



HAL
open science

Sarcopénie et nutrition : quels enjeux en oncologie ?

Aurita Zraik

► **To cite this version:**

Aurita Zraik. Sarcopénie et nutrition : quels enjeux en oncologie ?. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02157721

HAL Id: dumas-02157721

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02157721v1>

Submitted on 17 Jun 2019

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

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

SARCOPENIE ET NUTRITION : QUELS ENJEUX EN ONCOLOGIE ?

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Aurita ZRAIK

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 13/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Jean BRETON

Membres :

M. Walid RACHIDI (Directeur de thèse)

M. Christophe MOINARD

M. Eric FONTAINE

Mme Perrine LOEILE

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLERS

Année 2018 - 2019

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM - UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB - CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB - UMR.E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 - INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM - UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM - UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM - UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS - EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408

Mise à jour le 31/08/2018

PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheRoX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheRoX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheRoX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRDN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 31/08/2018

	PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
	PAST	RIEU	ISABELLE	-
-----	Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
-----	PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1053
-----	MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
-----	MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
AHU : Assistant Hospitalo- Universitaire	MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches	MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection	PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Biotransformation Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanomatériaux pour l'Énergie et la Santé
 TDMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCE : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 31/08/2018

« L'amour est la seule fleur qui croît et qui fleurit sans l'aide des saisons. »
*Khalil Gibran*¹

REMERCIEMENTS

A Monsieur Christophe MOINARD, Professeur à l'Université de Grenoble, pour avoir accepté de m'accompagner dans cette dernière étape de ma formation. Je le remercie pour son aide dans la rédaction, sa disponibilité et son expertise.

A Monsieur Jean BRETON, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

A Monsieur RACHIDI, maître de conférences à l'Université de Grenoble, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et surtout pour m'avoir accompagné au cours de chacune des étapes de ma formation.

A Monsieur DEMOUGIN, pour m'avoir recrutée, et m'avoir ouvert les portes du monde professionnel. Il m'a permis de m'intéresser à ce sujet.

A Madame LOEILE, pour avoir accepté de faire parti de mon jury.

A Georges, mon conjoint, pour m'avoir encouragé et surtout pour m'avoir accompagné au cours de toutes ces belles années.

A Sarah, Dienabou, Solène (...) qui ont rendu ces années passées à l'université, moins longues et agréables.

A mon frère, Sami, pour m'avoir soutenu durant ces longues années d'études et à chaque étape de ma vie, tu es mon pilier.

A mes parents, Mary et Carlos, pour m'avoir toujours rappelé l'importance de passer ma thèse, pour votre amour inconditionnel et votre soutien indéfectible. Je vous aime.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIERES.....	6
TABLE DES FIGURES	7
TABLE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
GLOSSAIRE.....	11
LIENS D'INTÉRÊTS	12
INTRODUCTION	13
I. LE CONTEXTE ACTUEL	15
I.1 STATISTIQUES DES CANCERS EN FRANCE : EPIDEMIOLOGIE	15
I.2 SARCOPENIE : DEFINITION, MODALITES D'EVALUATION ET EPIDEMIOLOGIE	16
II. PREVENTION DE LA SARCOPENIE EN ONCOLOGIE	36
II.1 LA NUTRITION CLINIQUE	39
II.2 L'ACTIVITE PHYSIQUE	46
CONCLUSION	53
REFERENCES.....	54

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1. TAUX STANDARDISES DE MORTALITE HOMMES, FEMMES EN FRANCE	16
FIGURE 2. LES CAUSES DE LA SARCOPENIE.....	20
FIGURE 3. LES CONSEQUENCES DE L'INACTIVITE AU NIVEAU DE LA COMPOSITION CORPORELLE	27
FIGURE 4. PREVALENCE DE LA SARCOPENIE PAR LOCALISATION TUMORALE ¹⁷	30
FIGURE 5. TAUX DE SYNTHESE DE PROTEINES MUSCULAIRES FRACTIONNEES (FSR) MIXTES CHEZ DES HOMMES SAINS, JEUNES ET AGES, A L'ETAT POST-ABSORPTION (N = 34 JEUNES, N = 72 AGES) ET POST-PRANDIAUX (N = 35 JEUNES, N = 40 AGES) LORS DE L'INGESTION DE 20 G DE PROTEINES.	41
FIGURE 6. TAUX DE SYNTHESE DE PROTEINES MUSCULAIRES FRACTIONNEES (FSR) MIXTES APRES INGESTION CHEZ LES HOMMES (N = 24) ET LES PLUS AGES (N = 24) AU REPOS ET APRES L'EXERCICE, SUR LA BASE DE SUPPLEMENTATION EN L- [1-13C] PHENYLALANINE (TRACEUR INGERE).....	42
FIGURE 7. COURBE DE LA PERTE DE MUSCLE (EN KG) EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LE SUJET SAIN ET LE SUJET MALADE	43
FIGURE 8. NOMBRE DE CAS DE CANCERS ATTRIBUABLES AUX DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUE DE CANCER EN FRANCE EN 2000, CIRC2007 ²	47
FIGURE 9. CERCLE VICIEUX ET LIEN ENTRE SARCOPENIE ET ACTIVITE PHYSIQUE AU COURS DU CANCER ²⁴	49

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : METHODES D'EVALUATION DE LA SARCOPENIE ⁴	18
TABLEAU 2 : LE QUESTIONNAIRE SARC – F	19
TABLEAU 3 : ETAT NUTRITIONNEL ET IMC (CLASSIFICATION OMS POUR L'ADULTE)	28
TABLEAU 4 : FACTEURS PROTECTEURS DE CANCER ²²	46

LISTE DES ABREVIATIONS

SFNCM : Société Francophone de Nutrition Clinique et du métabolisme

EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older People

EUGMS : European Geriatric Medicine Society

ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

IAGG-ER : International Association of Gerontology and Geriatrics European Region

IANA : International Academy of Nutrition and Aging

IGF-1 : Insuline Growth Factor – 1

TDM : Tomodensitométrie

ESMO : European Society of Medical Oncology

L3 : Vertèbre lombaire n°3

DEXA : Absorptiométrie biphotonique ou Dual X-ray Absorptiometry

IMS ou SMI : Index de masse musculaire squelettique

PICO : Population, Interventions, Comparator, Outcomes

EPAAC : European Partnership for Action Against Cancer

GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

ERAS : Enhanced Recovery After Surgery

JAMA : Journal of the American Medical Association (revue scientifique)

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

IL-6 : Interleukine 6

PIF : Facteur inducteur de protéolyse ou Proteolysis Inducing Factor

SCAN : Sarcopénie, Cancer et Nutrition

HMB : β -hydroxy- β -methylbutyrate

CRP : C- reactive protein

mTOR: de l'anglais "mechanistic Target Of Rapamycin" - auparavant mammalian Target Of Rapamycin)

EPA : acide eicosapentaénoïque

DHA : acide docosahexaénoïque

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin

GLOSSAIRE

Incidence : nombre de nouveaux cas de cancer sur une période de temps donné

Prévalence : Nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens.

Taux de mortalité : rapport entre le nombre des décès et le chiffre de la population dans un lieu et un espace de temps déterminés

Gold Standard : terme statistique utilisé pour désigner la référence absolue

Masse maigre appendiculaire : masse maigre de tissus mous des 4 membres

Etiopathogénie : Étude des causes d'une maladie et des processus par lesquels ces causes agissent.

TNF α et IL-6 : cytokines pro-inflammatoires

LIENS D'INTÉRÊTS

Je suis employée par les LABORATOIRES FRESENIUS KABI en tant que déléguée commerciale hospitalière en nutrition parentérale depuis novembre 2017.

INTRODUCTION

La sarcopénie, en oncologie, est une notion de plus en plus étudiée au fil du temps. Mais quelle est sa définition ? Quel est l'impact pronostique de celle-ci ? Est-ce un indicateur robuste de survie pour le patient cancéreux ? Il s'agit des questions que les professionnels de santé se posent aujourd'hui afin de déterminer l'intérêt de son diagnostic dans les établissements de santé. Comment dépister une sarcopénie de nos jours ? Quelles sont les méthodes d'évaluation de celle-ci ? Existe-t-il un consensus permettant aux professionnels de santé de la prévenir, de la dépister et de la prendre en charge ? Les objectifs de ce travail seront de répondre à toutes ces questions.

Il faut d'ores et déjà différencier les notions de dénutrition, cachexie et sarcopénie. Lors de cet exposé, nous ferons tout d'abord un état des lieux sur l'épidémiologie des cancers en France. L'objectif sera d'expliquer comment cette pathologie prend de plus en plus d'ampleur en termes de chiffres et affecte de plus en plus de personnes. Plusieurs localisations tumorales existent et cette analyse se concentrera autour de cinq d'entre-elles, les plus communes (sein, rein, poumon, colon et prostate). La place des stratégies nutritionnelles disponibles à l'hôpital ou en ville sera également abordée.

Par ailleurs, le traitement du cancer nécessite l'implication de plusieurs professionnels médicaux et paramédicaux pour une meilleure prise en charge du patient (oncologue médical, diététicien, infirmier, pharmacien, kinésithérapeute, assistant social etc.).

Il est impératif que ce travail soit fait en équipe autour et avec le patient. Une fois le cancer diagnostiqué, la sarcopénie peut s'installer. La survenue de cette sarcopénie au cours du cancer aurait un impact sur la toxicité des traitements anticancéreux. La nutrition clinique et l'exercice physique sembleraient être des solutions appropriées et efficaces en

prévention ou lors de la prise en charge. Ce sont les données qui seront étudiées en deuxième partie de cette thèse.

I. Le contexte actuel

I.1 Statistiques des cancers en France : Epidémiologie

« On estime à 400 000 le nombre de nouveaux cas de cancers (incidence) et à 150 000 le nombre de décès (mortalité) en 2017 en France. Les cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, du sein, du côlon-rectum et du poumon. Le nombre total (ou « brut ») de nouveaux cas de cancers et de décès par cancer en France tend à augmenter mathématiquement, parce que la population française évolue continuellement et compte de plus en plus de personnes âgées »³.

En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer s'élevait à 214 000 chez les hommes et 186 000 chez les femmes.³ Il faut prendre en compte l'évolution démographique afin de pouvoir comparer de façon objective ces chiffres, d'une année sur l'autre et utiliser des taux standardisés d'incidence et de mortalité.

La tendance (incidence et mortalité) est à la baisse chez l'homme et cela s'explique par une diminution du nombre de cancer de la prostate³. Chez la femme, il y a une baisse des taux de mortalité (lié en partie à la diminution du nombre de cancers du sein) mais le taux d'incidence standardisé continue légèrement à augmenter.³

Globalement, la mortalité diminue chez les hommes et les femmes. L'avancée des tests de diagnostic précoces et des traitements plus efficaces permettent la diminution du risque de mourir d'un cancer de nos jours.³

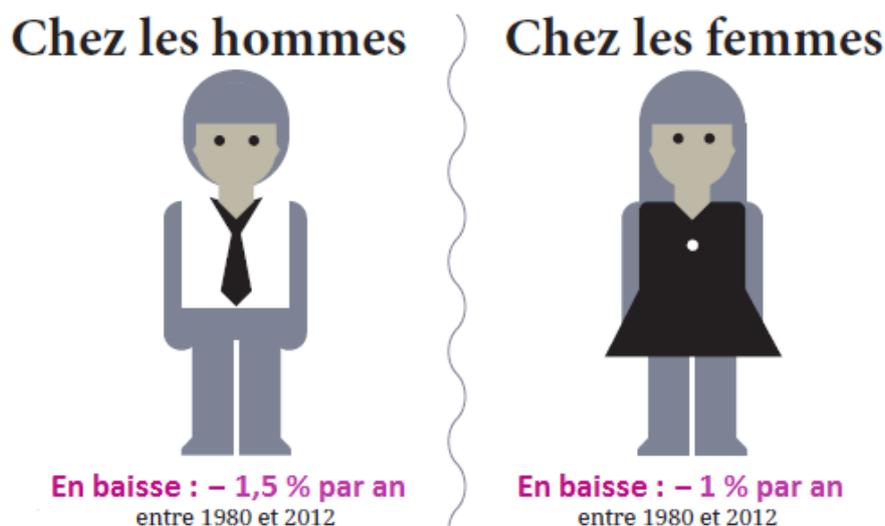


Figure 1. Taux standardisés de mortalité hommes, femmes en France²

I.2 Sarcopénie : définition, modalités d'évaluation et épidémiologie

« Le terme 'Sarcopénie' a été initialement défini en 1989 par Irwin Rosenberg comme la diminution de masse musculaire squelettique liée à l'âge⁴. » Elle désigne le déclin de la fonction musculaire relative à l'âge. Depuis 1989, trois composantes permettent de définir la sarcopénie. Il s'agit d'un déficit de force, de fonction et de masse musculaire qui peuvent être dûs au vieillissement, à la survenue d'une maladie chronique telle que le cancer, à une baisse des apports en protéine et à une sédentarité.^{4,5}

Cette définition est également utilisée par différentes sociétés savantes : EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People), EUGMS (European Geriatric Medicine Society), ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), IAGG-ER (International Association of Gerontology and Geriatrics European Region), IANA (International Academy of Nutrition and Aging).⁵

La société savante EWGSOP fait même la différence entre sarcopénie primaire (due à l'âge) et sarcopénie secondaire associée à une pathologie. Les preuves scientifiques montrent aujourd'hui que la prévalence des pathologies chroniques ne cesse d'augmenter depuis les dix dernières années.⁵

La prévalence de la sarcopénie peut varier de 10% à 50%, selon les techniques d'évaluation, le genre (homme ou femme), la tranche d'âge et les études.⁴ Une grande disparité persiste.

En France, il y a peu de chiffres de prévalence de la sarcopénie sur de grandes cohortes. Debieuvre a présenté à l'ESMO (European Society of Medical Oncology) en 2017 un travail en pneumologie (France et Belgique) mesurant la sarcopénie avec scanner chez 312 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules quel que soit le stade. Il y avait 66.7 % de sarcopénie chez les cachectiques et 68.5 % chez les pré-cachectiques.⁶

Comment diagnostiquer une sarcopénie ? Différentes méthodes d'évaluation existent pour chacune des composantes. Une méthode standardisée a été développée pour quantifier la masse musculaire squelettique (ou masse maigre) chez les patients en routine à l'aide de la tomodensitométrie (TDM) au niveau de la vertèbre lombaire 3 (L3).⁵ Cette méthode peut être utilisée, si nécessaire, en cas de pathologie associée, telle que le cancer.

Table 1
Clinical diagnosis of sarcopenia.

Muscle mass

Anthropometry
^aCorrected arm muscle area (CAMA): $\leq 21.4 \text{ cm}^2$ for men and $\leq 21.6 \text{ cm}^2$ for women

Bioimpedance analysis (BIA)
^bFat-free mass index (FFMI): $\leq 17 \text{ kg/m}^2$ for men; $\leq 15 \text{ kg/m}^2$ for women.
^cSkeletal muscle index (SMI): $< 8.87 \text{ kg/m}^2$ for men; $< 6.42 \text{ kg/m}^2$ for women.

Computed tomography scan
^dLumbar skeletal muscle index (3rd lumbar vertebra): $< 55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men, $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women.

Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)
^eAppendicular skeletal muscle index: $< 7.26 \text{ kg/m}^2$ for men; $< 5.45 \text{ kg/m}^2$ for women.

Muscle strength

Handheld dynamometer
^fGrip strength (GS, kg) [adjusted for body mass index (BMI, kg/m^2)]: Men: BMI ≤ 24 : GS ≤ 29 ; BMI 24.1–28: GS ≤ 30 ; BMI > 28 : GS ≤ 32 . Women: BMI ≤ 23 : GS ≤ 17 ; BMI 23.1–26: GS ≤ 17.3 ; BMI 26.1–29: GS ≤ 18 ; BMI > 29 : GS ≤ 21 .

Physical performance

^fGait speed (4-m walk test): speed $< 0.8 \text{ m/s}$
^gTimed Up and Go (TUG) time that a person takes to rise from a chair, walk three meters, turn around, walk back to the chair, and sit down. $> 10 \text{ s}$
^hShort Physical Performance Battery (SPPB) (standing balance, gait speed, and chair sit-to-stand)

EWGSOP criteria
^fIt is required the presence of low muscle mass combined with low strength or physical performance, i.e., low SMI by BIA plus low grip strength or low gait speed (see above).

Strength and performance questionnaires
^hSARC-F screen for sarcopenia (0–10 score range) (see Table 1)

Tableau 1 : Méthodes d'évaluation de la sarcopénie⁵

Malmstorm et Morley, deux auteurs, ont également développé un questionnaire rapide afin de diagnostiquer la sarcopénie : le SARC- F. Les scores vont de zéro à dix et le questionnaire est basé sur la capacité du muscle à se contracter. Au-delà d'un score équivalent ou supérieur à quatre, le patient est à risque de sarcopénie et d'évènements péjoratifs.

Composante	Question	Score
Force	Quel est votre niveau de difficulté lorsque vous portez et soulevez 4,5kg ?	Aucun = 0 Modéré = 1 Elevé ou incapable = 2
Aide à la marche	Quel est votre niveau de difficulté lorsque vous marchez dans une pièce ?	Aucun = 0 Modéré = 1 Elevé, besoin d'assistance, ou incapable = 2
Lever de chaise	Quel est votre niveau de difficulté lorsque vous levez d'une chaise ou d'un lit ?	Aucun = 0 Modéré = 1 Elevé ou incapable sans assistance = 2
Montée des marches d'escalier	Quel est votre niveau de difficulté lorsque vous devez monter 10 marches d'escalier ?	Aucun = 0 Modéré = 1 Elevé ou incapable = 2
Chutes	Combien de fois êtes-vous tombé au cours de la dernière année ?	Aucun = 0 1 à 3 chutes = 1 4 chutes ou plus = 2

Le score final est de 0 à 10, avec un score de 0 à 2 pour chacune des composantes. Un score supérieur ou équivalent à 4 est prédictif d'une sarcopénie et de mauvais résultats.

Tableau 2 : Le questionnaire SARC – F

« L'évaluation de la masse musculaire peut être effectuée par absorptiométrie biphotonique (Dual X-ray Absorptiometry : DEXA) corps entier, elle permet de quantifier la masse musculaire squelettique ». ⁴ L'index de masse musculaire squelettique (IMS) prend en compte la masse maigre appendiculaire divisée par la taille au carré (en cm²/m²). Il existe d'autres techniques d'évaluation mais chacune présente des avantages et des inconvénients. La masse musculaire et sa fonction sont difficiles à étudier, ce qui explique que la sarcopénie est moins étudiée que d'autres pathologies tel que l'obésité par exemple. ⁴ Ces méthodes ne sont pas utilisées au quotidien comme outils cliniques de dépistage de la sarcopénie.

Les causes de la sarcopénie sont diverses et incluent le mode de vie, l'inactivité physique, les modifications hormonales, le vieillissement etc. Chez les patients atteints de cancer, la cause est également liée à la pathologie et aux traitements. Les mécanismes clés impliqués sont l'inflammation, la sédentarité, un apport faible en protéines et d'autres facteurs liés à l'âge. Une diminution de la stimulation de l'anabolisme *via* les hormones sexuelles et l'insuline growth factor – 1 (IGF-1), un traitement par glucocorticoïdes peuvent également contribuer à une sarcopénie dans certaines conditions.⁵

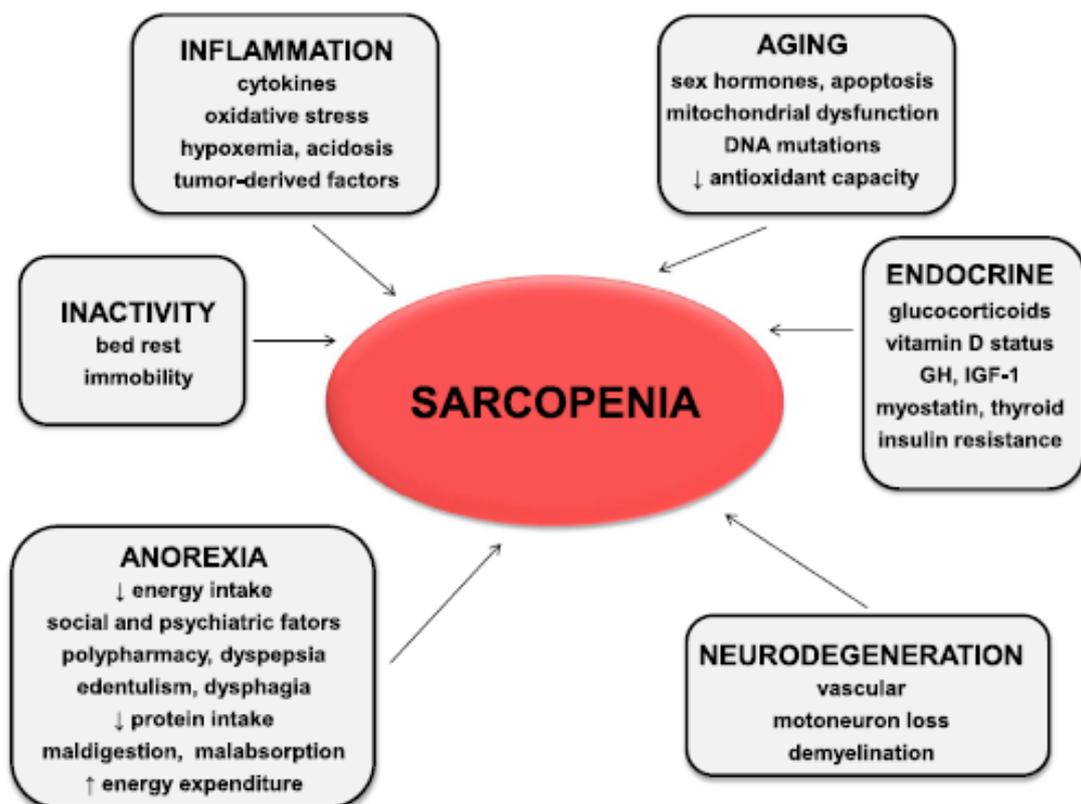


Figure 2. Les causes de la sarcopénie⁵

L'inflammation et l'absence d'activité physique (alitement etc..) surviennent également lors d'un cancer. Chez un sujet sain, la sédentarité (personne alitée) peut causer une perte de masse musculaire de 3 à 5%. Chez les patients soumis à un stress sévère et à une fonte

musculaire majeure, la perte de masse musculaire peut être multipliée d'un facteur 2 à 3. La réponse inflammatoire stimule plusieurs médiateurs (cortisol, cytokines pro-inflammatoires etc..) qui activent directement les complexes enzymatiques multiprotéiques ou protéasomes, l'autophagie du muscle squelettique et également inhiber la synthèse des myofibrilles.⁵

L'inflammation pourrait contribuer au remodelage musculaire en altérant la plaque motrice ou les terminaisons nerveuses périphériques. Au cours de la sarcopénie, la diminution de la masse musculaire s'accompagne de « myostéatose » (une infiltration graisseuse du muscle).⁷

L'activité physique est nécessaire afin que les acides aminés soient utilisés dans la synthèse protéique. Une faible activité et l'alitement ont un impact négatif sur la synthèse protéique.⁸

L'activation du catabolisme, de la diminution de la synthèse protéique et de différents déséquilibres (par exemple : la balance oxydation/réduction) peuvent contribuer à l'installation d'une sarcopénie lorsque le patient ne pratique aucune activité physique.⁵

Des études épidémiologiques chez les personnes âgées montrent que l'inactivité apparaît comme un facteur majeur contribuant à la sarcopénie. Une autre étude publiée dans le JAMA chez le sujet âgé sain et alité, sur une durée de dix jours, montre un impact sur la synthèse protéique et la masse maigre totale (diminutions respectives de 30% et 3,2%).⁹

Différents processus sont aussi impliqués dans la diminution de la fonction musculaire⁴ :

- La dénervation-ré innervation¹⁰,
- La perte de motoneurones¹¹,
- La modification de la répartition des fibres musculaires lentes (type 1) et rapides type 2), la modification de leur surface également¹⁰,
- Le nombre de cellules musculaires satellites, leur capacité à se différencier¹²,

La diminution de la masse et de la force musculaire sont aussi liées à des modifications hormonales (insuline, hormones stéroïdes, hormone de croissance, prolactine, hormones thyroïdiennes et catécholamines). Elles pourraient contribuer dans l'étiopathogénie de la sarcopénie.⁴

De nombreuses anomalies du métabolisme protéique musculaire sont décrites dans le cancer. On assiste à une augmentation des processus pro-apoptotiques et à une diminution des capacités de régénération des cellules musculaires. Les cytokines pro-inflammatoires telles que TNF alpha et IL-1 activent directement deux voies conduisant à la protéolyse musculaire : la voie NF-KB et la voie p38 JAK. Des facteurs protéolytiques produits par les cellules cancéreuses comme le PIF (Proteolysis Inducing Factor) empruntent les mêmes voies. Le PIF augmente la protéolyse et baisse la protéosynthèse de façon importante. Le PIF a été détecté dans les urines des patients cancéreux cachectiques souffrant de diverses tumeurs, alors qu'il en était absent chez des cancéreux de poids stables ou chez des malades non cancéreux.⁸

Lorsque le taux de testostérone dans le sang diminue, il survient une diminution de la synthèse protéique, de la masse et de la force musculaire. Les œstrogènes préviendraient, selon des études épidémiologiques, une perte de masse musculaire. L'hypothèse est qu'une élévation des cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL-6 seraient impliquées dans la sarcopénie. Cette élévation serait elle-même engendrée par une diminution du taux d'œstrogènes.⁴

L'hormone de croissance et l'IGF-1 ont aussi un rôle. L'IGF-1 agit sur les cellules satellites musculaires (prolifération, différenciation) et les fibres musculaires en augmentant la synthèse protéique. L'IGF 1 (insulin-growth factor) induit la synthèse protéique en bloquant

la voie mTOR. Dans les muscles de patients atteints d'un cancer gastrique et pré cachectiques, les taux d'IGF1 étaient significativement diminués. L'insuline a un effet anabolique (stimulation de la synthèse protéique musculaire). L'augmentation de masse grasse et l'infiltration graisseuse du tissu musculaire augmente l'insulino-résistance. L'insulinopénie et/ou l'insulinorésistance peuvent induire une baisse de la protéosynthèse musculaire.⁸

La PTH modifie le taux de calcium dans la cellule en stimulant l'activation de protéines pro-inflammatoires.⁴

La myostatine et l'activine sont deux facteurs de croissance musculaire appartenant à la famille des TGF bêta. Des cellules cancéreuses seraient capables de sécréter ces facteurs.

Selon les travaux d'Antoun et Raynard (2016), les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la sarcopénie sont multiples. Ils sont très liés à ceux de la dénutrition (diminution des apports alimentaires et augmentation des besoins énergétiques) et d'autres plus spécifiques aux perturbations du métabolisme musculaire. La diminution des apports est due à des troubles de l'appétit, régimes restrictifs (jeûne, régime cétogène...), polymédication, malabsorption, obstacle digestif etc. Parmi tous ces mécanismes, les troubles de l'appétit sont la principale cause de diminution des apports. 30 à 75 % des malades sont déjà anorexiques lorsque leur tumeur est découverte.

Chez le patient cancéreux, il existe une réelle dysrégulation de l'appétit au niveau de l'hypothalamus par modification de la balance entre la neurotensine (activée par la leptine) et la *melanin-concentrating hormone* (MCH ; induite par la ghréline).⁸ Ces deux voies contrôlent l'appétit et la prise alimentaire. Elles exercent en permanence un contrôle l'une

sur l'autre. Plusieurs signaux externes et internes (cytokines pro inflammatoires comme le TNF alpha, sérotonine, hyperglycémie induite par l'insulinorésistance, et aussi signaux sensoriels) viennent perturber cet équilibre, induisant une activation de la voie anorexigène et une inhibition de la voie orexigène.⁸

Les troubles du gustatif et olfactif qui peuvent survenir, contribuent également à une diminution des apports énergétiques. Au cours des chimiothérapies notamment, les aversions alimentaires peuvent aussi contribuer à la diminution des apports énergétiques. Les nausées et vomissements, les troubles du transit, les troubles de l'humeur, les douleurs non contrôlées sont aussi des facteurs bien connus qui influencent l'appétit et la prise alimentaire. Les troubles d'ingestion (difficultés d'ouverture buccale, troubles de la mastication et déglutition, fatigue, dyspnée, incapacités fonctionnelles diverses) peuvent également survenir. L'évaluation des ingesta est donc essentielle dans ce contexte.⁸

L'augmentation de la dépense énergétique est fréquente mais limitée dans la majorité des cas. Lorsqu'elle est associée à la diminution des apports caloriques, elle contribue à la perte de poids, à la sarcopénie et à l'apparition de la cachexie cancéreuse. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'hypermétabolisme : une masse tumorale à gros volume ou à croissance rapide ajoute un coût énergétique supplémentaire. Des douleurs incontrôlées ou une agitation sont aussi des sources de besoins supplémentaires. L'activation de cycles futiles a été décrite dans la cachexie cancéreuse, comme le cycle de Cori, ayant un coût en énergie élevé (4 ATP par molécule de lactate produite). D'autres cycles futiles sont liés à des anomalies de la mitochondrie et seraient activés. L'activation des protéines UCP-2 et UCP-3 (uncoupling protein 2 et 3) au niveau du muscle dérégule la phosphorylation oxydative de la mitochondrie. Elle pourrait être activée par TNF alpha. Un enchaînement de réactions pourrait donc aggraver la dépense d'énergie musculaire par l'activation des pompes

calciques entre la mitochondrie et le réticulum endoplasmique, nécessaires à la production d'ATP. Des hauts niveaux d'interféron gamma et d'interleukine 6 sont également associés à l'augmentation du catabolisme musculaire et à une réduction de la synthèse protéique.⁸

Le processus du vieillissement de l'ADN mitochondrial semblerait réduire le métabolisme de la fibre musculaire, de la synthèse protéique et conduirait à la mort cellulaire.⁴

« L'apoptose est un des mécanismes potentiels expliquant la sarcopénie. Les fibres de type 2, celles préférentiellement touchées par le processus de la sarcopénie, sont particulièrement susceptibles à la mort cellulaire programmée. »⁴

Certaines thérapies ciblées agissent sur les mêmes voies de signalisation intracellulaire que celles qui régulent l'apoptose des cellules musculaires : les inhibiteurs de P13K ont des effets qui sont similaires à la sarcopénie. Par exemple, le sorafenib a été étudié, mais les inhibiteurs de mTOR pourraient avoir le même effet. D'autres traitements utilisés en cancérologie sont associés à une diminution de la masse musculaire, comme certains stéroïdes anti-androgènes (abiratérone).¹³

Les facteurs génétiques, selon quelques études épidémiologiques, déterminent environ 50% de la force musculaire et de la performance physique des membres inférieurs.⁴ « Le polymorphisme du gène de la myostatine pourrait expliquer la variabilité interindividuelle face au phénomène de la sarcopénie⁴».

Le taux de synthèse de protéines musculaires diminue d'environ 30% chez une personne âgée versus personne jeune. Cela est lié à l'âge, l'inactivité physique et la dénutrition protéino-énergétique.⁴ Selon les travaux de *Boirie et al.*, en plus de la quantité de protéines et de la composition en acides aminés, le taux de digestion des protéines est un facteur indépendant qui module les dépôts de protéines postprandiaux.¹⁴ Le concept des protéines

lentes et rapides offre de nombreuses applications chez les personnes âgées ou chez les patients souffrant de troubles nutritionnels (dénutrition protéino-énergétique, par exemple, patients gravement malades). Ce concept pourrait également être appliqué aux cas où les concentrations excessives d'acides aminés doivent être évitées tout en préservant l'action anabolique de l'apport protéique (par exemple, maladies rénales, encéphalopathie hépatique).¹⁴ Chez les sujets jeunes, les protéines à digestion lente (par exemple la caséine) semblent induire une meilleure réponse anabolique au niveau du corps entier par rapport aux protéines rapides (par exemple, la protéine de lactosérum).¹⁵ Chez les personnes âgées, cependant, il semble que les protéines qui sont rapidement digérées et absorbées induisent une meilleure réponse anabolique par rapport aux protéines « plus lentes »¹⁵.

Des controverses, contradictions et des méconnaissances persistent encore sur certains facteurs cités précédemment.

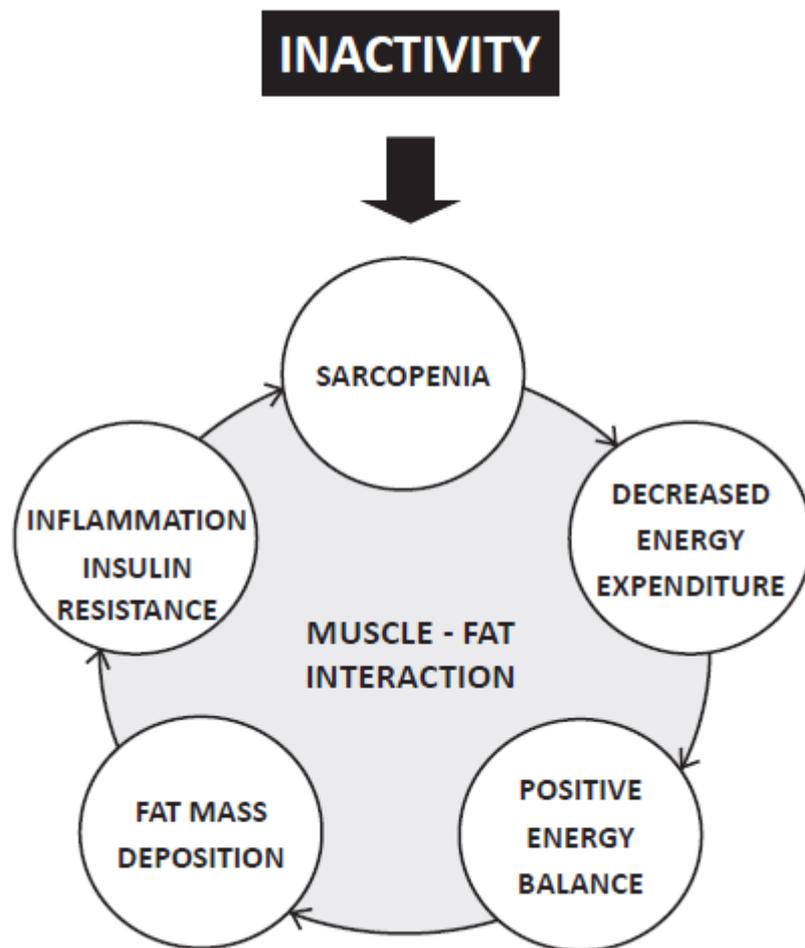


Figure 3. Les conséquences de l'inactivité au niveau de la composition corporelle⁵

La dépense énergétique et les besoins varient considérablement chez les patients atteints de sarcopénie. Le taux de dépôts graisseux a tendance à augmenter, en particulier au niveau abdominal, entraînant l'activation de l'inflammation systémique et une résistance à l'insuline. Ces altérations favorisent le catabolisme causé par l'inactivité. Ce cercle vicieux conduit à une perte progressive de muscle et de graisse. Cela est fréquemment observé chez les patients atteints de maladies chroniques ou de cancer du sein comme dans le vieillissement et la sédentarité.⁵

Dans les pathologies cancéreuses, dans les maladies chroniques, la sarcopénie est considérée comme une affection et ne fait pas partie de l'évolution physiologique. Elle ne se rapporte

pas exclusivement à l'âge, à la dénutrition. Elle est également la conséquence des processus métaboliques liés au cancer et aux effets indésirables des traitements anticancéreux.

Pour cela, la sarcopénie entre dans la définition globale de cachexie cancéreuse. Dénutrition, sarcopénie et cachexie sont des notions différentes mais finalement très liées.

La dénutrition est la résultante d'un déséquilibre entre apports et besoins. Lorsque les apports cibles (protéines et énergie) ne sont pas atteints, des conséquences graves surviennent. Elles sont de sévérités variables. La dénutrition se définit par :

- Un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 18,5
- Une perte de poids involontaire (5% en un mois et 10% en six mois)

Etat nutritionnel et IMC

(Classification OMS pour l'adulte)

IMC (kg/m²)	Etat nutritionnel
< 10	Dénutrition grade V
10,0 à 12,9	Dénutrition grade IV
13,0 à 15,9	Dénutrition grade III
16,0 à 16,9	Dénutrition grade II
17,0 à 18,4	Dénutrition grade I
18,5 à 24,9	Normal
25,0 à 29,9	Surpoids
30,0 à 34,9	Obésité grade I
35,0 à 39,9	Obésité grade II
> 40,0	Obésité grade III

Tableau 3. Etat Nutritionnel et IMC (Classification OMS pour l'adulte)

Au cours d'une dénutrition sévère, les macro et micronutriments sont impactés et cela entraîne l'installation de déficits nutritionnels spécifiques.

La dénutrition est un facteur indépendant de morbi-mortalité¹⁶. Elle augmente le risque de morbi-mortalité chez les patients atteints de cancer.⁵ Il faut différencier dénutrition chronique et dénutrition aiguë. La dénutrition aiguë est causée par une agression (chirurgicale, traumatologique, inflammatoire, ou d'origine infectieuse) et la dénutrition chronique a des conséquences plus graves car elle peut passer inaperçue.¹⁷

Trois processus physiopathologiques surviennent :¹⁷

- Une adaptation des réserves énergétiques,
- Une perte protéique,
- Un déficit en micronutriments.

Au cours du jeûne, les réserves du foie s'épuisent :¹⁷

- La néoglucogénèse commence (pour produire du glucagon afin d'alimenter les organes gluco-dépendants comme le cerveau (140g/jour). Il consomme seulement 18% du glucose provenant de la néoglucogénèse.
- Afin de compenser, ce sont les corps cétoniques provenant de la beta-oxydation des acides gras qui seront consommés. Ces acides gras proviennent de la lipolyse accrue faite pendant le jeûne.
- Après un jour, l'oxydation protéique diminue progressivement, cela représente 4g/j pour 2 semaines ou 25g de protéines.

Lorsque 50% des réserves protéiques sont épuisées (environ 35% de perte de masse cellulaire), la dénutrition peut être mortelle pour le patient. Cela survient au bout de huit semaines de jeûne total.¹⁷

La dénutrition peut être endogène c'est-à-dire liée à certaines affections telles que les cancers etc. ¹⁷ Dénutrition et sarcopénie permettent de déterminer des groupes de patients dont l'augmentation des besoins ou l'insuffisance des apports caloriques peuvent mettre en jeu le pronostic vital et chez qui une prise en charge nutritionnelle et les traitements nécessitent une adaptation.¹⁷

La sarcopénie reste la notion la moins connue des trois en oncologie. La prévalence de la sarcopénie irait entre 5% et 89% dans les pathologies cancéreuses en fonction de la méthode d'évaluation utilisée et de la localisation tumorale.^{18,19}

L'impact et la valeur pronostique de la sarcopénie est aujourd'hui prouvée et documentée.^{20,21} La tolérance aux traitements anticancéreux est également impactée.^{22 23 24}

25 26 27

Dans une revue de 67 études, le taux de la sarcopénie varie entre 14 et 61% en fonction du stade de la maladie et de la localisation tumorale. ²⁸

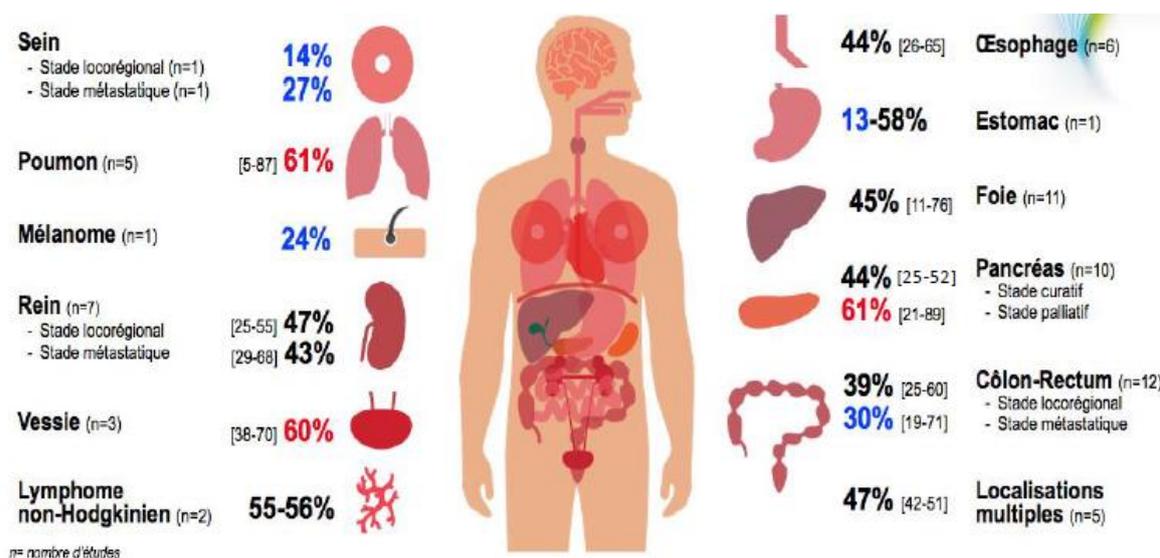


Figure 4. Prévalence de la sarcopénie par localisation tumorale²⁸

Les chiffres peuvent paraître surprenants. On observe plusieurs variations en fonction des localisations tumorales et du stade de la maladie.

Les différentes sources bibliographiques objectivent l'importance et l'impact de la sarcopénie chez les patients atteints de cancers. Plusieurs stratégies sont mises en place pour prendre charge la dénutrition et la sarcopénie chez ces patients, notamment dans les nouvelles recommandations de l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism).

La dénutrition et la perte de masse musculaire sont fréquentes chez les patients cancéreux et ont un impact clinique négatif. Elles peuvent être causées par un apport alimentaire insuffisant, une activité physique réduite et/ou une augmentation du catabolisme lié à de profondes perturbations métaboliques. Pour dépister, prévenir, évaluer, surveiller et traiter la dénutrition, des procédures opérationnelles et un contrôle de la qualité devraient être établis dans chaque institution impliquée dans le traitement des patients cancéreux.²⁹

Tous les patients cancéreux doivent faire l'objet d'un dépistage régulier du risque ou de la présence d'une dénutrition. Chez tous ces patients, à l'exception de ceux en fin de vie, les besoins en énergie et en substrats doivent être satisfaits et ce de manière progressive par interventions nutritionnelles allant du conseil alimentaire à la prise en charge médicale par la nutrition parentérale.²⁹

Cependant, des avantages et des risques existent selon les interventions nutritionnelles. Ils doivent être équilibrés avec une attention particulière chez les patients atteints d'une maladie avancée. Les soins nutritionnels doivent toujours être accompagnés d'un entraînement physique.²⁹

Chez les patients atteints d'un cancer au stade très avancé, il existe peu d'agents pharmacologiques et pharmaco-nutriments. Ils ont des effets limités contre la dénutrition.

Chez les patients cancéreux, la dénutrition est associée à un mauvais pronostic.²⁹

La prise en charge est multimodale, pluridisciplinaire et se fait à trois niveaux en tentant ²⁹:

- De réguler l'inflammation,
- De maintenir la masse musculaire et
- De prendre en charge la dénutrition.

Lorsque l'IMS (Index Musculo-Squelettique) est en dessous des seuils suivants chez l'Homme : $<55\text{cm}^2/\text{m}^2$ et chez la Femme : $<39\text{cm}^2/\text{m}^2$, il est fortement associé à une augmentation de la mortalité, des complications de chirurgie du cancer et à des augmentations de la toxicité des traitements anticancéreux. ²⁹

Les objectifs de la prise en charge nutritionnelle doivent donc accorder une importance considérable à la préservation et/ou au gain de masse musculaire. L'activité physique et le statut de performance sont altérés chez de nombreux patients atteints de cancer, ce qui est souvent accompagné d'une nouvelle perte de masse musculaire. Une prise en charge nutritionnelle associée à la thérapie physique sont recommandées. ²⁹

De toute évidence, le meilleur moyen de maintenir ou d'augmenter l'apport en énergie et en protéines consiste à manger normalement. Cependant, cela est souvent difficile et, en plus des conseils diététiques, des compléments nutritionnels oraux sont parfois nécessaires. Les compléments nutritionnels oraux sont des mélanges nutritionnels homogènes et généralement complets pour la consommation per os. Ils sont disponibles dans les pharmacies et sont souvent recommandés pour compléter l'apport alimentaire. Si l'apport en nutriments reste insuffisant, une nutrition complète par voie orale, entérale ou parentérale peut être indiquée, en fonction du niveau d'intégrité du système gastro intestinal. La nutrition

parentérale peut être indiquée par exemple dans des cas d'obstruction ou d'insuffisance intestinale.²⁹

En somme, la nutrition artificielle correspond à l'administration de nutriments *via* la voie entérale (sonde naso-gastrique ou gastrostomie) ou *via* la voie parentérale (voie veineuse centrale ou périphérique). La thérapie physique comprend les activités physiques de la vie quotidienne, l'exercice en résistance et l'entraînement aérobique, les techniques pour augmenter la masse musculaire et/ou la force musculaire. Dans ce contexte, la thérapie physique est destinée à promouvoir l'anabolisme et donc promouvoir la rétention et l'utilisation des nutriments.²⁹

Les patients atteints de cancer sont enclins au déconditionnement physique en plus des effets des déficits nutritionnels. L'inactivité provoque une fonte musculaire, potentialise le catabolisme et désensibilise le muscle aux facteurs anaboliques. Des traitements médicamenteux chez les patients sévèrement dénutris et étant composés d'agents pharmacologiques sont aussi utilisés (stimuler l'appétit et/-ou la motilité intestinale ; pour diminuer les effets systémiques, l'inflammation et/-ou l'hypercatabolisme ; ou pour augmenter la masse musculaire et/-ou améliorer l'anabolisme.)²⁹

Selon les dernières recommandations de l'ESPEN, l'apport journalier en protéines serait de 1 à 1,5 grammes par kilogramme et même jusqu'à 2 grammes par kilogramme.

La thérapie physique devrait être incluse dans les parcours de soin du patient cancéreux même si plus de preuves sont nécessaires. Il faudrait également que le patient continue cette thérapie physique après sa sortie d'hôpital.²⁹

Les données provenant d'études publiées fournissent des preuves relativement solides. La thérapie physique est un traitement complémentaire bien toléré et sûr, capable d'atténuer

plusieurs effets secondaires liés au traitement anti cancéreux chez les patients dans le cadre du programme PEACE. En outre, différentes études observationnelles suggèrent que des niveaux d'activité physique plus élevés pourraient être associés à une amélioration du pronostic chez les patients atteints de tumeurs solides. En ce qui concerne les études en cours, 82 études cliniques indépendantes ont été identifiées. Conformément aux travaux antérieurs, la plupart des études en cours sont conduites pendant ou après un traitement adjuvant chez des femmes atteintes de cancer du sein, avec une pratique conforme aux standards en matière de prescription d'exercice. Parmi toutes les études, il y avait un total d'environ 51 critères principaux. Dans deux tiers des études, le critère d'évaluation principal était la qualité de vie, la fatigue ou le fonctionnement physique.³⁰

Une revue systématique a été réalisée pour étudier l'effet de l'exercice physique (aérobie, résistance ou une combinaison des deux) sur la masse et la force musculaires de patients atteints d'un cancer présentant différents types et stades de cancer. Sur 16 essais contrôlés randomisés, les études ont démontré que les exercices d'aérobie et de résistance améliorent davantage la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs que les soins habituels. Peu d'études ont évalué l'effet de l'exercice sur la masse musculaire. La plupart des études ont été réalisées chez des patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate à un stade précoce.³¹

Les scores d'activité physique sont corrélés de façon significative avec le stade de la maladie, l'état fonctionnel (performance status) et la Qualité de Vie (QoL) des patients atteints de cancer. Par conséquent, la surveillance ou le monitoring de l'activité physique peut faire des estimations objectives significatives de l'état fonctionnel du patient en réponse au cancer et à son traitement et peut fournir des résultats sur la qualité de vie.³²

Dans la maladie cancéreuse, tout concourt à la l'augmentation de la protéolyse musculaire et à la diminution de la synthèse protéique qui contribuent à la sarcopénie. Mais quelles sont les propositions pour prévenir la sarcopénie ? C'est la question qui sera abordée au cours de cette seconde partie.

II.Prévention de la sarcopénie en oncologie

Le cancer est une pathologie qui favorise l'atrophie musculaire, en particulier chez les patients âgés.³³ L'âge est une donnée importante, plus le patient sarcopénique est âgé, plus il perdra de la masse musculaire avant et après le diagnostic du cancer.

Pour les patients atteints de cancer, la stratégie thérapeutique doit être personnalisée en fonction de la progression tumorale et diverses interventions affectant l'apport nutritionnel et le métabolisme du patient. Selon le travail de *Zhang et al.*, être un homme et être lymphopénique constituerait des facteurs de risque majeurs de la sarcopénie.³³ Celle-ci a également un impact sur la tolérance aux traitements. Il est également nécessaire de prévenir les effets indésirables tels que les infections, diarrhées, myélosuppression, durant les traitements anticancéreux chez les patients sarcopéniques. Sans cela, un cercle vicieux s'installe.

L'ESPEN (European Society for clinical Nutrition and Metabolism) éditent en 2017 les recommandations générales pour tous les patients cancéreux, que ce soit en matière de comportement (exercice, hygiène de vie) mais également en ce qui concerne les aspects nutritionnels (régimes, suppléments, restrictions).²⁹

L'article évoque également des catégories de patients spécifiques (traités soit par chirurgie, soit par chimiothérapies ciblées ou non, à visée curative ou palliative), dont la prise en charge nutritionnelle varie selon les différents modes de traitements et selon les différents objectifs désirés.²⁹

Chez les patients atteints de cancer, la perte de poids, les troubles métaboliques et la dénutrition (s'accompagnant d'une fonte musculaire associée à celle de la masse grasse) altèrent le pronostic des patients : dégradation de la qualité de vie, augmentation des

complications du traitement et diminution de la survie (liée aux complications thérapeutiques et au stade tumoral). Aussi, un projet thérapeutique cohérent et multidisciplinaire doit prendre en charge la dénutrition du malade cancéreux, pour laquelle existent des possibilités thérapeutiques spécifiques.²⁹

Les présentes recommandations nutritionnelles ont donc été élaborées afin d'améliorer le dépistage précoce et le traitement de la malnutrition et des troubles métaboliques chez les patients cancéreux. Elles ont été commandées et soutenues financièrement par l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) et par l'EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer), grâce à une initiative européenne commune.²⁹

Les membres des groupes d'experts ont été sélectionnés par l'ESPEN incluant un large éventail de domaines d'expertise, permettant d'assurer la multidisciplinarité requise. Les méta-analyses, revues systématiques de la littérature et études comparatives basées sur le format PICO (Population, Interventions, Comparator, Outcomes) ont été incluses dans l'analyse, avec comme critères principaux de résultats : la survie globale, la survie sans maladie, la qualité de vie, l'état de performance en fin du traitement et les complications. Les critères secondaires étaient les modifications de poids corporel, et l'indice de masse corporelle. Enfin, l'élaboration des présentes recommandations a été réalisée à l'aide de la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), permettant d'évaluer le niveau de preuve des études, et de quantifier la force de chaque recommandation.²⁹

Il en résulte que tous les patients cancéreux devraient être régulièrement dépistés pour le risque ou la présence de malnutrition. À l'exception de la fin de vie, les besoins en énergie et en substrats devraient être satisfaits, en proposant de façon progressive des interventions nutritionnelles allant de la simple supplémentation orale à la nutrition parentérale.²⁹

Pour l'ensemble des patients cancéreux, l'ESPEN recommande :

- Un apport en protéines supérieur à 1 g/kg/jour et si possible atteignant 1,5 g/kg/jour ;
- Ne pas faire de restriction énergétique chez les patients malnutris ou à risque ;
- La mise en place d'une nutrition artificielle par nutrition entérale, ou à défaut par nutrition parentérale (échec ou impossibilité de la nutrition entérale), pour les patients chez qui la nutrition orale demeure inadéquate malgré les conseils diététiques et les compléments nutritionnels oraux ;
- La mise en place d'une nutrition artificielle à domicile (nutrition entérale ou nutrition parentérale), en cas d'apports chroniquement insuffisants et/ou de malabsorption ;
- La pratique d'exercices physiques par le patient en plus des soins nutritionnels, afin de maintenir la masse, la fonction et le métabolisme musculaires ;
- Une complémentation en omega-3 ou en huile de poisson pour les patients cancéreux à un stade avancé, traités par chimiothérapie, et à risque de perte de poids ou malnutris.

L'ESPEN a également détaillé des interventions spécifiques à certaines catégories de patients :

- En cas de chirurgie, il est recommandé d'utiliser les programmes ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) pour tous les patients et l'immunonutrition orale (arginine, omega-3, nucléotides) ou la nutrition entérale en périopératoire pour les cancers digestifs hauts ;
- En cas de radiothérapie, la nutrition parentérale ne doit pas être utilisée de façon systématique, mais seulement si l'alimentation orale ou la nutrition entérale s'avèrent impossibles (entérite radique ou malabsorption sévère). En cas de mucite radio induite ou de tumeur obstructive (ORL ou thorax), la nutrition entérale par sonde s'impose.

Enfin, aucune preuve ne conforte l'intérêt de la glutamine dans la prise en charge des toxicités radio-induites ;

- Lors de la chimiothérapie, il apparaît essentiel de maintenir une activité physique et d'assurer une nutrition adaptée au besoin, en utilisant la nutrition entérale et/ou la nutrition parentérale.

- Pour les stades avancés ne recevant pas de traitement anti-tumoral, les interventions nutritionnelles ne devraient être envisagées qu'après discussion avec le patient de la balance bénéfiques/risques et de la qualité de vie sous traitement.

Enfin, chez les patients en fin de vie, le traitement devrait alors être basé essentiellement sur le confort de ces derniers.²⁹

II.1 La nutrition clinique

De plus en plus de preuves relient la nutrition à la masse, à la force et à la fonction musculaires chez les personnes âgées, adultes, suggérant qu'elle a un rôle important à jouer à la fois dans la prévention et la prise en charge de la sarcopénie.³⁴ Il existe des preuves sur le rôle des protéines alimentaires et de l'activité physique en tant que stimuli anaboliques clés pour la synthèse des protéines musculaires.³⁴

Les variations du déclin de la masse musculaire et de la force musculaire dans la population soulignent l'influence des comportements. Des facteurs tels que le régime alimentaire et le mode de vie dans l'étiologie de la sarcopénie, suggèrent que ces facteurs peuvent être efficaces pour prévenir et traiter la sarcopénie. La diminution des apports alimentaires chez les personnes âgées contribue à la perte de poids, avec des conséquences sur la masse musculaire, la force et la fonction physique.

Un certain nombre d'études observationnelles ont été effectuées, allant du soutien nutritionnel à la supplémentation avec des nutriments spécifiques. Les nutriments les plus régulièrement liés aux composantes de la sarcopénie dans ces études comprennent des

protéines, de la vitamine D, des nutriments anti-oxydants (tels que les caroténoïdes, le sélénium et les vitamines E et C) et des acides gras polyinsaturés à longue chaîne³⁴.

Les protéines alimentaires fournissent les acides aminés nécessaires à la synthèse de protéines musculaires. Elles agissent comme stimulus anabolique avec des effets directs sur la synthèse protéique. Par exemple, il existe une étude où 20 grammes de caséine 'marquée' ont été apportés, afin de mesurer les effets de l'ingestion de protéines alimentaires sur la synthèse des protéines musculaires chez des jeunes adultes. Groen et al ont démontré que plus de la moitié (~ 55%) des acides aminés dérivés des protéines étaient biodisponibles au niveau périphérique, cinq heures après le repas, avec environ 11% de ces acides aminés (2,2 ± 0,3 g) incorporés dans le muscle *de novo*, au cours de cette période.³⁴

Pour les personnes âgées, la réponse anabolique à l'ingestion de protéines peut être moindre, suggérant que les besoins protéiques doivent être plus élevés afin de maintenir l'équilibre en azote et prévenir la perte de masse et de force musculaire.³⁵ Quelques controverses subsistent car les études ont des méthodes différentes et ne sont pas assez robustes (peu de patients inclus).³⁴

Dans un autre travail de Wall et al, des données sont obtenues à l'aide des traceurs isotopiques stables le taux de synthèse protéique en post-absorption et en postprandiale dans des groupes de jeunes et d'hommes plus âgés. En post-absorption, le taux de synthèse de protéines musculaires ne différait pas entre les deux groupes. Cependant, la synthèse de protéines musculaires après ingestion 20 grammes de protéines était 16% plus faible dans le groupe des hommes plus âgés. Il y avait une différence significative entre hommes jeunes et plus âgés, les taux variaient en post-absorptif et en post prandial.³⁴

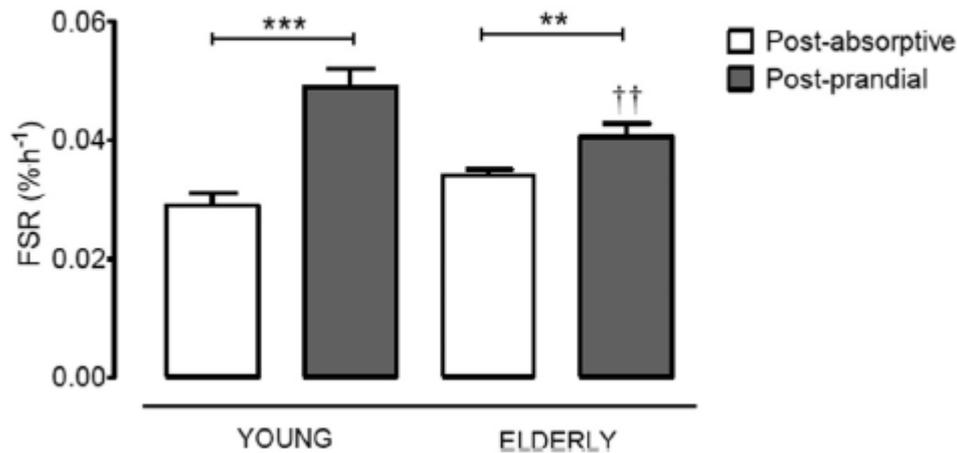


Figure 5. Taux de synthèse de protéines musculaires fractionnées (FSR) mixtes chez des hommes sains, jeunes et âgés, à l'état post-absorption (n = 34 jeunes, n = 72 âgés) et post-prandiaux (n = 35 jeunes, n = 40 âgés) lors de l'ingestion de 20 g de protéines.³⁴

D'autres études démontreraient qu'un apport faible en protéines serait lié à une perte musculaire plus importante. Les preuves suggèrent que la supplémentation en protéines devrait avoir le potentiel de ralentir la perte de muscle sarcopénique, en particulier chez les personnes âgées ayant un faible apport habituel. Cependant, même si des études montrent des effets positifs, le bénéfice fonctionnel de la supplémentation est mitigé³⁶.

Il a été démontré que les acides aminés à chaîne ramifiée augmentent la synthèse des protéines du muscle squelettique et son poids net. La supplémentation en leucine, l'isoleucine et valine a été utilisée pour améliorer les performances sportives et atténuer la perte musculaire.

Une revue systématique et une méta-analyse ont conclu que l'ingestion de leucine augmentait le taux de synthèse fractionnelle des protéines musculaires chez les individus, et pouvait être utile pour remédier aux déclin de la masse musculaire. Il y a aussi le β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB), un métabolite clé de la leucine, avec des effets anti-cataboliques démontrés. Les résultats d'une étude récente suggèrent un lien entre déclin du HMB

endogène et l'âge ; les concentrations plasmatiques étaient en corrélation avec la masse maigre appendiculaire et la force musculaire chez des jeunes adultes et plus âgés.

D'autres preuves démontrent que le processus de synthèse musculaire diffère selon l'origine des protéines : avec des effets anaboliques moindres avec les protéines végétales versus protéines animales.³⁷

Des données de la littérature indiquent que la consommation d'un repas après la pratique d'exercice modifierait l'absorption des acides aminés. La digestion des protéines alimentaires et la cinétique d'absorption après exercice semblent comparables lorsqu'elles sont mesurées à la suite d'un repas chez les hommes jeunes et plus âgés.

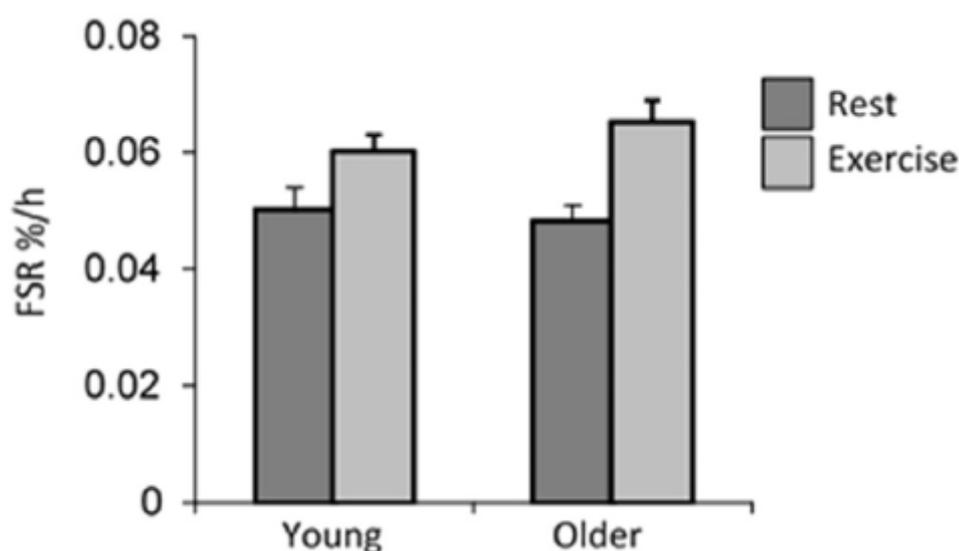


Figure 6. Taux de synthèse de protéines musculaires fractionnées (FSR) mixtes après ingestion chez les hommes (n = 24) et les plus âgés (n = 24) au repos et après l'exercice, sur la base de supplémentation en L- [1-13C] phénylalanine (traceur ingéré).³⁴

Sur cette figure, un paramètre est significatif : effet de l'âge, $P = 0,62$; effet de l'exercice, $P = 0,05$; effet de l'exercice et de l'âge, $P = 0,52$.

La diminution de la synthèse protéique est exacerbée au cours d'une maladie.

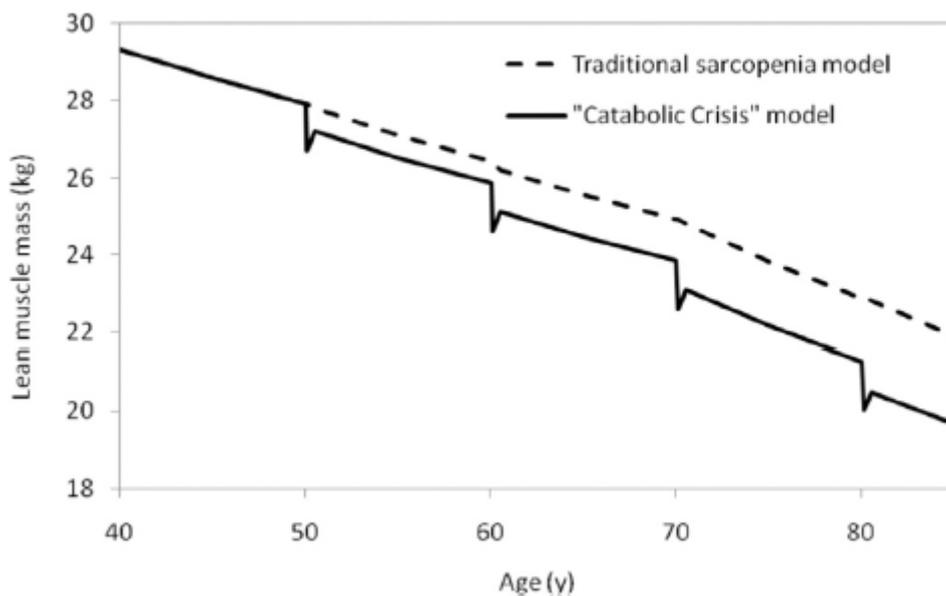


Figure 7. Courbe de la perte de muscle (en kg) en fonction de l'âge chez le sujet sain et le sujet malade³⁴

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir la nutrition et/ou l'exercice comme des traitements permettant :

- D'améliorer la sensibilité musculaire,
- Prévenir ou atténuer la perte de masse musculaire,
- Déterminer les effets préventifs pour les personnes âgées vivant en bonne santé.

Les avantages supplémentaires d'un support nutritionnel approprié peuvent varier, en fonction du programme d'exercice, de l'âge et du statut du patient, il apparaît que la combinaison d'exercice physique et de prise en charge nutritionnelle appropriée est probablement une stratégie thérapeutique intéressante pour le maintien de la force et la masse musculaires.

Il y a également des preuves robustes démontrant les bénéfices potentiels de la supplémentation de vitamine D pour préserver la fonction physique, la masse et la force musculaires chez les personnes âgées pour prévenir et traiter la sarcopénie. Des données additionnelles de l'étude PROVIDE suggèrent qu'une supplémentation en vitamine D

associée à d'autres nutriments est importante. Cette étude démontre qu'une supplémentation en vitamine D, lactosérum (riche en leucine) et un mélange de micronutriments, sur une période de 13 semaines, a entraîné des gains plus importants en masse musculaire appendiculaire et amélioration du test de lever de chaise (*get-up and go*) chez des personnes âgées sarcopéniques, comparé à un groupe de contrôle recevant une supplémentation isocalorique (sans protéines ni micronutriments).³⁴

Une récente méta-analyse incluant 68 études démontre qu'une supplémentation en acides gras poly-insaturés oméga 3 d'origine marine diminuerait les taux de CRP, IL-6 et TNF - α . Plus la durée de la supplémentation était longue, plus les changements étaient marqués. Mis à part les effets sur la réponse inflammatoire, il y a de plus en plus de preuves sur les effets directs des acides gras oméga-3 sur la synthèse des protéines musculaires ; agissant *via* la voie de signalisation mTOR ; l'hypothèse est que la complémentation en acides gras oméga 3 pourrait augmenter les gains de masse musculaire chez les personnes âgées en surmontant les effets de la résistance métabolique liés à l'âge. Dans un essai contrôlé randomisé, la supplémentation de patients âgés avec de l'EPA et du DHA n'a eu aucun effet sur les vitesses de base de synthèse des protéines musculaires, comparativement aux adultes recevant de l'huile de maïs. Mais l'augmentation du taux de synthèse des protéines musculaires au cours d'une hyperaminoacidémie- hyperinsulinémie était environ 3 fois supérieure. Cet effet semble être médié, au moins partiellement, par des modifications du muscle sur la voie de signalisation mTOR. Ces données ont été démontrées sur des modèles *in-vitro* et chez de jeunes adultes.

En conclusion, la nutrition a un rôle important à jouer à la fois dans la prévention et la prise en charge de la sarcopénie. Il faut souligner l'importance des habitudes alimentaires, afin de garantir un apport suffisant en protéines, vitamine D, nutriments antioxydants et acides gras

polyinsaturés à longue chaîne. Une grande partie des preuves reste observationnelle et provient des pays à revenus élevés. D'autres essais robustes, sur des populations plus diverses, sont nécessaires pour comprendre les effets de chaque nutriment, leur dose et la durée d'administration nécessaire. Les travaux futurs devraient également considérer le rôle des interventions ciblées sur des sous-groupes plus vulnérables de la population qui ont des caractéristiques phénotypiques spécifiques, ou selon le stade de la sarcopénie, ou selon leur régime alimentaire habituel et leur statut nutritionnel.³⁴

Il faut également aborder la notion de cachexie, pour laquelle les recherches et la prise en charge sont plus avancées. En effet, la cachexie du cancer est une affection clinique grave et invalidante qui survient fréquemment au cours du développement de nombreux types de cancer. La fonte musculaire est un marqueur de la cachexie cancéreuse, elle est associée à des conséquences cliniques graves telles qu'une altération des capacités physiques, une mauvaise qualité de vie, une tolérance réduite aux traitements et une survie plus courte. La cachexie cancéreuse peut évoluer ; différents stades existent ; A savoir la pré-cachexie, la cachexie et la cachexie réfractaire. Compte tenu de ses conséquences cliniques préjudiciables, il semble primordial pour prévenir et/ou ralentir la progression de la cachexie cancéreuse vers son stade réfractaire, en mettant en œuvre le diagnostic et les traitements précoces des altérations au niveau nutritionnel et métabolique survenant au cours du cancer. Les recherches sur les mécanismes moléculaires sous-jacents ont évolué depuis quelques années, permettant ainsi l'identification de plusieurs cibles thérapeutiques potentielles et le développement de nombreux médicaments.³⁸

Une chose devient évidente, la prise en charge de cette affection nécessitera l'instauration de plusieurs traitements/thérapies, au vu de la complexité de cette comorbidité et de la fonte

musculaire liées au cancer. Des prises en charges multimodales, précoces et structurées (y compris la nutrition ciblée en suppléments, exercice physique et interventions pharmacologiques) sont nécessaires pour prévenir et/ou traiter les conséquences dévastatrices de cette comorbidité liée au cancer.³⁸

II.2 L'activité physique

Selon l'OMS, on entend par activité physique tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique. La sédentarité (manque d'activité physique) est considérée comme le quatrième facteur de risque de décès dans le monde (6%).²

L'activité physique est un facteur protecteur des cancers et l'inactivité physique un facteur de risque de cancer en France.

FACTEUR PROTECTEUR	LOCALISATION DES CANCERS DIMINUÉS
Activité physique	sein, côlon, endomètre, poumon
Allaitement	sein
Fibres alimentaires	côlon-rectum
Fruits et légumes	cavité buccale, pharynx, larynx, œsophage, estomac, poumon (fruits)

Source WCRF: www.wcrf.org - Rapport INCa nutrition et cancers, 2015 [6]

Tableau 4 : Facteurs protecteurs de cancer²

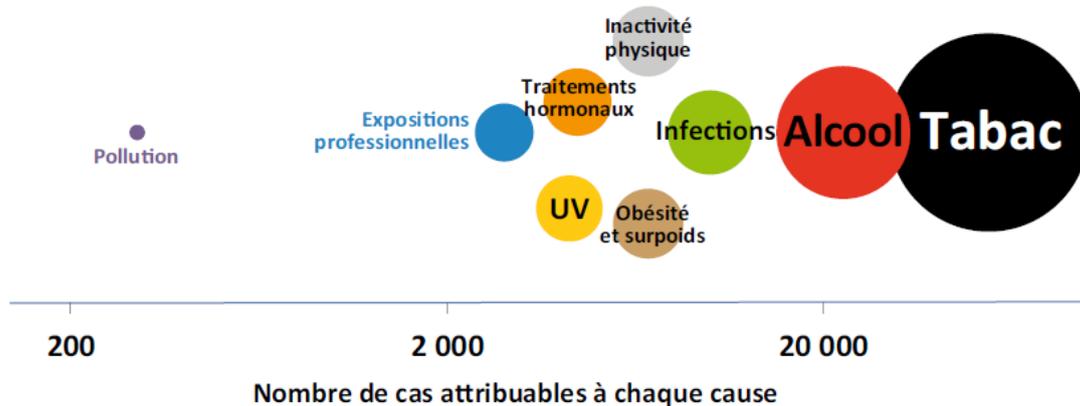


Figure 8. Nombre de cas de cancers attribuables aux différents facteurs de risque de cancer en France en 2000, CIRC 2007²

L'activité physique inclut tous les mouvements de la vie quotidienne. Elle ne se réduit pas à l'unique pratique de sport (loisir ou compétition). Elle intègre également l'activité physique pratiquée dans le cadre de la vie professionnelle et de la vie courante telles que les activités ménagères, le jardinage, les transports etc. L'alimentation et l'activité physique correspondent à une composante de la nutrition car elle contribue à l'équilibre entre les apports provenant de l'alimentation et les dépenses énergétiques engendrées par l'activité physique. Les liens entre activité physique et la localisation de plusieurs cancers ont été étudiées par différents experts au niveau national et international.

L'activité physique est associée à :

- Une diminution du risque de cancer du côlon,
- Une diminution du risque du cancer du sein,
- Une diminution du risque du cancer de l'endomètre,

D'autres publications suggèrent qu'elle a un rôle protecteur sur d'autres cancers (poumons, pancréas, prostate et ovaire) mais les données actuelles ne permettent pas encore de l'affirmer.

L'effet bénéfique de l'activité physique sur le risque de cancers pourrait s'expliquer par les mécanismes suivants :

- Elle a des effets sur le poids et l'adiposité (surtout abdominale),
- Sur différentes hormones et facteurs de croissance (avec des taux circulants qui diminuent, par exemple ceux de l'insuline et de l'IGF-1). Ces taux plasmatiques augmentent chez les personnes en surpoids, obèses et cela favorise la prolifération cellulaire.

De plus, concernant les cancers du côlon, le risque pourrait être spécifiquement diminué *via* l'accélération du transit intestinal, qui réduirait le temps d'exposition de la muqueuse digestive aux éléments cancérigènes provenant de l'alimentation.

Des travaux récents montrent que cet effet passe par une action du sécrétome musculaire qui agit sur les lymphocytes T cytotoxiques.³⁹

Pour les cancers du sein (en postménopause) et cancers de l'endomètre, l'activité physique aurait un rôle protecteur par la diminution de la production d'œstrogènes qui constituent un facteur de risque (cancer du sein). Elle augmente aussi la production de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) qui provoque la baisse de disponibilité des œstrogènes, cela stimule l'immunité via une augmentation du nombre et/ou de l'activité des cellules de défense de l'organisme (macrophages et lymphocytes).

L'inactivité physique et l'activité physique ont une influence opposée sur le risque de mortalité par cancers.

« En France, 63 % des adultes de 18 à 74 ans pratiquent un niveau d'activité physique équivalent à au moins 30 minutes d'activité physique modérée par jour, au moins 5 fois par semaine. Cette proportion est similaire chez les hommes et chez les femmes. En revanche, la pratique d'une activité physique de niveau élevé concerne environ 43 % des adultes. Ce

niveau est atteint par un plus grand nombre d'hommes que de femmes. Environ un adolescent de 15-17 ans sur deux (52 %) pratique une activité physique de niveau élevé (66 % de garçons et 38 % de filles) »⁴⁰

L'activité physique et la sarcopénie ont un lien conduisant à un cercle vicieux.

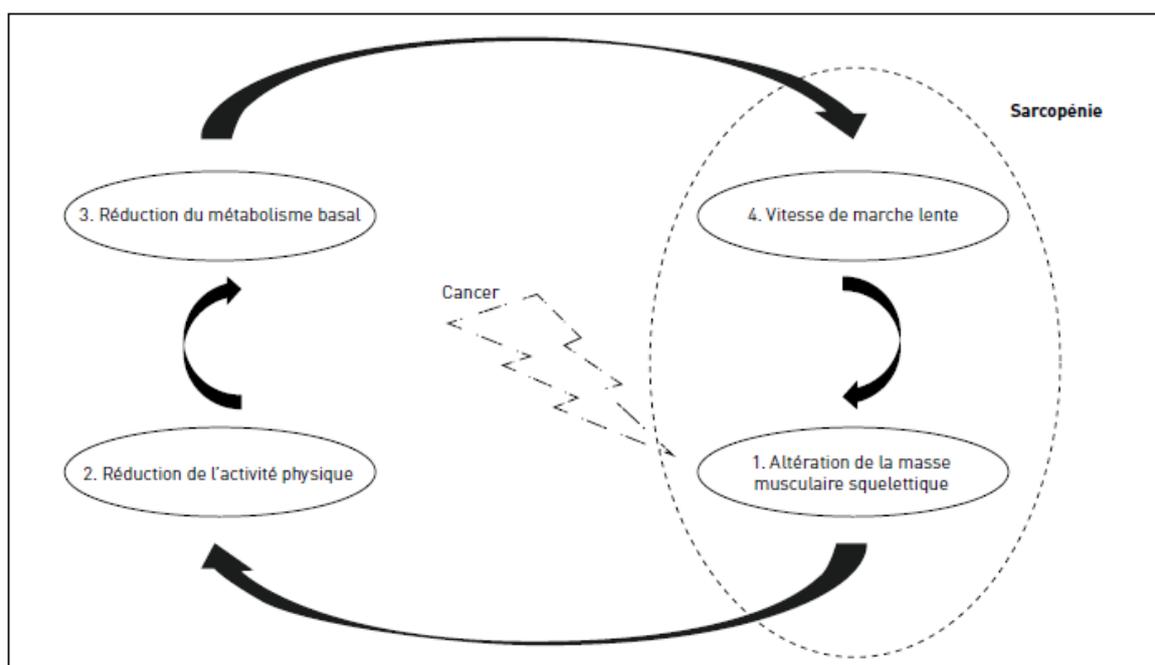


Figure 9. Cercle vicieux et lien entre sarcopénie et activité physique au cours du cancer⁴¹

La perte de la masse musculaire initiale a un effet réducteur sur l'activité et les performances physiques. Cela impacte la vitalité globale en la réduisant. « La vitesse de marche constitue la variable clinique apparente avec en retour une influence négative sur la masse musculaire »⁴¹. L'équipe de Pamoukdjian et al a démontré le lien indépendant entre vitesse de marche lente (au seuil de 0,8 m/s) et le décès précoce survenant dans les 6 mois suivant le traitement du cancer. (Population onco-gériatrique dont la moyenne d'âge était de 80,6 ans).

Pour les cancers à stade avancé, il existe des preuves solides sur l'effet bénéfique de l'exercice physique en oncologie. La recherche en médecine pour les patients atteints d'un

cancer avancé s'est développée rapidement ces dernières années. La revue d'Heywood et al. fournit une analyse complète de la littérature actuelle sur les réponses des symptômes individuels à un exercice ciblé chez les patients atteints d'un cancer avancé. Les interventions d'exercices pour les patients atteints d'un cancer avancé semblent améliorer efficacement la fonction physique, la qualité de vie, la fatigue, la composition corporelle, la fonction psychosociale et la qualité du sommeil. La dose optimale d'exercice en ce qui concerne la fréquence, l'intensité, le temps et le type les plus efficaces pour obtenir des résultats cliniques favorables n'est pas tout à fait claire. La littérature est limitée en quantité et en qualité aux études spécifiquement consacrées à ce sujet. Les cliniciens sont fortement encouragés à renvoyer leurs patients atteints d'un cancer avancé à des professionnels qualifiés, capables de dispenser des programmes d'exercices personnalisés si des interventions visant à améliorer les symptômes couramment observés aux stades avancés du cancer sont recherchés.⁴²

Pour les cancers du sein de stade II + chez les femmes, une autre revue de Ben Singh et al., dont les résultats confirment l'innocuité, la faisabilité et les effets de l'exercice pour les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade II +, suggérant que les lignes directrices nationales et internationales en matière d'exercice semblent généralisables aux femmes atteintes d'un cancer du sein local, régional ou distant.⁴³

Un essai clinique multicentrique, randomisé paru récemment, montre que les personnes âgées atteintes de cancer subissent des effets fonctionnels négatifs sur le long terme. Ces effets sont dûs tant au cancer qu'aux traitements. L'exercice pourrait diminuer le déclin fonctionnel lié à l'âge et au cancer.⁴⁴

L'activité et l'exercice physique devraient être intégrés dans la prise en charge multimodale. La pratique d'activité physique en prévention est primordiale en oncologie. Concernant la

prévention de la sarcopénie chez les patients atteints de cancer, elle semblerait être un outil intéressant tant les conséquences de l'inactivité physique sont désastreuses. Il existe à ce jour plusieurs associations et structures promouvant et permettant un accompagnement sur le plan physique des patients atteints de cancer.

Par exemple, « La CAMI Sport & Cancer » est une association loi 1901 à but non lucratif reconnue d'intérêt général créée par M. Jean-Marc Descotes, ancien sportif de haut niveau et le Dr. Thierry Bouillet, cancérologue au sein du CHU Avicenne.



Elle est née, il y a 18 ans, d'une intuition : l'activité physique est un complément des traitements traditionnels pour aider les patients à augmenter leur chance de guérison. Corroborée par de nombreux essais internationaux parus au fil de ces 20 dernières années, la mission de la CAMI s'est clarifiée : développer, implanter et dispenser des programmes de thérapie sportive pour permettre à des milliers de patients touchés par un cancer d'être pris en charge pour améliorer leurs chances de rémission, diminuer le risque de rechute et améliorer leur qualité de vie.

En 2018, la CAMI Sport & Cancer est présente dans 26 départements, avec environ 80 lieux de thérapie sportive en ville et 20 Pôles Sport & Cancer intra-hospitaliers. Afin d'être

toujours plus près des patients, le développement se poursuit dans les grandes villes jusqu'en milieu rural. »⁴⁵

Les équipes de kinésithérapeutes dans les départements de rééducation fonctionnelle des établissements de santé devraient être présentes et impliquées entièrement dans le parcours de soin. Si cela est possible, la présence de coach sportif dans les établissements serait également un avantage non négligeable.

Au niveau de la sécurité sociale et de l'encadrement des pratiques, l'activité physique est aujourd'hui prescriptible sur ordonnance par les médecins. Mais celle-ci n'est pas encore remboursée par la sécurité sociale. Elle peut être remboursée par certaines mutuelles. Il est nécessaire que les instances nationales agissent à ce niveau et également que les professionnels soient plus accompagnés dans ces nouvelles démarches.

Des recommandations existent mais à ce jour, il n'existe pas de particularités spécifiées en fonction des spécialités et des pathologies. Une adaptation des recommandations pourrait très certainement aider les praticiens et les accompagner dans cette démarche prometteuse.

THÈSE SOUTENUE PAR : Aurita ZRAIK

TITRE : SARCOPENIE ET NUTRITION : QUELS ENJEUX EN ONCOLOGIE ?

CONCLUSION

« Le cancer a un impact négatif sur la masse et la fonction musculaire squelettique (inflammation, dénutrition, désordres immunitaires et/ou hormonaux en particulier) »⁴¹.

La sarcopénie a un impact négatif sur différentes variables cliniques chez les patients en oncologie. La nutrition clinique fait aujourd’hui entièrement partie de la prise en charge des patients en oncologie, dans toutes les recommandations. La nutrition clinique et l’activité physique semblent pouvoir faire partie de la prévention et de la prise en charge de la sarcopénie chez ces patients. Les enjeux sont nombreux et cela nécessite encore plus de preuves à établir. Une fois cela démontré, les instances nationales et internationales pourront intégrer la prévention et la prise en charge de la sarcopénie des patients en oncologie dans les parcours de soin des patients afin que chacun puisse en bénéficier.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 4/06/19

LE DOYEN

Michel SEVE



Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

Dr Walid RACHIDI



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

Pr Christophe MOINARD



REFERENCES

- (1) Gibran, K. *L'oeil Du Prophète*; Albin Michel, 1991.
- (2) INCA; LASSERRE, A. ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES FICHES REPÈRES. June 2015.
- (3) Jéhannin-Ligier, K.; Dantony, E.; Dossard, N.; Molinié, F.; Defossez, G.; Daubisse-Marliac, L.; Delafosse, P.; Remontet, L.; Uhry, Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. **2017**, 80.
- (4) Rolland, Y.; Vellas, B. *Traité de Nutrition de La Personne Agée*; Vol. Sarcopénie : Epidémiologie, causes et conséquences.
- (5) Biolo, G.; Cederholm, T.; Muscaritoli, M. Muscle Contractile and Metabolic Dysfunction Is a Common Feature of Sarcopenia of Aging and Chronic Diseases: From Sarcopenic Obesity to Cachexia. *Clin. Nutr.* **2014**, *33* (5), 737–748. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.03.007>.
- (6) Debieuvre, D.; Morel, H.; Souquet, P.-J.; Surmont, V.; Planchard, D.; Bonnetain, F.; Krakowski, I.; Gaudin, H.; Antoun, S. 1386OCancer Cachexia (CAX), Anorexia and Muscle Wasting (Sarcopenia) Assessment in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): An Observational Study in 531 Patients. *Ann. Oncol.* **2017**, *28* (suppl_5). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx382>.
- (7) McLeod, M.; Breen, L.; Hamilton, D. L.; Philp, A. Live Strong and Prosper: The Importance of Skeletal Muscle Strength for Healthy Ageing. *Biogerontology* **2016**, *17* (3), 497–510. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9631-7>.
- (8) Jeejeebhoy, K. N. Malnutrition, Fatigue, Frailty, Vulnerability, Sarcopenia and Cachexia: Overlap of Clinical Features. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2012**, *15* (3), 213–219. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328352694f>.
- (9) Kortebein, P.; Ferrando, A.; Lombeida, J.; Wolfe, R.; Evans, W. J. Effect of 10 Days of Bed Rest on Skeletal Muscle in Healthy Older Adults. *JAMA* **2007**, *297* (16), 1769. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1772-b>.
- (10) Doherty, T. J. Invited Review: Aging and Sarcopenia. *J. Appl. Physiol.* **2003**, *95* (4), 1717–1727. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00347.2003>.
- (11) Edström, E.; Altun, M.; Bergman, E.; Johnson, H.; Kullberg, S.; Ramírez-León, V.; Ulfhake, B. Factors Contributing to Neuromuscular Impairment and Sarcopenia during Aging. *Physiol. Behav.* **2007**, *92* (1–2), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.040>.
- (12) Morley, J. E. The Diagnosis of Late Life Hypogonadism. *Aging Male* **2007**, *10* (4), 217–220. <https://doi.org/10.1080/13685530701695463>.
- (13) Mir, O.; Coriat, R.; Blanchet, B.; Durand, J.-P.; Boudou-Rouquette, P.; Michels, J.; Ropert, S.; Vidal, M.; Pol, S.; Chaussade, S.; et al. Sarcopenia Predicts Early Dose-Limiting Toxicities and Pharmacokinetics of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS ONE* **2012**, *7* (5), e37563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037563>.
- (14) Dangin, M.; Boirie, Y.; Garcia-Rodenas, C.; Gachon, P.; Fauquant, J.; Callier, P.; Ballèvre, O.; Beaufrère, B. The Digestion Rate of Protein Is an Independent Regulating Factor of Postprandial Protein Retention. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* **2001**, *280* (2), E340–E348. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.2.E340>.

- (15) Fujita, S.; Volpi, E. Nutrition and Sarcopenia of Ageing. *Nutr. Res. Rev.* **2004**, *17* (1), 69–76. <https://doi.org/10.1079/NRR200481>.
- (16) Preiser J-C. et al. Epidémiologie de la dénutrition chez le malade hospitalisé. In *Traité de nutrition clinique*; 2016; pp 633–646.
- (17) Melchior, J. La Dénutrition à l'hôpital, Pourquoi? Quelles Conséquences? Questions de Nutrition Clinique de l'adulte - QNC4. In *La dénutrition à l'hôpital, pourquoi? Quelles conséquences? Questions de Nutrition Clinique de l'adulte - QNC4*; pp 43–55.
- (18) Rier, H. N.; Jager, A.; Sleijfer, S.; Maier, A. B.; Levin, M.-D. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. *The Oncologist* **2016**, *21* (11), 1396–1409. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0066>.
- (19) von Haehling, S.; Anker, S. D. Prevalence, Incidence and Clinical Impact of Cachexia: Facts and Numbers-Update 2014. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2014**, *5* (4), 261–263. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0164-8>.
- (20) Cornet, M.; Lim, C.; Salloum, C.; Lazzati, A.; Compagnon, P.; Pascal, G.; Azoulay, D. Valeur pronostique de la sarcopénie dans la chirurgie des tumeurs du foie. *J. Chir. Viscérale* **2015**, *152* (5), 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2015.06.006>.
- (21) Gibson, D. J.; Burden, S. T.; Strauss, B. J.; Todd, C.; Lal, S. The Role of Computed Tomography in Evaluating Body Composition and the Influence of Reduced Muscle Mass on Clinical Outcome in Abdominal Malignancy: A Systematic Review. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2015**, *69* (10), 1079–1086. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.32>.
- (22) Barret, M.; Berthaud, C.; Taïeb, J. La sarcopénie : un concept d'importance croissante dans la prise en charge du cancer colorectal. *Presse Médicale* **2014**, *43* (6), 628–632. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.12.021>.
- (23) Huillard, O.; Mir, O.; Peyromaure, M.; Tlemsani, C.; Giroux, J.; Boudou-Rouquette, P.; Ropert, S.; Delongchamps, N. B.; Zerbib, M.; Goldwasser, F. Sarcopenia and Body Mass Index Predict Sunitinib-Induced Early Dose-Limiting Toxicities in Renal Cancer Patients. *Br. J. Cancer* **2013**, *108* (5), 1034–1041. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.58>.
- (24) Chemama, S.; Raynard, B.; Antoun, S. Conséquences de la diminution de la masse musculaire sur la tolérance des traitements anticancéreux. *Bull. Cancer (Paris)* **2016**, *103* (9), 786–793. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.04.002>.
- (25) Barret, M.; Antoun, S.; Dalban, C.; Malka, D.; Mansourbakht, T.; Zaanani, A.; Latko, E.; Taïeb, J. Sarcopenia Is Linked to Treatment Toxicity in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Nutr. Cancer* **2014**, *66* (4), 583–589. <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.894103>.
- (26) Prado, C. M.; Lieffers, J. R.; McCargar, L. J.; Reiman, T.; Sawyer, M. B.; Martin, L.; Baracos, V. E. Prevalence and Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Patients with Solid Tumours of the Respiratory and Gastrointestinal Tracts: A Population-Based Study. *Lancet Oncol.* **2008**, *9* (7), 629–635. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70153-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70153-0).
- (27) Prado, C. M. M.; Baracos, V. E.; McCargar, L. J.; Reiman, T.; Mourtzakakis, M.; Tonkin, K.; Mackey, J. R.; Koski, S.; Pituskin, E.; Sawyer, M. B. Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in

- Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15* (8), 2920–2926. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2242>.
- (28) Bozzetti, F. Forcing the Vicious Circle: Sarcopenia Increases Toxicity, Decreases Response to Chemotherapy and Worsens with Chemotherapy. *Ann. Oncol.* **2017**, *28* (9), 2107–2118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx271>.
- (29) Arends, J.; Bachmann, P. ESPEN Guidelines on Nutrition in Cancer Patients. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 11–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
- (30) Jones, L. W.; Alfano, C. M. Exercise-Oncology Research: Past, Present, and Future. *Acta Oncol.* **2013**, *52* (2), 195–215. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.742564>.
- (31) Stene, G. B.; Helbostad, J. L.; Balstad, T. R.; Riphagen, I. I.; Kaasa, S.; Oldervoll, L. M. Effect of Physical Exercise on Muscle Mass and Strength in Cancer Patients during Treatment—A Systematic Review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2013**, *88* (3), 573–593. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.001>.
- (32) Ferrioli, E.; Skipworth, R. J. E.; Hendry, P.; Scott, A.; Stensteth, J.; Dahele, M.; Wall, L.; Greig, C.; Fallon, M.; Strasser, F.; et al. Physical Activity Monitoring: A Responsive and Meaningful Patient-Centered Outcome for Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy? *J. Pain Symptom Manage.* **2012**, *43* (6), 1025–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.06.013>.
- (33) Zhang, G.; Li, X.; Sui, C.; Zhao, H.; Zhao, J.; Hou, Y.; Du, Y. Incidence and Risk Factor Analysis for Sarcopenia in Patients with Cancer. *Oncol. Lett.* **2016**, *11* (2), 1230–1234. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.4019>.
- (34) Robinson, S. M.; Reginster, J. Y.; Rizzoli, R.; Shaw, S. C.; Kanis, J. A.; Bautmans, I.; Bischoff-Ferrari, H.; Bruyère, O.; Cesari, M.; Dawson-Hughes, B.; et al. Does Nutrition Play a Role in the Prevention and Management of Sarcopenia? *Clin. Nutr.* **2018**, *37* (4), 1121–1132. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.016>.
- (35) Houston, D. K.; Nicklas, B. J.; Ding, J.; Harris, T. B.; Tylavsky, F. A.; Newman, A. B.; Lee, J. S.; Sahyoun, N. R.; Visser, M.; Kritchevsky, S. B.; et al. Dietary Protein Intake Is Associated with Lean Mass Change in Older, Community-Dwelling Adults: The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87* (1), 150–155. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.150>.
- (36) Hickson, M. Nutritional Interventions in Sarcopenia: A Critical Review. *Proc. Nutr. Soc.* **2015**, *74* (4), 378–386. <https://doi.org/10.1017/S0029665115002049>.
- (37) van Vliet, S.; Burd, N. A.; van Loon, L. J. The Skeletal Muscle Anabolic Response to Plant- versus Animal-Based Protein Consumption. *J. Nutr.* **2015**, *145* (9), 1981–1991. <https://doi.org/10.3945/jn.114.204305>.
- (38) Aversa, Z.; Costelli, P.; Muscaritoli, M. Cancer-Induced Muscle Wasting: Latest Findings in Prevention and Treatment. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **2017**, *9* (5), 369–382. <https://doi.org/10.1177/1758834017698643>.
- (39) Al-Dabbagh, S.; McPhee, J. S.; Murgatroyd, C.; Butler-Browne, G.; Stewart, C. E.; Al-Shanti, N. The Lymphocyte Secretome from Young Adults Enhances Skeletal Muscle Proliferation and Migration, but Effects Are Attenuated in the Secretome of Older Adults. *Physiol. Rep.* **2015**, *3* (11), e12518. <https://doi.org/10.14814/phy2.12518>.
- (40) Ancellin, R. Activité Physique et Cancers ; Mesure 11 : Promouvoir Des Actions de Prévention Sur Les Liens Entre l'alimentation, l'activité Physique et Les Cancers. INCA January 2012.

- (41) Pamoukdjian, D. F. Quand le muscle et les performances physiques s'altèrent avec l'âge. **2017**, 9, 6.
- (42) Heywood, R.; McCarthy, A. L.; Skinner, T. L. Efficacy of Exercise Interventions in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2018**, 99 (12), 2595–2620. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.008>.
- (43) Singh, B.; Spence, R. R.; Steele, M. L.; Sandler, C. X.; Peake, J. M.; Hayes, S. C. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Safety, Feasibility, and Effect of Exercise in Women With Stage II+ Breast Cancer. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2018**, 99 (12), 2621–2636. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.03.026>.
- (44) Arrieta, H. Effects of a Physical Activity Programme to Prevent Physical Performance Decline in Onco-Geriatric Patients: A Randomized Multicentre Trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12382>.
- (45) <https://www.sportetcancer.com>.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

SARCOPENIE ET NUTRITION : QUELS ENJEUX EN ONCOLOGIE ?

RÉSUMÉ :

La sarcopénie est aujourd'hui définie à l'internationale. Elle reste une notion relativement récente en oncologie, même si elle a été très étudiée en gériatrie. Parmi les notions de dénutrition et cachexie, elle est la moins connue. Plusieurs grands experts se posent des questions et n'ont pas encore réussi à trouver un consensus international pour la diagnostiquer. Un trop grand nombre d'outils de diagnostic existent dans la littérature, mais il faudrait que les experts en recherche clinique et les cliniciens s'accordent sur une méthode de diagnostic. Cela n'est pas chose facile, au vu de l'hétérogénéité des données et résultats obtenus à l'aide des différentes méthodes d'évaluation.

Des données robustes démontrent que la sarcopénie chez les patients atteints de cancers a un impact négatif sur la survie et la valeur pronostique. Elle a un effet négatif sur la toxicité des traitements cancéreux. Il faudrait continuer les recherches à tous les niveaux car même si certaines preuves sont établies, les experts nécessitent de plus haut niveau de preuves afin de statuer sur la prévention et la prise en charge de la sarcopénie en oncologie. Différents traitements préventifs existent tels que la nutrition et l'activité physique, mais ils nécessitent également de plus haut niveau de preuve.

Cette thèse a pour objectif de faire un état de l'art des connaissances sur la sarcopénie et la nutrition en oncologie, de mettre en relief l'intérêt du diagnostic, de la prévention et de la prise en charge afin de proposer diverses solutions à partir de données déjà existantes.

MOTS CLÉS : Sarcopénie – Nutrition – Oncologie – Dénutrition — Industrie – Pharmaceutique

FILIÈRE : Industrie