93. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* déc 2008;27(6):793-9.
94. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc.* 2005;9 Suppl 2:S51-63.
95. Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol.* oct 2003;1(3):159-68.
96. Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, Busquets S, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol.* avr 2003;35(4):405-9.
97. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* avr 2004;12(4):246-52.
98. Harvey KB, Bothe A, Blackburn GL. Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer.* mai 1979;43(5 Suppl):2065-9.
99. Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *J Nutr.* juin 1994;124(6):906-10.
100. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, Dev R, Nooruddin ZI, Noorhuddin Z, et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med.* sept 2011;14(9):1004-8.
101. Kee A-L, Isenring E, Hickman I, Vivanti A. Resting energy expenditure of morbidly obese patients using indirect calorimetry: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* sept 2012;13(9):753-65.
102. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1 août 2001;93(3):380-3.

103. Bozzetti F, Pagnoni AM, Del Vecchio M. Excessive caloric expenditure as a cause of malnutrition in patients with cancer. *Surg Gynecol Obstet.* févr 1980;150(2):229-34.
104. Fredrix EW, Wouters EF, Soeters PB, van der Aalst AC, Kester AD, von Meyenfeldt MF, et al. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer.* 1 oct 1991;68(7):1616-21.
105. Wu J, Huang C, Xiao H, Tang Q, Cai W. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* déc 2013;29(11-12):1310-4.
106. Johnson G, Sallé A, Lorimier G, Laccourreye L, Enon B, Blin V, et al. Cancer cachexia: measured and predicted resting energy expenditures for nutritional needs evaluation. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* mai 2008;24(5):443-50.
107. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* oct 1995;13(10):2600-5.
108. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.R-project.org/>
109. Harvie MN, Howell A, Thatcher N, Baildam A, Campbell I. Energy balance in patients with advanced NSCLC, metastatic melanoma and metastatic breast cancer receiving chemotherapy--a longitudinal study. *Br J Cancer.* 28 févr 2005;92(4):673-80.
110. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1918;4(12):370-3.
111. Kim SY, Wie GA, Lee WJ, Park S-J, Woo SM. Changes in dietary intake, body weight, nutritional status, and metabolic rate in a pancreatic cancer patient. *Clin Nutr Res.* juill 2013;2(2):154-8.
112. Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response,

- resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci Lond Engl* 1979. août 1999;97(2):215-23.
113. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer*. 8 mars 2004;90(5):996-1002.
114. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Floris C, Sanna E, et al. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol*. mars 2012;124(3):417-25.
115. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr*. nov 2002;132(11 Suppl):3465S - 3466S.
116. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mai 2008;16(5):447-51.
117. Avesani CM, Kamimura MA, Cuppari L. Energy expenditure in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. janv 2011;21(1):27-30.
118. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg*. juin 2000;24(6):630-8.
119. Nieman DC, Austin MD, Benezra L, Pearce S, McInnis T, Unick J, et al. Validation of Cosmed's FitMate in measuring oxygen consumption and estimating resting metabolic rate. *Res Sports Med Print*. juin 2006;14(2):89-96.
120. Gomes de Lima KV, Maio R. Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. *Nutr Hosp*. juin 2012;27(3):707-14.
121. Beck SA, Smith KL, Tisdale MJ. Anticachectic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. *Cancer Res*. 15 nov 1991;51(22):6089-93.

122. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* janv 1996;12(1 Suppl):S27-30.
123. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci Lond Engl* 1979. avr 2000;98(4):389-99.
124. Simons JP, Schols AM, Hoefnagels JM, Westerterp KR, ten Velde GP, Wouters EF. Effects of medroxyprogesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *Cancer.* 1 févr 1998;82(3):553-60.
125. Khan ZH, Simpson EJ, Cole AT, Holt M, MacDonald I, Pye D, et al. Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mars 2003;17(5):677-82.
126. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut.* avr 2005;54(4):540-5.
127. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Serpe R, Massa E, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* avr 2008;24(4):305-13.
128. Drott C, Persson H, Lundholm K. Cardiovascular and metabolic response to adrenaline infusion in weight-losing patients with and without cancer. *Clin Physiol Oxf Engl.* oct 1989;9(5):427-39.
129. Hyltander A, Daneryd P, Sandström R, Körner U, Lundholm K. Beta-adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2000;36(3):330-4.
130. Gambardella A, Tortoriello R, Pesce L, Tagliamonte MR, Paolisso G, Varricchio M. Intralipid infusion combined with propranolol administration has favorable metabolic effects in elderly malnourished cancer patients. *Metabolism.* mars 1999;48(3):291-7.

**Résumé. Contexte.** En oncologie, la cachexie reste une cause importante de mortalité pour laquelle les ressources thérapeutiques sont limitées et le rôle de la dépense énergétique de repos (DER) mal défini. L'objectif de cette étude est d'étudier le lien entre la DER et les marqueurs clinico-biologiques de cachexie en oncologie.

**Patients et méthodes.** Nous avons mesuré la DER par calorimétrie indirecte chez des patients atteints de cancer. Nous avons défini selon l'équation de Harris et Benedict des patients hypermétaboliques (Hm) (DER mesurée >110% de la calculée), normométaboliques (Nm) (90%-110%) et hypométaboliques (Hom) (<90%). Nous avons étudié la perte de poids, le performance status (PS), l'albuminémie, le Nutritional Risk Index (NRI), les apports caloriques journaliers et calculé la balance énergétique (apports caloriques journalier-DER).

**Résultats.** Sur 390 patients on retrouvait 49% d'Hm, 30% de Nm et 21% d'Hom. Les Hm étaient plus dénutris que les Nm: perte de poids était de 5,9% vs 3,94 % (p=0,02) et la perte de poids > 5% de 67% vs 50% OR=4 p=0,014. L'albuminémie était plus basse : 39,01 g/l vs 40,13 g/l p=0.042. Un NRI ≤97,5 représentait 40% vs 27%, OR= 1,75 p= 0,036 et la CRP ≥10 mg/L 52% vs 33% p=0,001 et le PS ≥2 40% vs 29% OR=1,7 p=0,038. La balance énergétique négative 45% vs 32% OR= 1,74 p=0,024. Comparés aux patients ayant une balance énergétique positive, les patients à balance négative étaient significativement plus dénutris. Il n'existait pas de différence entre les Hom et les Nm.

**Conclusion.** L'hypermétabolisme induit la cachexie par le biais d'une balance énergétique négative chez les patients atteints de cancer.

Mots-clés : Cancer, Cachexie, Dépense énergétique de repos, Hypermétabolisme

### **Resting energy expenditure in oncology: a clinical study on 390 patients.**

**Abstract. Background.** Cachexia is a major cause of death in cancer patients and has limited treatment options. The role of resting energy expenditure (REE) in cancer cachexia is unclear. We studied the relationship between resting energy expenditure and clinic-biological markers of cachexia in cancer patients.

**Patients and Methods.** We measured REE using indirect calorimetry in cancer patients. We compared it to estimated REE calculated by the Harris and Benedict equation to define hypermetabolics patients (Hm) (measured REE >110% of estimated REE), normometabolics (Nm) (90% - 110%) and hypometabolics (Hom) (<90%). We recorded weight loss, performance status (PS), CRP, Albumin, Nutritional Risk Index (NRI), daily energy intake and calculated energy balance (daily energy intakes – REE).

**Results.** Among 390 patients, we found 49% Hm, 30% Nm and 21% Hom. Hm were more malnourished than Nm: weight loss was 5.9% vs 3.94% (p=0,02), weight loss > 5% represented 67% vs 50% OR=4 p=0.014. Serum albumin was lower : 39.01 g/l vs 40.13 g/l p= 0.042, NRI ≤97,5 was 40% vs 27%, OR=1.75 p=0.036, CRP ≥10 mg/ml was 52% vs 33% p=0.001, PS ≥2 40% vs 29% OR=1.7 p=0.038. Negative energy balance represented 45% vs 32% OR=1.74 p=0.024. Compared to patients with positive energy balance, negative energy balance patients were significantly more malnourished. There was no significant difference between Hom and Nm.

**Conclusion.** In cancer patients, hypermetabolism induces cachexia by negative energy balance.

Keywords: Cancer, Cachexia, Resting energy expenditure, Hypermetabolism

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06