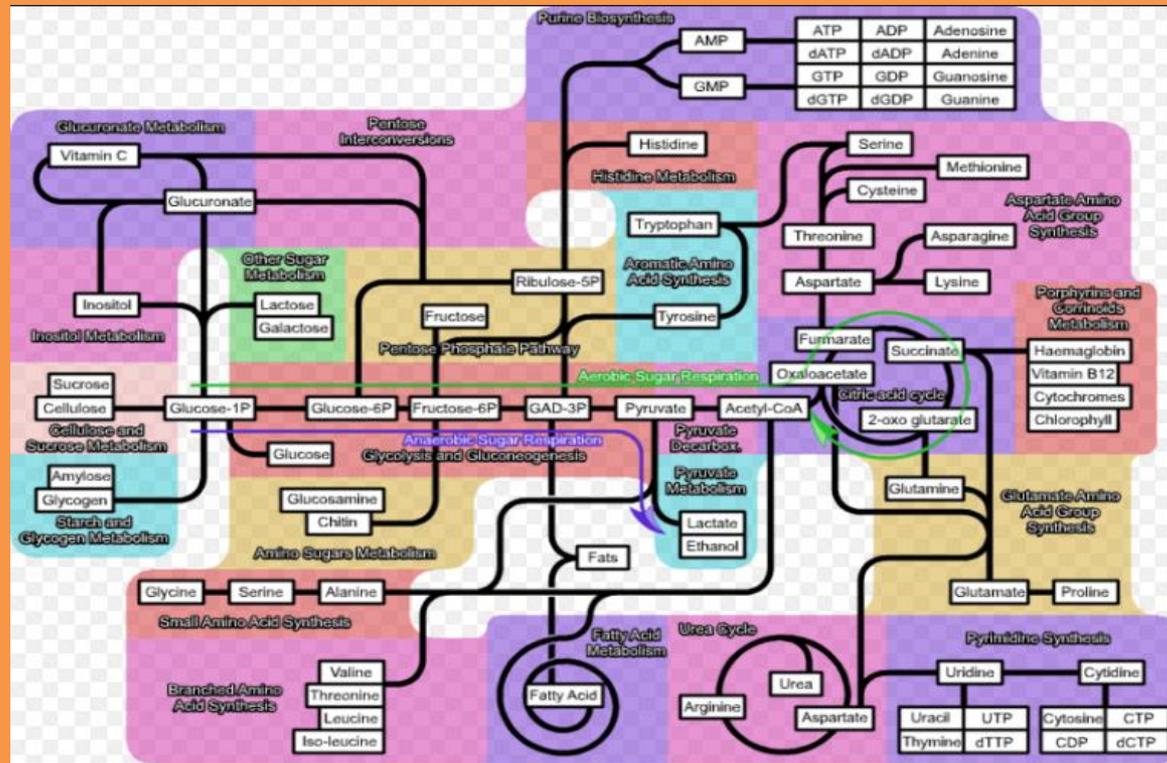


Effets du cancer sur le métabolisme



Lorsque l'on admet que l'origine d'un cancer est toujours causée par une inflammation, la solution apparaît d'elle-même : combattre cette inflammation.

Comme la cellule va consommer beaucoup, une opération du métabolisme va être de transformer le lactate en grande quantité. Et c'est dans la cellule cancéreuse va effectuer sa mitose par deux. Et voilà le cancer qui dé

Maintenant vous avez compris comment traiter le cancer avec efficacité et sans effets secondaires. Le traitement ci-dessus est la base d'une guérison, nous parlons de guérison, et non de rémission laborieuse, longue et souvent handicapante. Il est efficace et rapide. C'est-à-dire

À CETTE SITUATION. Il faut rétablir l'équilibre dans les tissus, donc supprimer l'acidité qui favorise la croissance des cellules cancéreuses. En complément adopter un régime sans glucides.

Deuxième action : l'utilisation d'antioxydants puissants.

Troisième action : le bicarbonate de sodium.

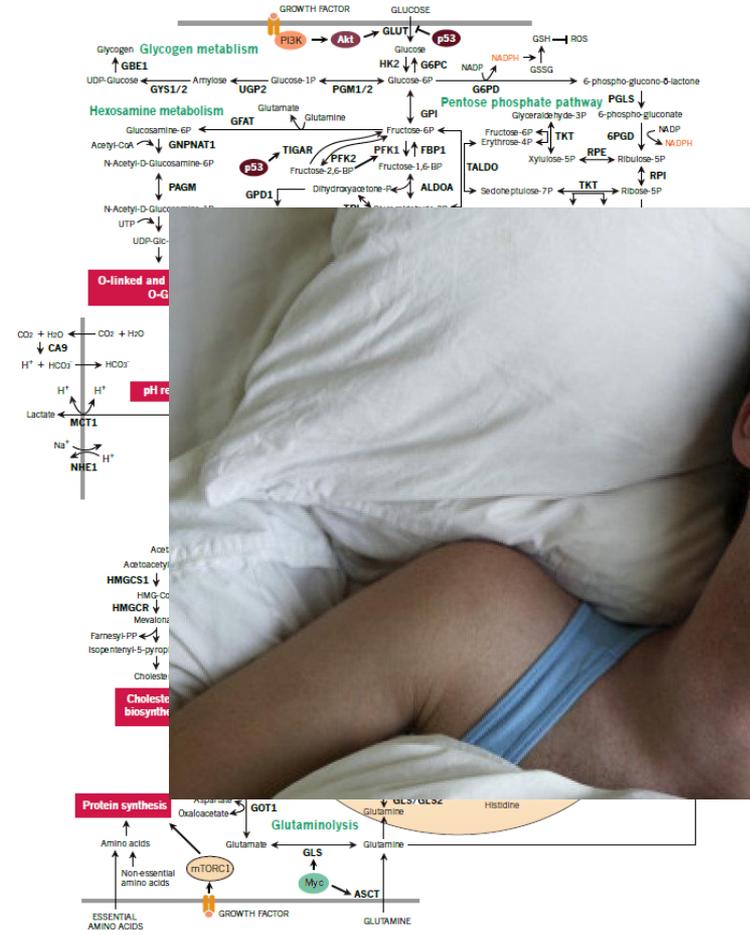
Nous ne sommes plus là dans le processus de réduction de l'inflammation, mais simplement dans une mesure pratique. Pour faciliter la réparation des cellules, il faut limiter leur division. Comme la mitose se fait dans l'acide lactique, l'absorption d'une base ou alcalin, peut neutraliser une partie de cet acide et limiter la reproduction des cellules cancéreuses.

Quatrième action : changer le régime d'alimentation normal par le régime cétogène.

Le principe est simple. Puisque la nourriture de base du cancer est le glucose supprimons de l'alimentation les sucres. Sans glucide les cellules malignes meurent d'inanition et sont éliminées. Le processus est immédiat moins il y aura de cellules à réparer, plus vite les tumeurs fondront. (Ce régime n'a quasiment pas d'effets secondaires,

Vive la Biochimie

- Métabolisme normal:
 - Energétique
 - Mitochondrial
 - Glucides



z les patients
er:

- Nucléotides

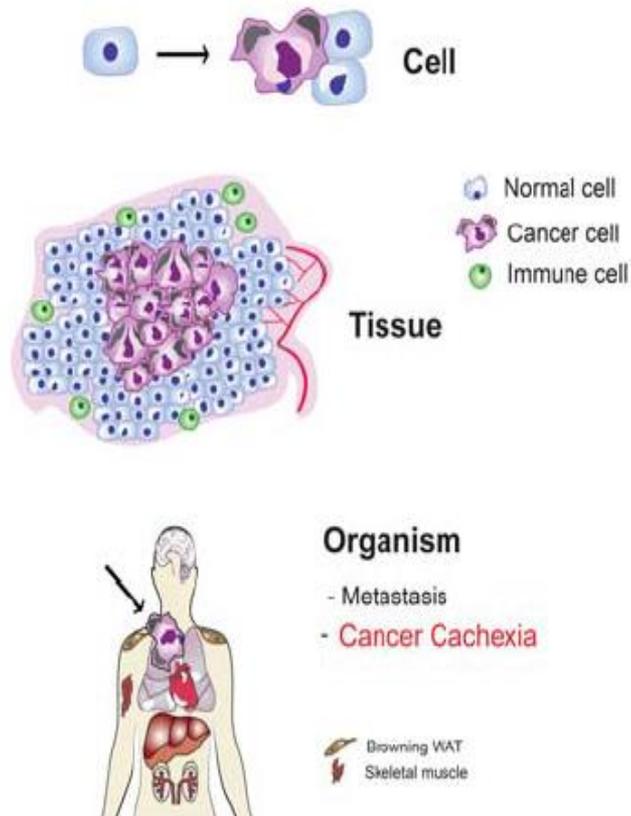
Éléments de dénutrition et de métabolisme

*pour mieux comprendre comment
améliorer le pronostic d'un patient
souffrant d'un cancer*

1. Interaction cellules cancéreuse- organisme
2. Etat nutritionnel: quelques notions à connaître
3. Dénutrition & cachexie cancéreuse
4. Modifications des métabolismes Energétiques
Glucidiques, lipidiques et protéique dans le cancer
5. Réflexions métaboliques dans la prise en charge nutritionnelle
6. Conclusions et quelques pistes pour le futur

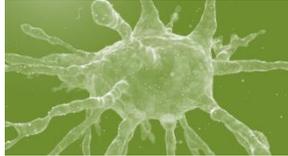
De la cellule cancéreuse aux modifications à distance

Petruzzelli and Wagner



- Echelle cellulaire:
 - Instabilité génomique
 - Persistance des signaux de prolifération
 - Evitement des signaux suppresseurs de croissance
 - **Réplication immortelle**
 - Résistance à la mort cellulaire
 - Dérégulation de l'énergie cellulaire
- Echelle tissulaire:
 - Induction d'angiogénèse
 - Activation de l'invasion tissulaire
 - Promotion de l'inflammation
 - Evitement de la destruction cellulaire par l'immunité
- Echelle de l'organisme:
 - Modifications à distance:
 - Altération métabolique
 - Cachexie cancéreuse

Lignes de défenses



- Immunité **innée**:

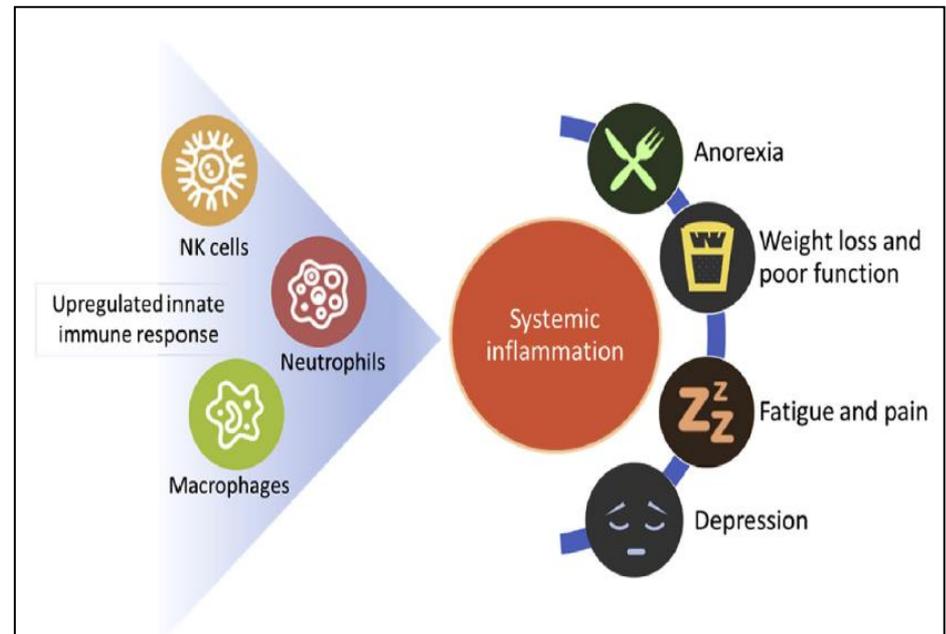
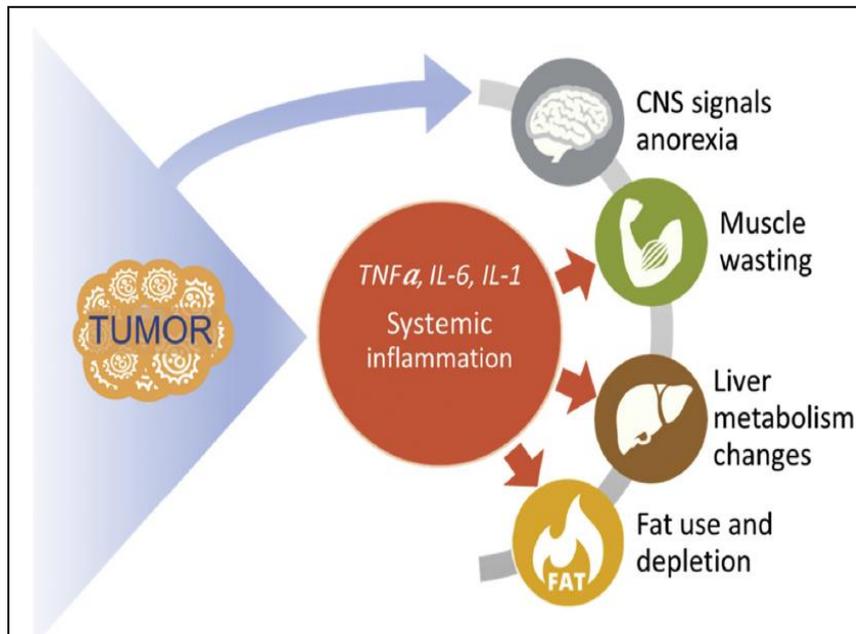
- Répond dans les minutes – heures contre l’envahisseur
 - Reconnaît les modèle moléculaires
 - Faible spécificité
 - pas de mémoire immunitaire
- Composantes:
 - **Barrières** physiques
 - mécanisme de **reconnaissance** : TLR
 - Les phagocytes mononuclées
 - NK
 - Nombreuse cytokines >> réponses humorales

- Immunité **Adaptative**:

- Lymphocytes B & T s
 - Arrangements récepteurs antigéniques
 - Très nombreux récepteurs spécifiques
 - **Reconnaissance** d’Ag >> **réaction** immune
 - **Activation** LT & LB
 - **Prolifération** sélective générant des CLONES
 - Réponse spécifique
 - Réponse prolongée (cell mémoire)



Impact de la tumeur et des acteurs immunitaires



↑ CRP, PN ↓ Lympho, Albumine

1. Interaction cellules cancéreuse- organisme
2. Etat nutritionnel: quelques notions à connaître
3. Dénutrition & cachexie cancéreuse
4. Modifications des métabolismes Glucidiques, lipidiques et protéique dans le cancer
5. Réflexions métaboliques dans la prise en charge nutritionnelle
6. Conclusions et quelques pistes pour le futur

Prévalence Dénutrition dans le Cancer

Table 1

Reports of malnutrition prevalence in hospitalized patients with cancer.

Study, country	Cancer type	Malnutrition prevalence
Attar et al., 2016 [6] France	Upper gastrointestinal	52% of patients on chemotherapy
Planas et al., 2016 [5] Spain	Multiple types	34% at hospital admission, 36% at discharge
Fukuda et al., 2015 [20] Japan	Gastric	<u>19%</u> of those hospitalized for gastrectomy
Maasberg et al., 2015 [21] Germany	Neuroendocrine	25% at risk or actually malnourished
Silva et al., 2015 [17] Brazil	Multiple types	<u>71%</u> , with 35% moderate and 36% severe
Hebuterne et al., 2014 [4] France	Multiple types	39% overall prevalence, varying by cancer type
Aaldriks et al., 2013 [19] Netherlands	Advanced colorectal	39% in patients >70 years, prior to chemotherapy
Freijer et al., 2013 [18] Netherlands	Multiple types	30% in patients >18 and <60 years old 39% in patients ≥60 years
Pressoir et al., 2010 [1] France	Multiple types	31%, with 12% rated as severely malnourished
Wie et al., 2010 Korea [2]	Multiple	61% of all patients, varying by cancer type and stage

- 10-20% des décès par cancer <-> dénutrition
- **Mauvaise classification de la sévérité de l'état nutritionnel par les Médecins dans 40%**
- 30-60% des patients reçoivent un support nutritionnel

Dénutrition Plus fréquente:

- **TD, ORL, Pancréas, foie, Poumon**
- **Plus âgés, stade avancé**

Clarification de l'étiologie de la dénutrition

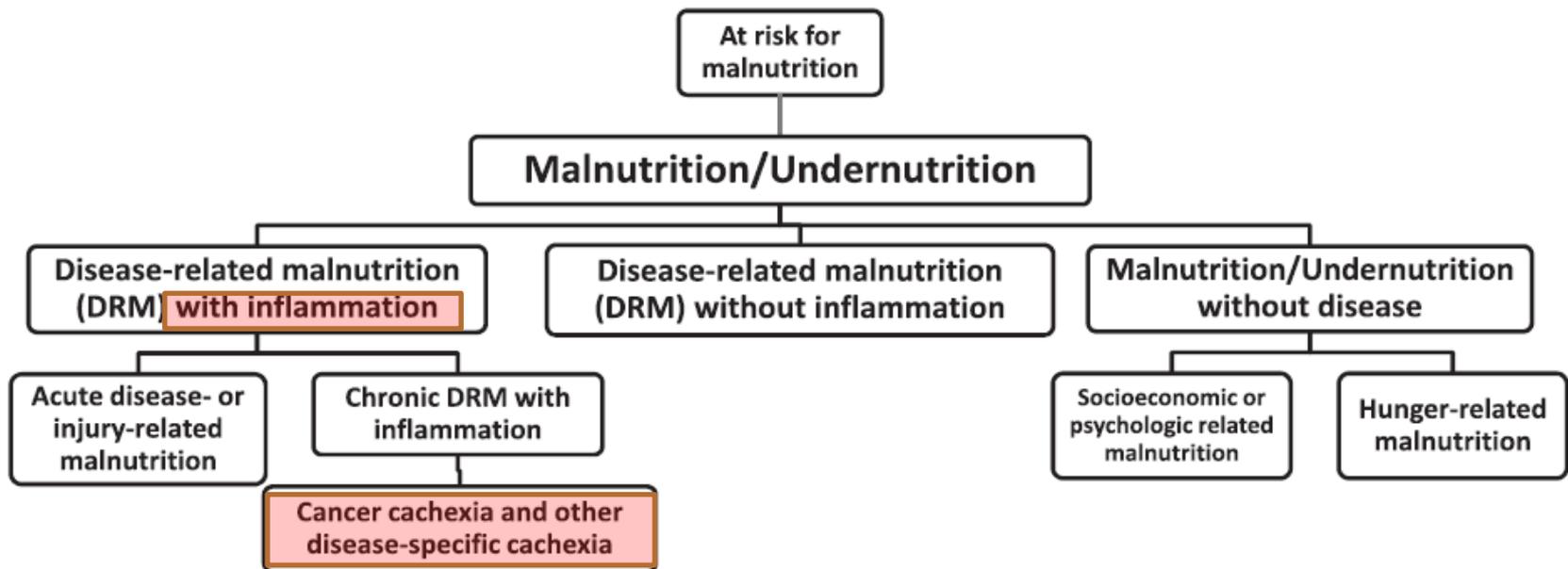


Fig. 2. Diagnoses tree of malnutrition; from at risk for malnutrition, basic definition of malnutrition to aetiology-based diagnoses

Effet du cancer & Traitements sur les **ingesta**

- Garder en tête:
 - L'effet des traitements: RXTher, ChimioTher, Chir
 - Troubles de **régulation centrale de l'appétit**
 - Fatigue , dépression, anxiété, problèmes financiers, isolement
 - Douleurs (... , buccale, digestive) liées ou non aux repas
 - Modification de la fluidité & composition **salivaire** (Xérostomie) dysgeusie, dysosmie
 - Ulcérations & **aphtes** oro-pharyngés
 - Dysphagie
 - **Oesophagites**
 - N+V+
 - **Constipation**
 - Occlusion tumorale
 - **Diarrhées** secondaires à la tumeur/traitements, infections, malabsorption
 - ...

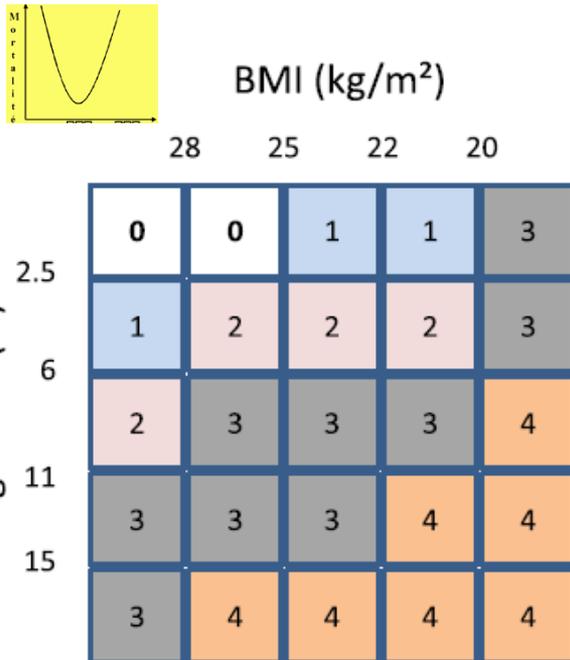
 **Ingesta** +  Besoins Energétiques & Protéiques



**Modification
du pronostic**

 signaux CATAboliques +  signaux ANAboliques

Pronostic de survie sur base du poids & BMI



- Survie médiane val:
 - Grade 0: 20,9 mois
 - Grade 1: 14,6 mois
 - Grade 2: 10,8 mois
 - Grade 3: 7,6 mois
 - Grade 4: 4,3 mois

Fig. 2. Grading scheme (grades 0–4) to predict overall survival in patients with advanced cancer. The grading scheme is based on groupings of BMI and weight loss showing distinct median survival (0: best, 4: worst prognosis). ($p < 0.001$; adjusted for age, sex, disease site, stage and performance status). (Adapted from 25).

Rester critique chez la personne **obèse**



- **Poids**: 1 valeur prise seule peut être faussement rassurante
- **BMI**: de la personne obèse peut être rassurant de façon très péjorative
- **Perte de poids**:
 - Est ressentie comme bénéfique
- **L'appétit & l'anorexie** = Indicateurs de risque **précoces** ✓
le poids
 - 0 ingesta pdt 1 semaine ou
 - Ingesta < 60% ingesta habituels 1-2 semaines

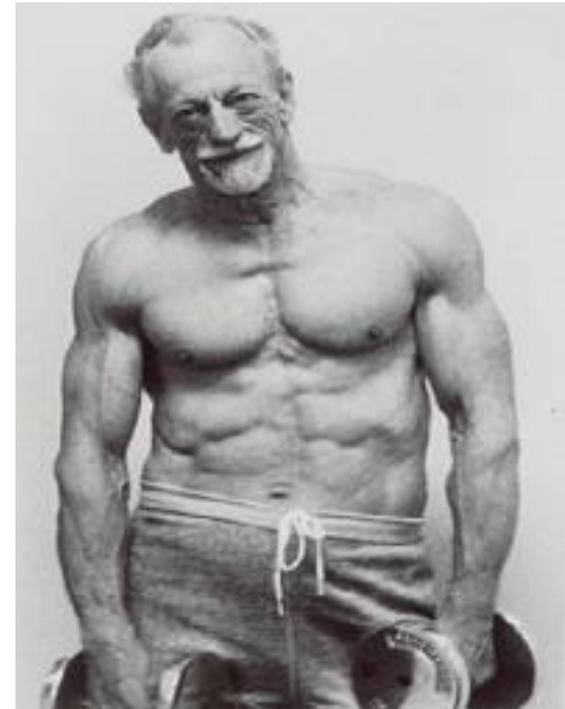
BMI & Pronostic ...

		BMI (kg/m ²)			
		28	25	22	20
Weight loss (%)	0	0	1	1	3
	2.5	1	2	2	3
	6	2	3	3	4
	11	3	3	4	4
	15	3	4	4	4

Fig. 2. Grading scheme (grades 0–4) to predict overall survival in patients with advanced cancer. The grading scheme is based on groupings of BMI and weight loss showing distinct median survival (0: best, 4: worst prognosis). ($p < 0.001$; adjusted for age, sex, disease site, stage and performance status). (Adapted from 25).



Que pourront-ils avoir en commun?



Weight loss (%)	BMI (kg/m ²)				
	28	25	22	20	
2.5	0	0	1	1	3
5	1	2	2	2	3
11	2	3	3	3	4
15	3	3	3	4	4
17	3	4	4	4	4

Fig. 2. Grading scheme (grades 0-4) to predict overall survival in patients with advanced cancer. The grading scheme is based on groupings of BMI and weight loss showing distinct median survival (10 best, 4 worst prognosis) ($P < 0.001$, adjusted for age, sex, disease site, stage and performance status). (Adapted from 25).

Le BMI n'est donc pas un critère fiable à
toute épreuve

Il faut trouver **d'autres critères**

RECHERCHE de CRITERES PRONOSTIQUES

Repères en dessous desquels il existe des preuves de:

- Majoration de la mortalité
- Complications de la chirurgie
- Toxicité des chimiothérapie

Glasgow Prognostic Score (& modifié)

	Points allocated
The GPS	
CRP \geq 10 mg/l and albumin \geq 35 g/l	0
CRP >10 mg/l	1
Albumin <35 g/l	1
CRP >10 mg/l and albumin <35 g/l	2
The mGPS	
CRP \leq 10 mg/l and albumin \geq 35 g/l	0
CRP >10 mg/l	1
CRP >10 mg/l and albumin <35 g/l	2

CRP=C-reactive protein, GPS=Glasgow prognostic score, mGPS=Modified glasgow prognostic score

• Outils:

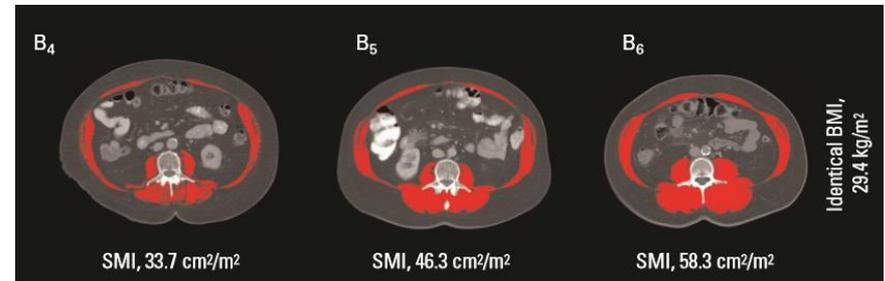
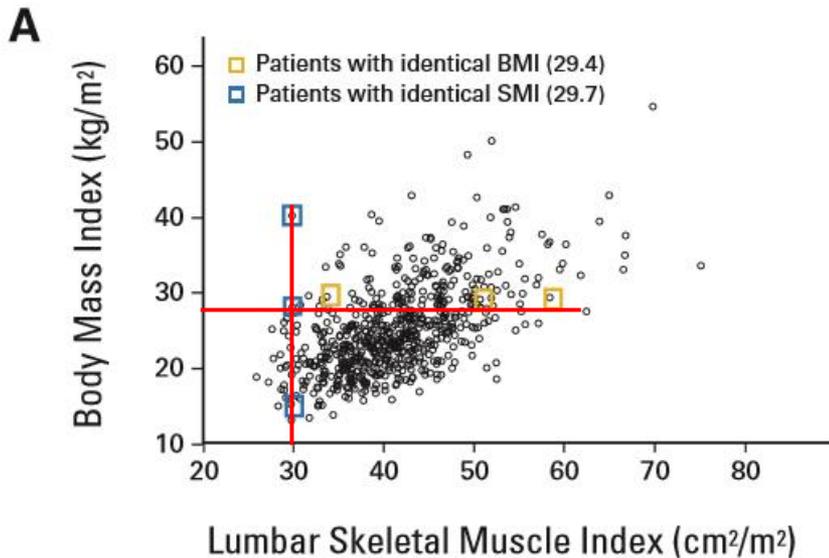
- Anthropométrie: MAMC < P5:
 - Hommes: <32cm²
 - Femmes: < 18cm²
- DEXA: index de muscle squelettiques:
 - Hommes: < 7,26Kg/m²
 - Femmes: < 5,45kg/m²

- BIA: FFM index :
 - Homme: <14,6 kg/m²
 - Femme: < 11,4 Kg/m²
- CT en L3: index muscle squelettiques:
 - Hommes: < 55cm²/m²
 - Femmes: < 39cm²/m²

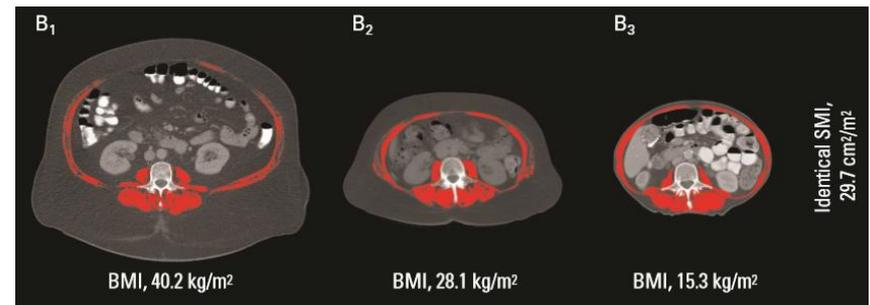
BMI, Obésité & *muscularité*

Corrélation BMI et Muscularité (1400p;
2004 à 2007; Cancer Pulmo & digestifs)

Un même BMI n'a pas les mêmes muscles

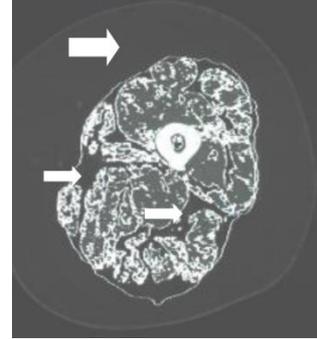


Un même muscularité n'a pas le même BMI

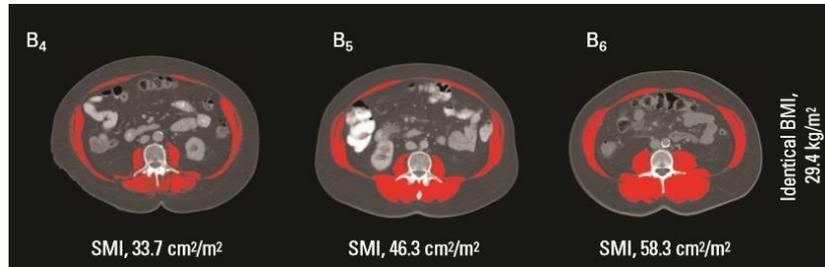


Muscularité <- ? > fonctionnalité?

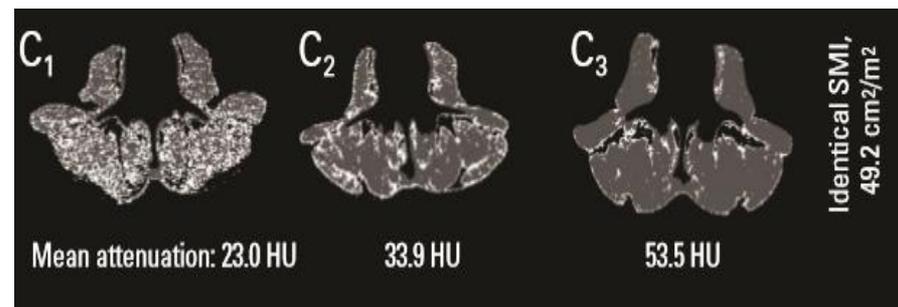
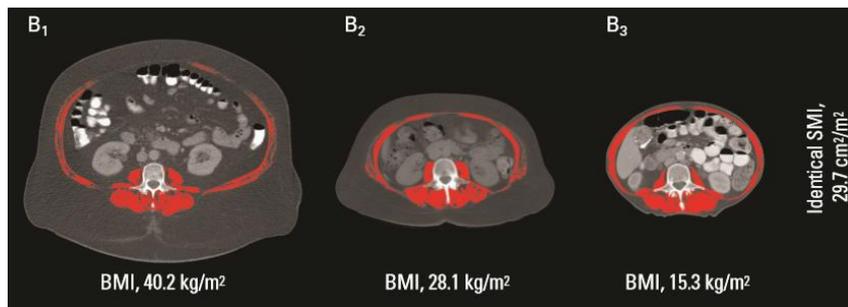
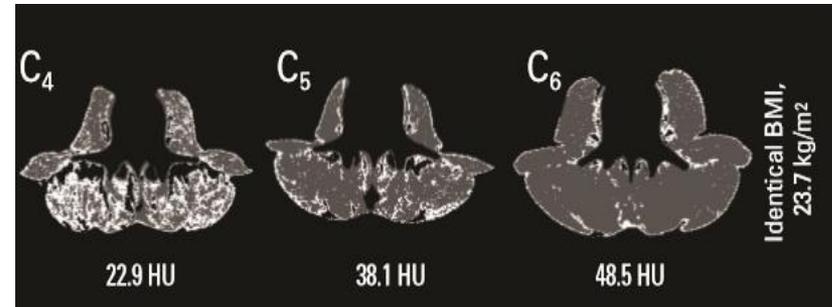
Tous les muscles ne se valent pas !



Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index



Analyse des muscles paraspinaux; une même surface musculaire ne veut pas dire une même fonctionnalité



BMI, *Muscularité* et *Myostéatose*

Un même BMI:

- Peut avoir une muscularité (surface musculaire/T²) totalement différente
- L'infiltration adipeuse musculaire (myostéatose) peut être très différente

Une même muscularité

- Le BMI peut être très différent
- La myostéatose peut être très différente

Clarifier le **BMI et la *muscularité* ensemble** (et si possible l'atténuation en UH au scanner)

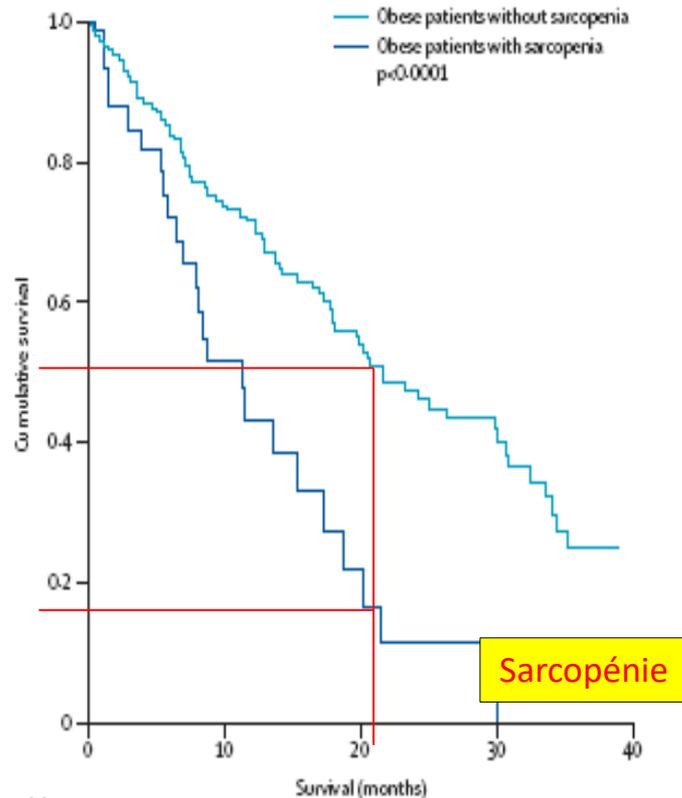
Ce qui devrait correspondre au meilleur pronostic:

- Un BMI moyen avec
- une *muscularité* maximale et
- une *myostéatose* minimale

		BMI (kg/m ²)			
		28	25	22	20
Weight loss (%)	0	0	1	1	3
	2.5	1	2	2	3
	6	2	3	3	4
	11	3	3	4	4
	15	3	4	4	4

Fig. 2. Grading scheme (grades 0–4) to predict overall survival in patients with advanced cancer. The grading scheme is based on groupings of BMI and weight loss showing distinct median survival (0: best, 4: worst prognosis). (p < 0.001; adjusted for age, sex, disease site, stage and performance status). (Adapted from 25).

Survie et obésité sarcopénique



- 250Pts
- Néoplasies Digestives et Pulmonaires
- HR 4,2; p < 0,0001 !

Number at risk					
Obese patients with sarcopenia	38	14	4	1	0
Obese patients without sarcopenia	212	102	52	25	0

Faible Masse Musculaire en L3 diminue la **survie post Op** de CholangioK

Preoperative computed tomography assessment of skeletal muscle mass is valuable in predicting outcomes following hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma

Robert J. S. Coelen¹, Jimme K. Wiggers¹, Chung Y. Nio², Marc G. Besselink¹, Olivier R. C. Busch¹, Dirk J. Gouma¹ & Thomas M. van Gulik¹

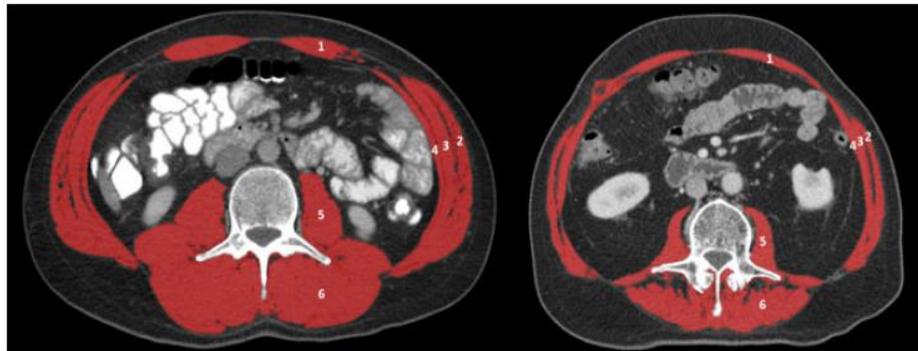
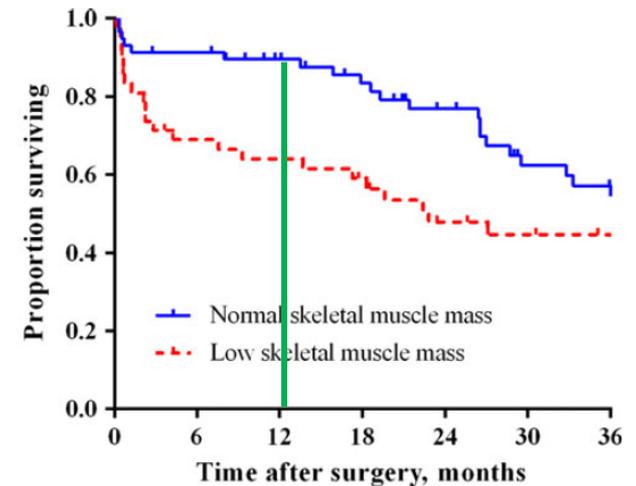


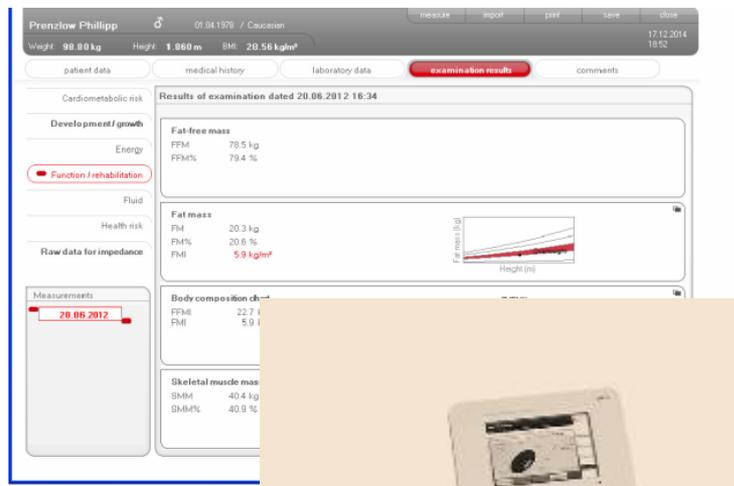
Figure 1 Computed tomography scans at the third lumbar vertebra level of a male patient with normal skeletal muscle mass (left, L3 muscle index $60.04 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) and low muscle mass (right, L3 muscle index $39.19 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Skeletal muscle area highlighted in red. 1, rectus abdominis; 2, external oblique; 3, internal oblique; 4, transverse abdominal; 5, psoas; 6, paraspinal.



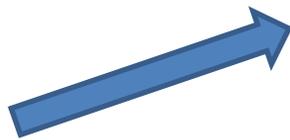
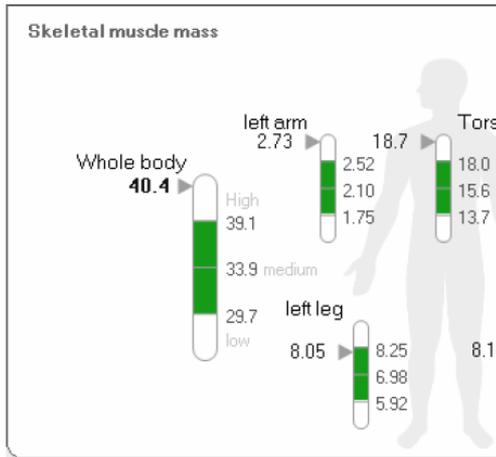
Patients at risk, <i>n</i>	0	6	12	18	24	30	36
Normal skeletal muscle mass	58	48	43	37	31	24	18
Low skeletal muscle mass	42	28	26	21	15	12	11

Figure 2 Overall survival after resection of perihilar carcinoma in patients with low ($n = 42$) and normal ($n = 58$) skeletal muscle mass

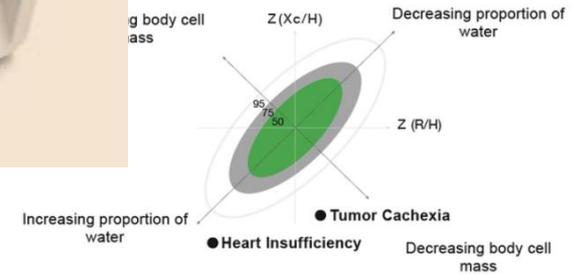
OUTILS 2017



- fat-free mass (FFM)
- fat mass (FM) in kg
- fat mass (FM) in %
- fat mass index (FMI)
- fat-free mass index (FFMI)
- skeletal muscle mass (SMM)

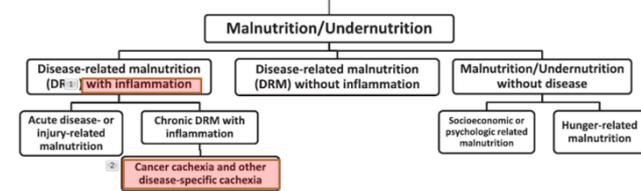


pedance vector analysis (BIVA)



1. Interaction cellules cancéreuse- organisme
2. Etat nutritionnel: quelques notions à connaître
- 3. Dénutrition & cachexie cancéreuse**
4. Modifications des métabolismes Energétiques
Glucidiques, lipidiques et protéique dans le cancer
5. Réflexions métaboliques dans la prise en charge nutritionnelle
6. Conclusions et quelques pistes pour le futur

Définitions & chevauchements



- **Dénutrition** liée à la **maladie** (Disease related malnutrition)

- Secondaire à l'Activation de l'inflammation systémique
 - Entraînant une anorexie
 - « Fonte » Tissulaire >>
 - perte **pondérale**
 - Atteinte **composition** corporelle
 - Atteinte **fonctionnelle**
 - » Physique
 - » Émotionnelle

- **Sarcopénie:**

- Faible muscularité
 - Fatigue fréquente
 - Diminution de force
 - Limitation fonctionnelle possible
 - Diminution autonomie
 - Diminution Q d Vie

- **Obésité Sarcopénique**

- Faible muscularité chez obèse
 - **Négligence nutritionnelle par les cliniciens**
 - Oubli l'existence d'une perte musculaire
 - Prédicteur d'un mauvais pronostic

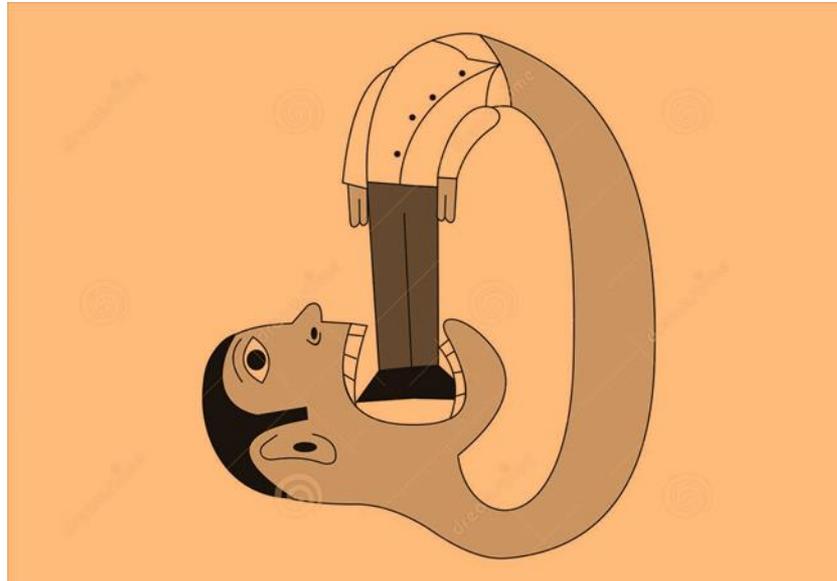
- **Cachexie:**

- Syndrome de perte tissulaire
 - Perte pondérale
 - Perte des muscles squelettiques
 - Perte (**ou non**) de **masse grasse**
- « Non » réversible par une prise en charge nutritionnelle conventionnelle
- Entraînant une déficience fonctionnelle

- **PréCachexie:**

- Précède la cachexie
- Signes cliniques métaboliques
 - Précédant une perte pondérale et musculaire sévère
- Progression dépend:
 - Du type et stade du cancer
 - Importance de l'inflammation systémique
 - Degré de réponse tumorale au traitement anticancéreux

Cancer Anorexia-Cachexia syndrome



When all you can eat
is **yourself**

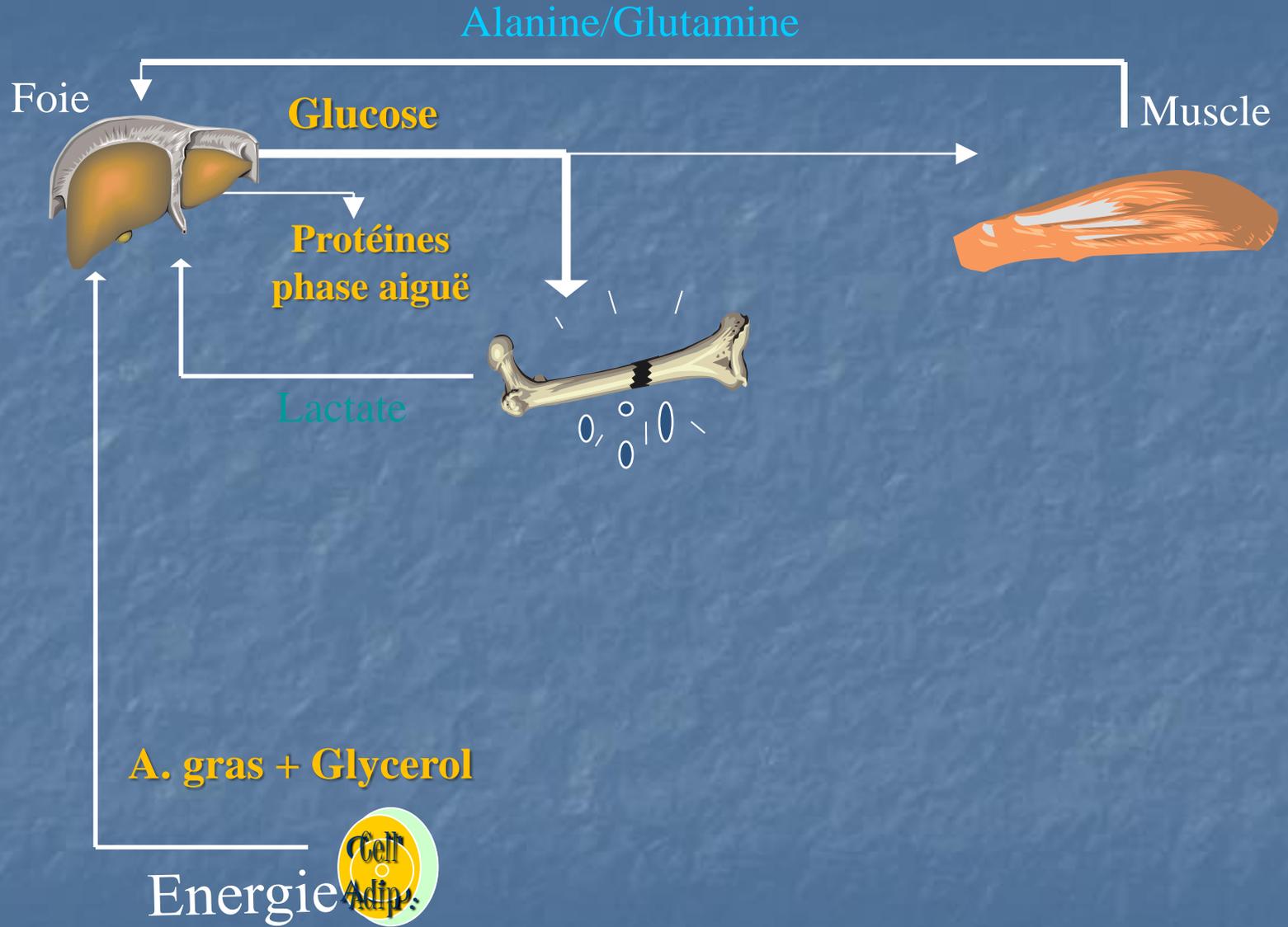
Cachexie cancéreuse

≠

dénutrition

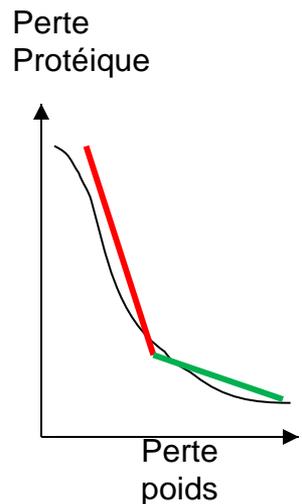
secondaire au Jeûne

Fonte des réserves



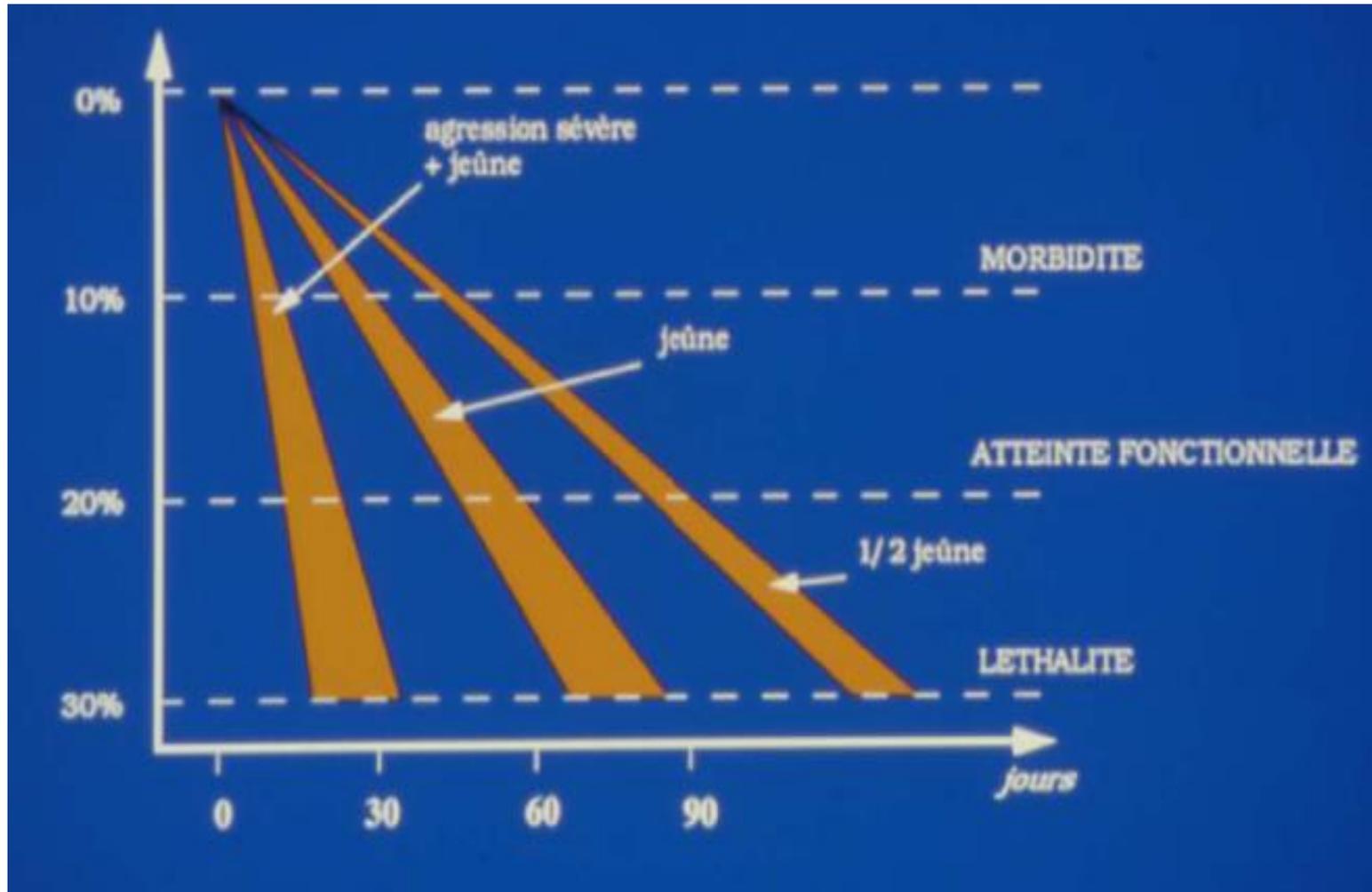
Perte de poids / **Epargne** protéique

Perte de poids (%)	Perte de protéines * (%)
5	11.2-16.8
10	15.2-20.8
15	19.2-24.8
20	23-29
25	26.8-33.2



* In vivo neutron analysis

Perte de la **masse maigre** dans 3 situations:
½ jeûne; Jeûne complet, jeûne avec agression

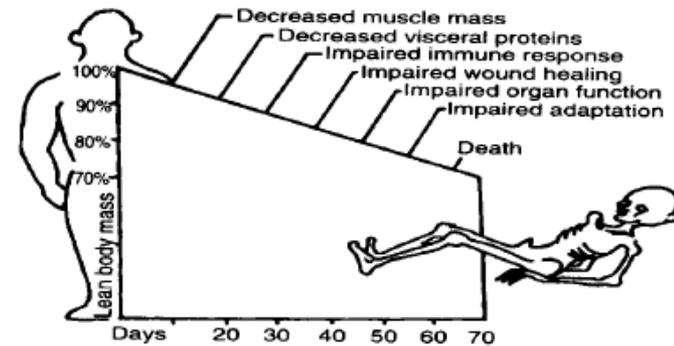


Metabolic Changes: Cachexia vs. Starvation

	Cachexia	Starvation
Body Weight	- / ↓	↓
Body Cell Mass (Lean Body Mass)	↓ ↓ ↓	↓
Body Fat	↓ ↓	↓ ↓ ↓
Caloric Intake	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓
Total Energy Expenditure (EE)	↓	↓ ↓
Resting EE	↑ ↑	↓ ↓ ↓
Protein Synthesis	↑ / ↓	↓ ↓ ↓
Protein Degradation	↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓
Proteolysis-Inducing Factor (PIF)	↑	-

Différence entre dénutrition & Cachexie

- La Cachexie résiste à la prise en charge nutritionnelle
 - Poursuite habituelle de la perte musculaire
 - Poursuite de la fonte adipeuse mais
 - En cas de maladie rapidement progressive le malade **peut décéder**
« gras »



Du Cancer vers la cachexie réfractaire

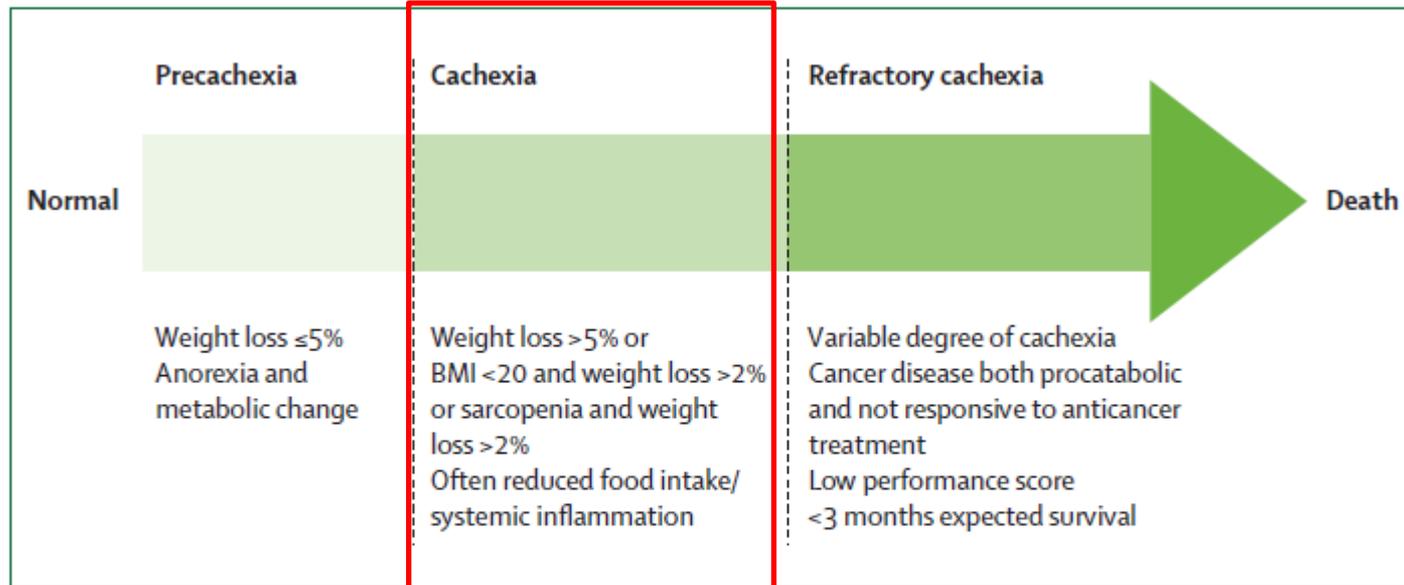
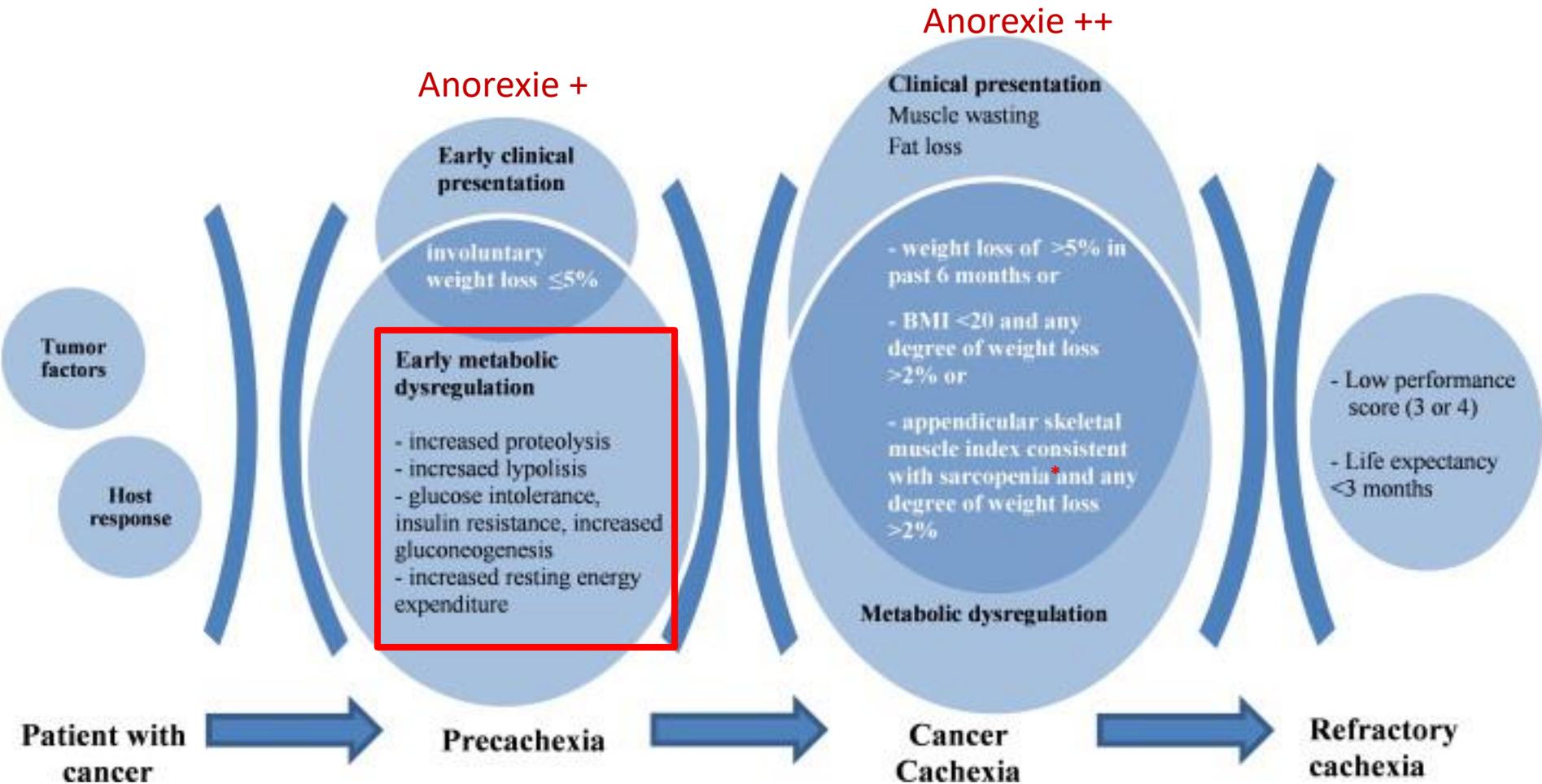


Figure 2: Stages of cancer cachexia

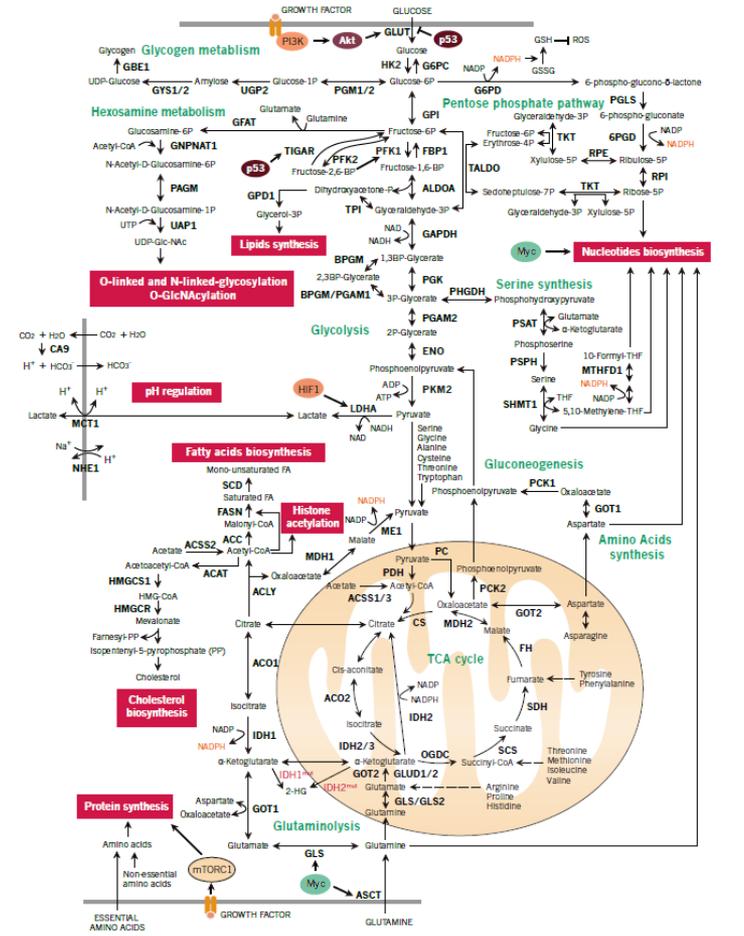
Cachexia represents a spectrum through which not all patients will progress. At present there are no robust biomarkers to identify those precachectic patients who are likely to progress further or the rate at which they will do so. Refractory cachexia is defined essentially on the basis of the patient's clinical characteristics and circumstances. BMI=body-mass index.

Evolution de l'état nutritionnel



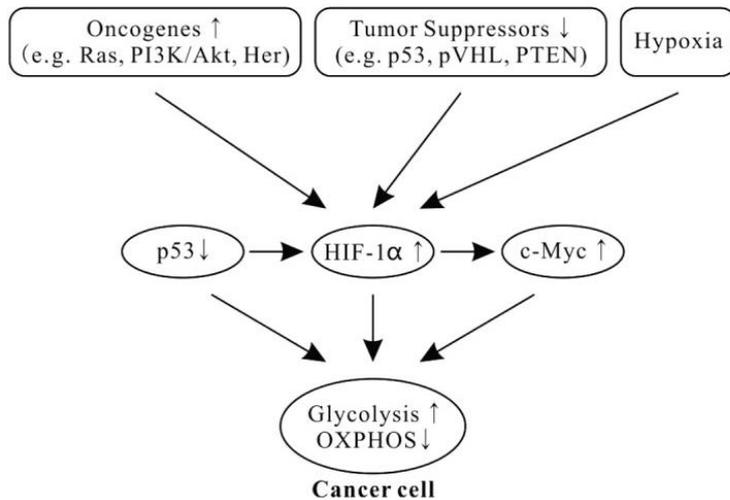
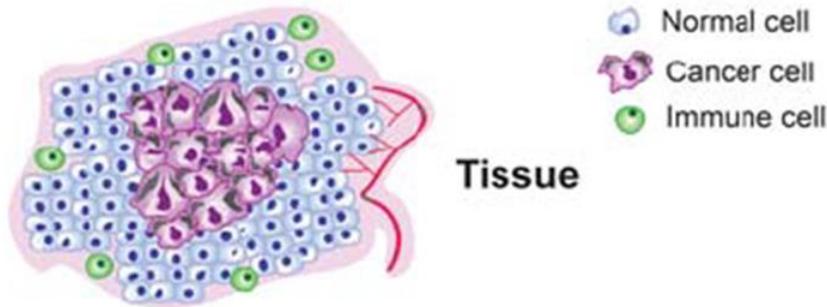
1. Interaction cellules cancéreuse- organisme
2. Etat nutritionnel: quelques notions à connaître
3. Dénutrition & cachexie cancéreuse
4. **Modifications des métabolismes Energétiques
Glucidiques, lipidiques et protéique dans le
cancer**
5. Réflexions métaboliques dans la prise en charge
nutritionnelle
6. Conclusions et quelques pistes pour le futur

POURQUOI & Comment ?



Glucides:

Besoins du tissu tumoral

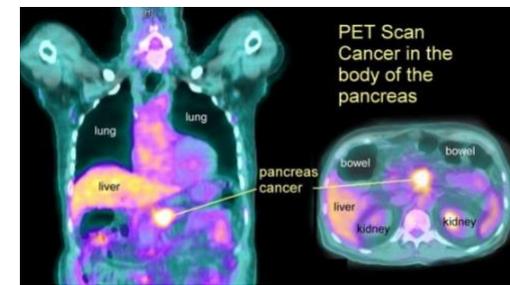


- Multiplication cellulaire importante
- Dépassement du réseau vasculaire (insuffisant) en fourniture de O₂ par rapport à la demande
- >> **Hypoxie** tissulaire >> adaptation de survie
- >> changement de métabolisme:
 - Aérobie >> **glycolyse Anaérobie**: générant de **l'Acide Lactique**
 - inadapté du point de vue énergétique
 - Adapté car **diminue les ROS** destructeurs cellulaires
- Accroissement tumoral

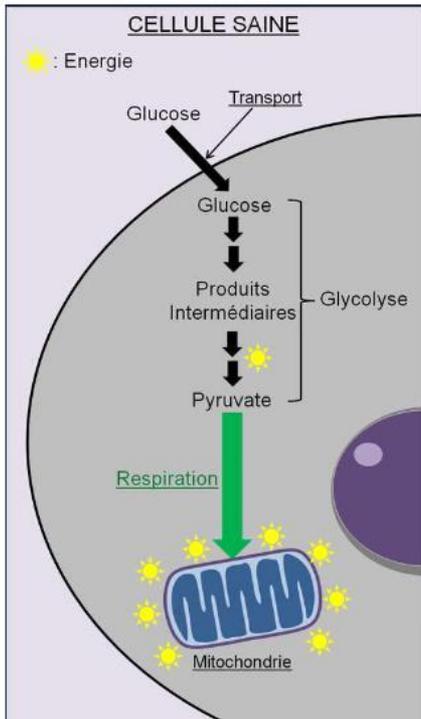


Nobel 1931

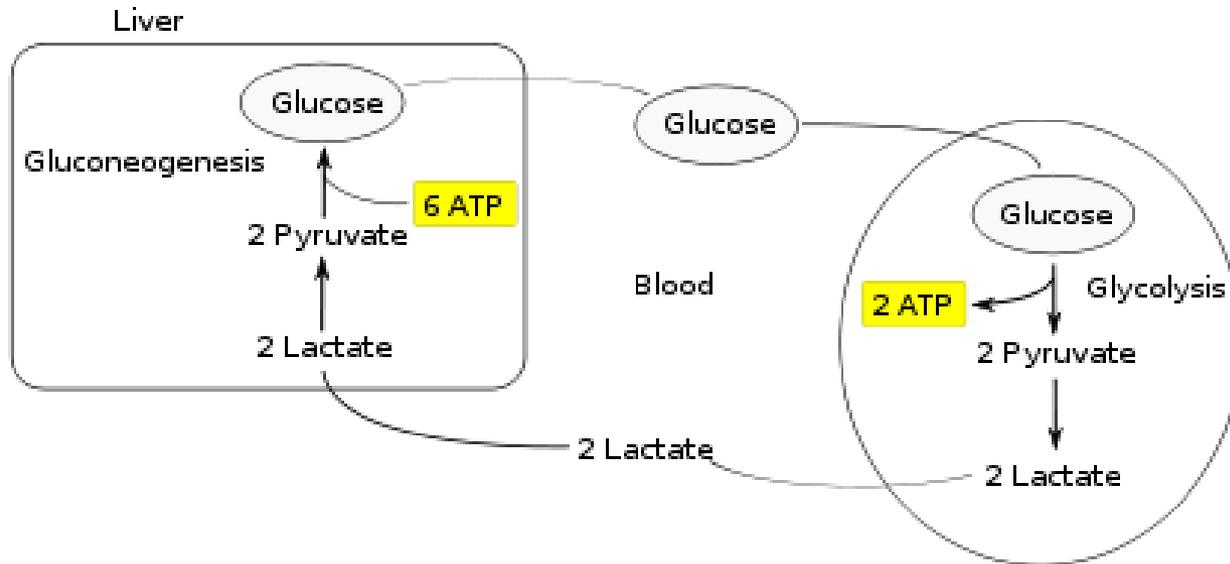
Effet Warburg



- Cellule saine: orientation du métabolisme pour une économie maximale et production max d'ATP/gluc >> voie de la respiration mitochondriale (OXPHOS)
- Cellule Néoplasique:
 - Pas assez d'O₂?
 - Nécessité de métabolites +++ vu multiplication+++>> choix d'une rentabilité En moins importante = fermentation productrice de lactate >> **Cycle des Cori**
 - Pour survivre elle doit consommer beaucoup plus de glucose (Néo vu au PET-scan)



Cycle Futile des Cori: - 4ATP /cycle



Correspondrait selon Eden à une perte de 250-300KCal/j
et 0,9Kg de Masse grasse/mois (non confirmé)

Navette du lactate entre les cellules tumorales peu oxygénées et bien oxygénées

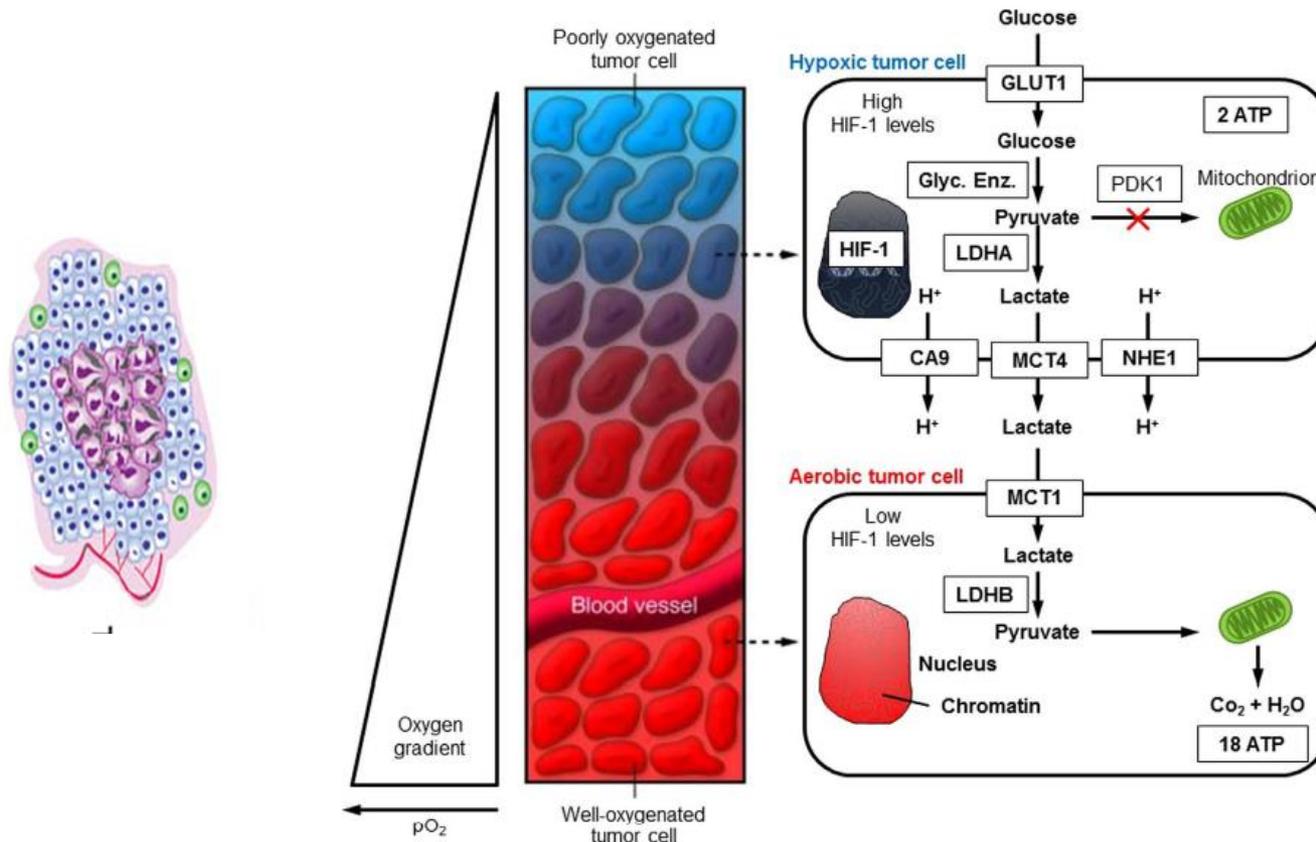


Fig. 11. Lactate shuttle between tumor cells and normal cells. (Modified; republished with permission of American Society for Clinical Investigation, from Tumor Metabolism: Cancer Cells Give and Take Lactate, Gregg L. Semenza, 118, 12, 2008 [42]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.)

Métabolisme glucose

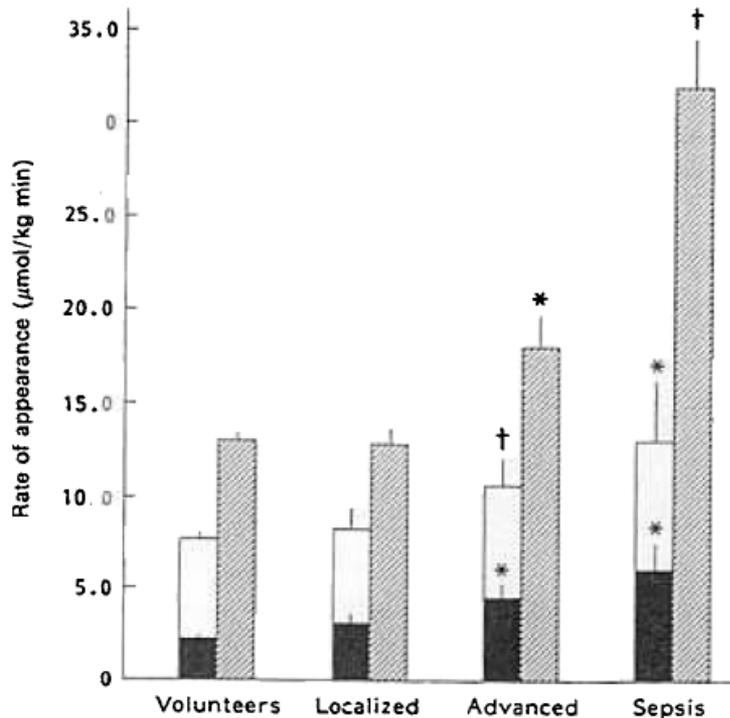
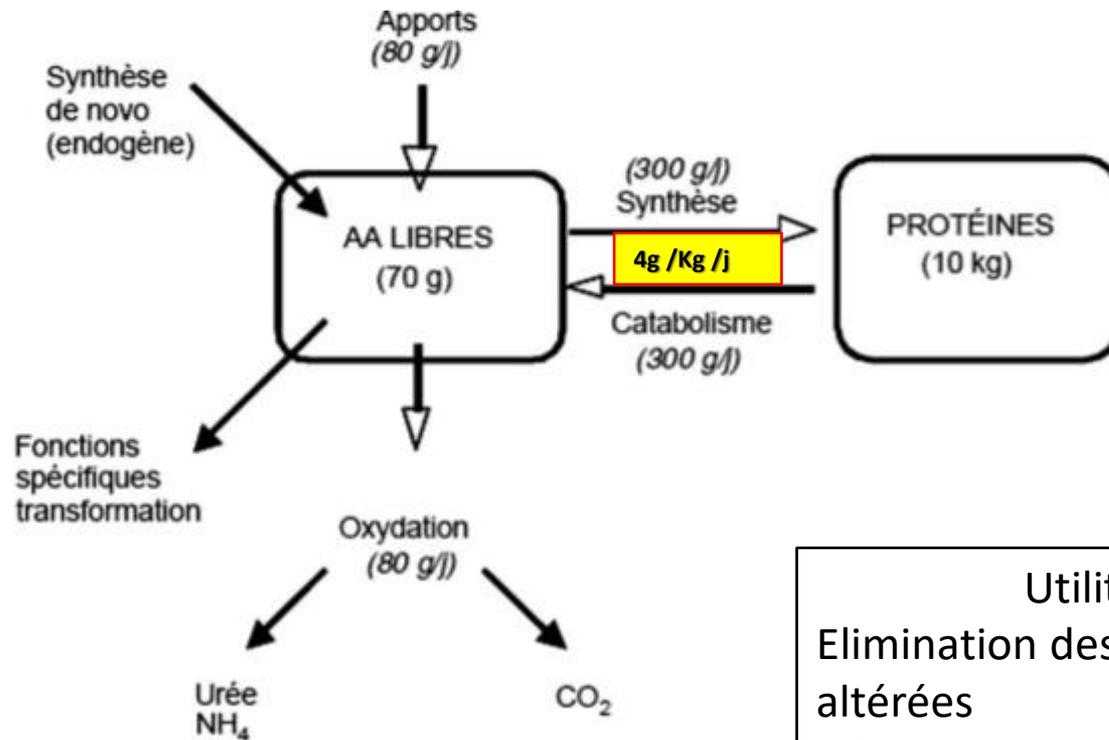


Figure 1 The influence of localized or non-weight-losing cancer, advanced or weight-losing cancer, and sepsis on the rate of production of glycerol (■), free fatty acids (□), and glucose (▨) compared with rates in healthy volunteers. *P < 0.01, †P < 0.05. (Modified from Shaw and Wolfe^{7,34})

- **RESISTANCE à INSULINE :**
 - Majoration de la production de glucose (GNG) Fonction:
 - F° du stade tumoral
 - F° histologie (leucémie, sarcome:++; lymphome: 0)
 - En cas de perte pondérale (pas si poids stable)
 - À l'inverse des patients jeûnant (diminution production)
 - Rôle du lactate dans la production
- Comment Garder une **glycémie normale malgré Resist Insuline ?**
 - Et Malgré Diminution périphérique de l' **Oxydation** du glucose (en comparaison à la production):
 - Probable « glucose trap » tumoral et périphérique
 - Utilité (??) Cycles futiles de Cori

Métabolisme protéique chez un individu stable en bon état nutritionnel



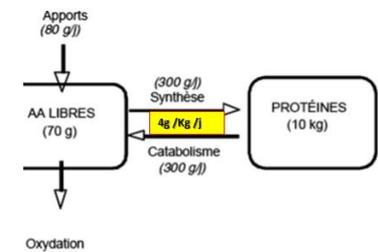
Utilité?:

Elimination des protéines altérées
Adaptation rapide et appropriée aux demandes

Renouvellement protéique

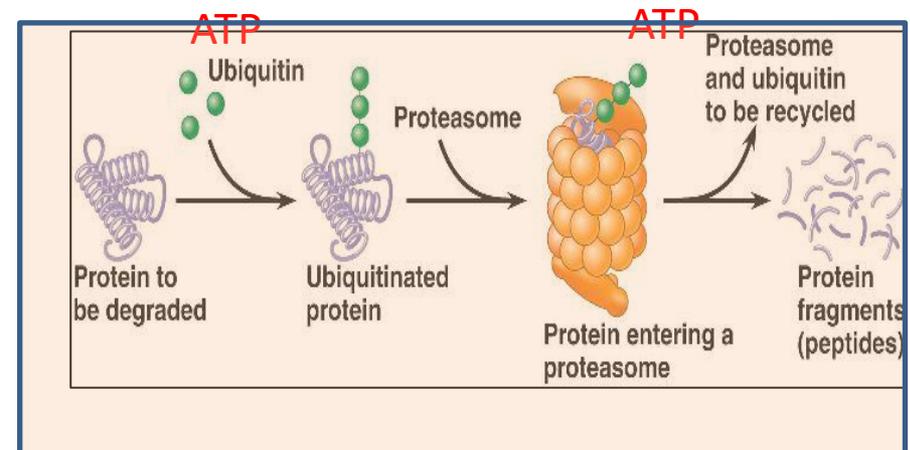
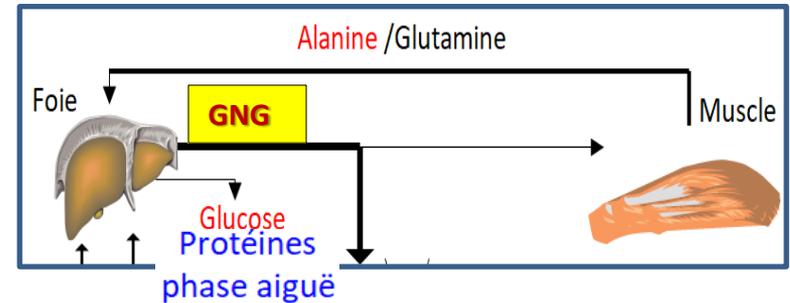
- Organes les plus riches en protéines:
 - Muscles, intestin, foie, peau
- Renouvellement très variable en F° de l'organe
 - **Muscle**: faible renouvellement protéique total
 - **Foie**: majoré avec renouvellement +++ **synthèse** de **protéines inflammatoires**
 - Tube digestif, peau
- But:
 - **Adaptation** aux circonstances physiopathologiques
 - Génération **rapide** de protéines nécessaire (immuno, hormono,...)
 - Elimination des protéines altérées
- La synthèse protéique **CONSOMME** une importante quantité **d'ENERGIE +/- 1Kcal/gr de protéine synthétisée**
- En cas **d'état catabolique**: majoration +++ du renouvellement protéique (x3-4) **protéolyse > synthèse** ➡ réduction masse musculaire

Protéolyse

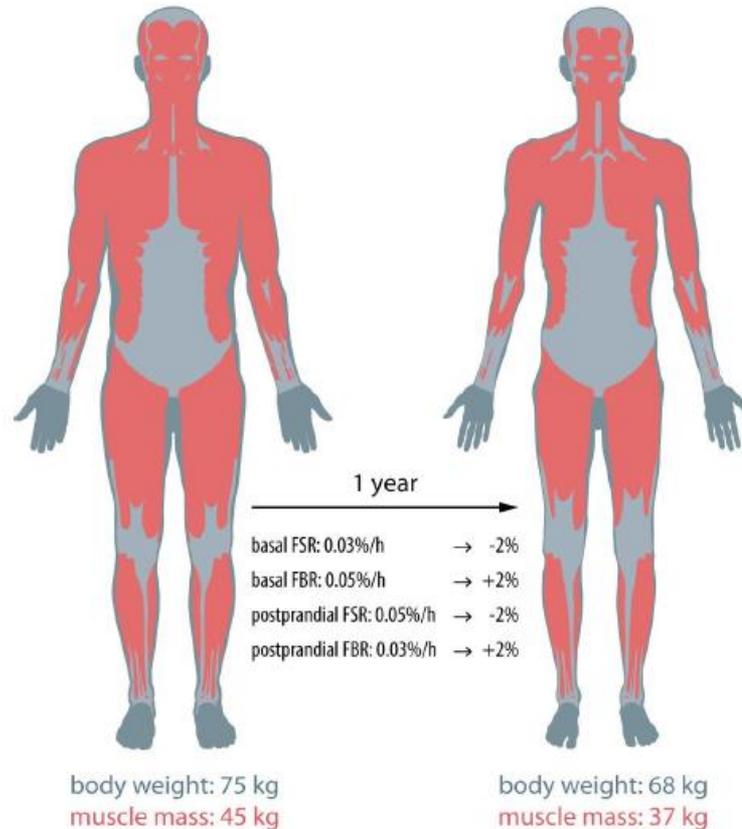


Protéolyse

- Catabolisme protéique = **Mise en pool Consommateur d'Énergie**
 - Principale source de disponibilité des AA (75%, apports 25%)
 - 3 systèmes protéolytiques
 - **Syst lysosomal** consommant de **l'ATP**: important dans les organes à renouvellement rapides (Foie) action rapide des cathepsines sur les protéines intra +extraCell, membranes cell
 - **Calpaïne** (3) <-> calpastatine: action dans cytosol, dégradent le cytosquelette
 - **Ubiquitine-Protéasome**: complexe enz **consommant ATP** dégradant les protéines intra cellulaires après fixation des ubiquitines.
 - **Voie majeure au niveau musculaire**
 - Régulation hormonale et nutritionnelle



Is Cancer Cachexia Attributed to Impairments in Basal or Postprandial Muscle Protein Metabolism?



Une prise en charge
Thérapeutique
peut être efficace

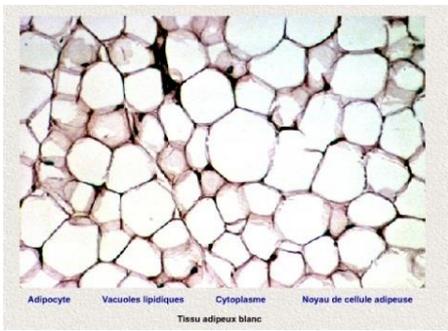
Figure 1. Small changes (1%–2%) in basal and postprandial fractional muscle protein synthesis (FSR) and breakdown (FBR) rates can result in substantial muscle mass loss within a year.

La NGG +++

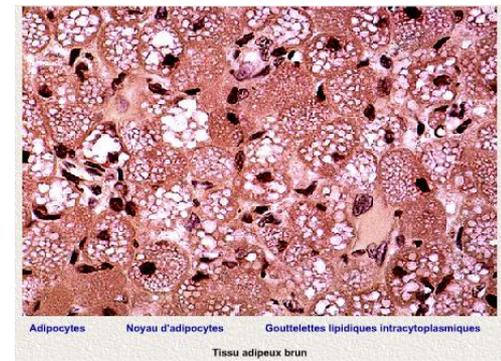
En **produisant son Glucose**
est consommatrice d'Énergie

Tant la **protéolyse** que la **synthèse**
consomment de l'Énergie !!





Au niveau lipidique



- Restriction calorique
- Inflammation systémique (LMF, IL-1, IL-6, TNF, IF γ ,...)

Lipolyse majorée

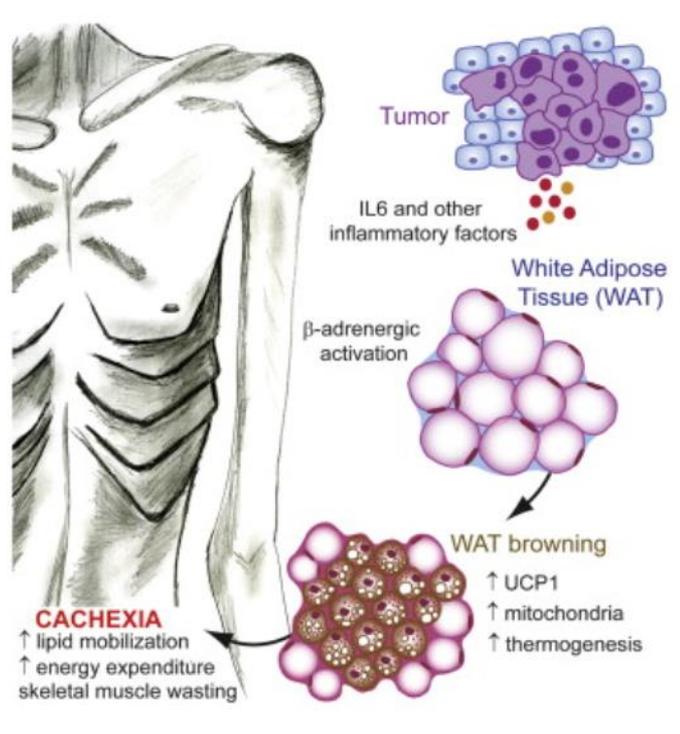
&

Lipogenèse diminuée



- **Majoration de l'oxydation des Ac Gras!** (comparatif à Patients sans perte poids ou perte de poids sans cancer)
- Transformation du **Tissu adipeux Blanc en Tissu adipeux brun ou gris** (mRNA)
 - Augmentation de l'enzyme de découplage **UCP-1**
 - Activation du Programme thermogénique

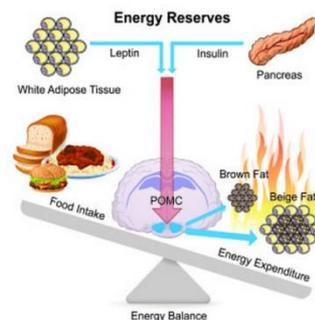
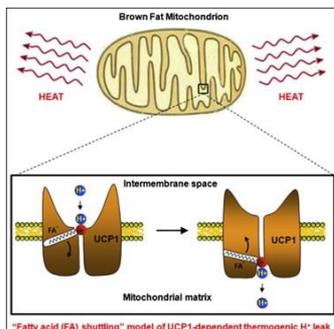
Switch from White to Brown fat increases Energy expenditure in Cancer-Associated Cachexia



Paradoxal vu Déplétion énergétique!

Quel serait **l'utilité** ??

- Perte du **manteau d'isolation adipeux??**
 - >> Production de chaleur pour préserver la T° centrale ??
 - Déplacement de la zone thermique neutre vers le haut??



synthétisons

Impact du syndrome d'inflammation systémique du cancer sur les métabolismes glucidique lipidique et protéique

• Glucidique:

- **Résistance à l'insuline**
 - diminution capt glucose par muscle et son oxydation
 - Diminution de la synthèse du glycogène
- **augmentation GlucoNéoGénèse**
- Augmentation de l'utilisation du **glucose** par la cellule néoplasique + Augmentation production lactate:(Cori, Warburg)

• Lipidique:

- **Lipolyse et oxydation majorées et accélérées:**
 - Majoration du glycérol des triglycérides et AGL
- **Lipogenèse diminuée** (cytokines)
- Action via Lipid-Mobilizing Factor sécrété par le cancer
 - Majoration des ARNm des protéines mitochondriales découplantes **UCP**



Déplétion du tissus gras

Protéique:

- **Accélération du turnover** et du remodelage **protéique**
- **Déplétion de la masse musculaire**
 - Majoration **GNG**
 - Turnover protéique augmente avec **accélération catabolisme** protéique **musculaire**
 - en // à l'évolution de la maladie
 - **Diminution de la synthèse musculaire** & Augmentation de la synthèse hépatique et tumorale
 - Un **bilan N** peut ne pas devenir positif même avec un TPN
 - Etat proche du patient infecté ou polytraumatisé (majoration protéines de l'inflammation
 - **Hypoalbuminémie** >> accélération dégradation & diminution de synthèse
- **Sont dénutris**
 - ~ 50% des patients souffrant de cancer
 - 80% des patients souffrant d'un cancer avancé souffrent du syndrome de cachexie cancéreuse

Everything
should be
made as
simple
as possible
but no simpler
Albert Einstein

Cancer, métabolismes & conséquences

Perte :

- Cycles des Cori
 - +
 - Néoglucogénèse
 - +
 - Protéolyse

 - Diminution protéosynthèse
 - +
 - Lipolyse
 - +
 - diminution de la lipogénèse
 - +
 - transformation du T.A blanc en brun
 - +
 - Etat inflammatoire
 - +
 - + Anorexie
 - +
 - ...
- ✓ de **calories**

 - ✓ Perte de **poids**

 - ✓ Perte de **masse maigre**

 - ✓ Perte de **masse grasse**

 - ✓ perte **de fonction**
 - Physique
 - Psychique

1. Interaction cellules cancéreuse- organisme
2. Etat nutritionnel: quelques notions à connaître
3. Dénutrition & cachexie cancéreuse
4. Modifications des métabolismes Energétiques
Glucidiques, lipidiques et protéique dans le cancer
5. **Réflexions métaboliques dans la prise en charge nutritionnelle**
6. Conclusions et quelques pistes pour le futur



Quelles cibles viser ?

Combien de protéine & d'énergie?

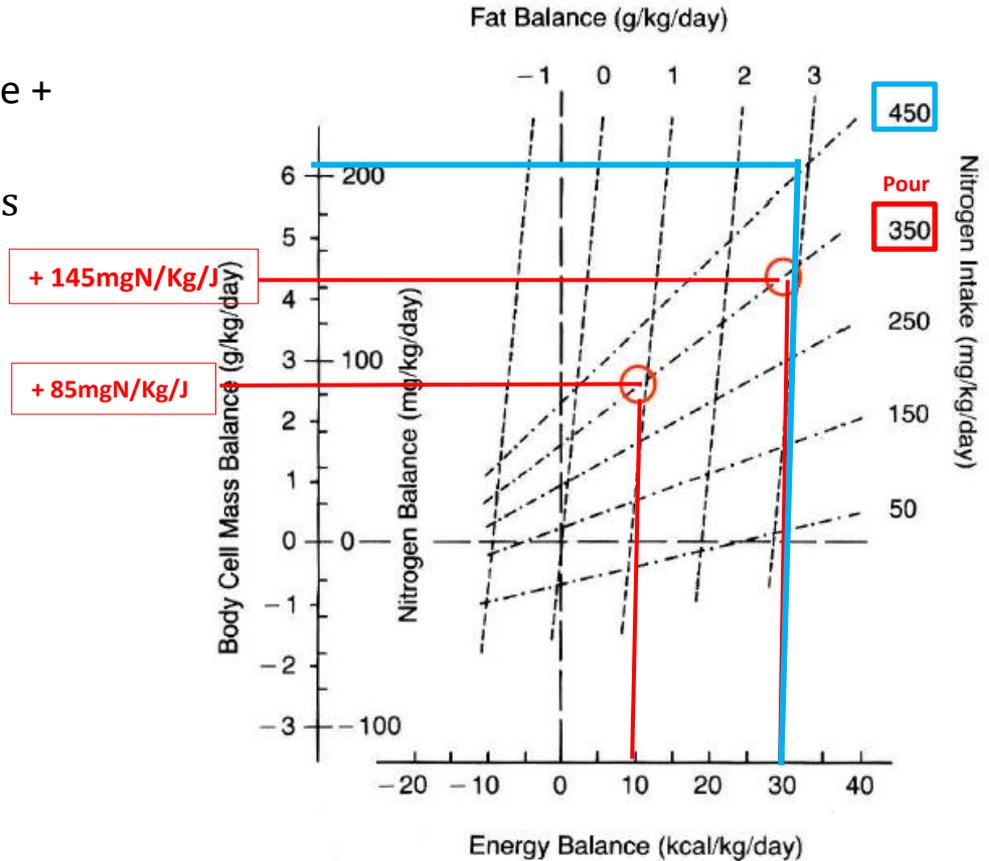
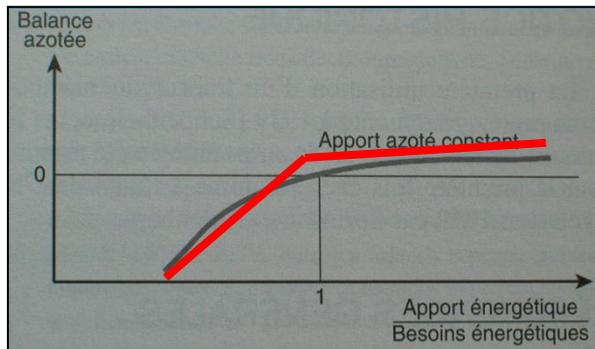
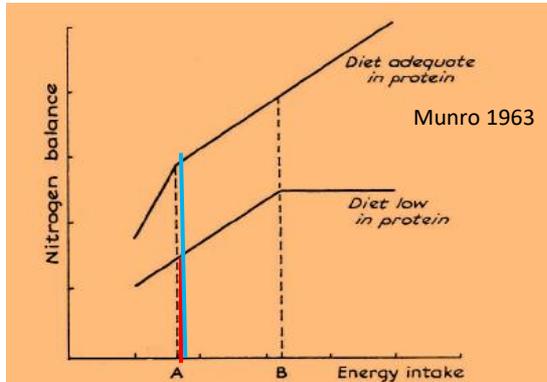
- Si alimentation **pauvre en protéines**:
balance N:

- Se positive en majorant les protéines

« 20 +/- 5 Kcal/gr Prot »

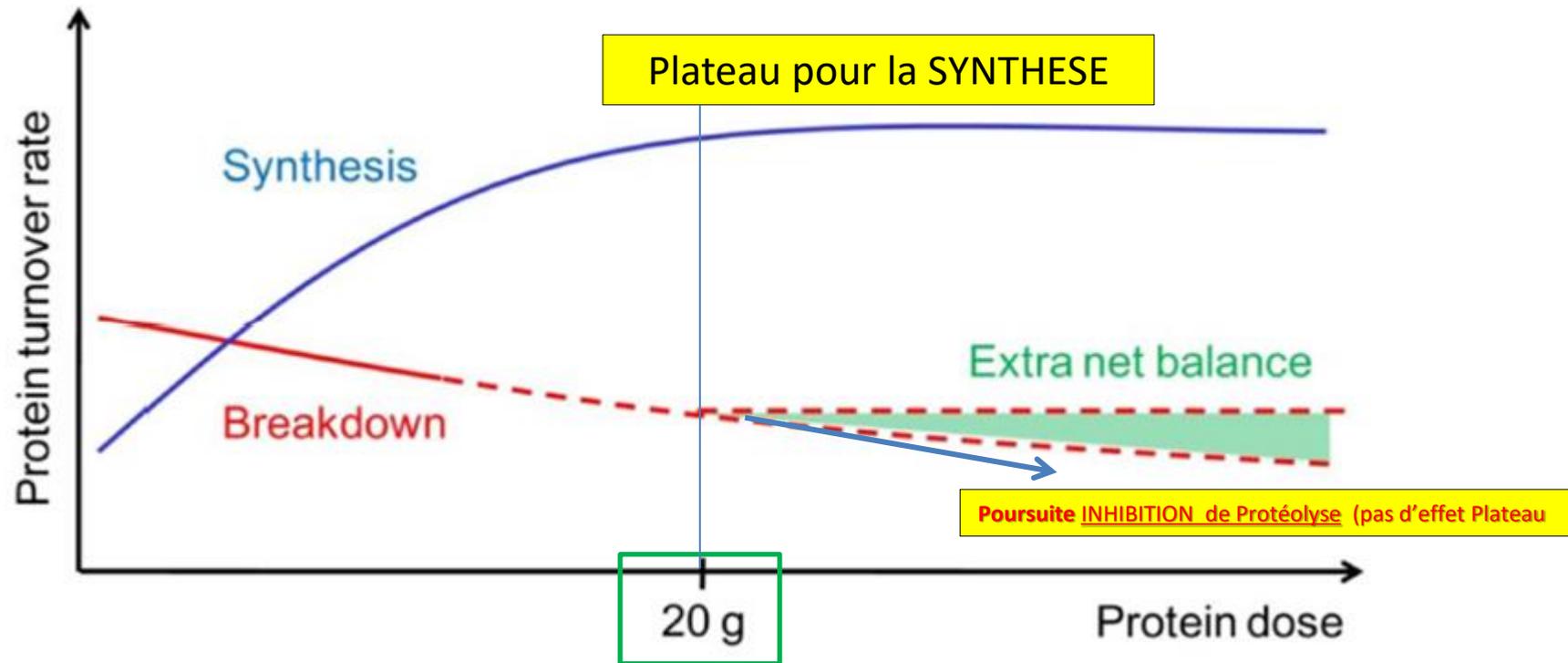
- Si alimentation **Normo ou riche en protéine**: Synthèse protéique + imp si apport calorique + imp (1 Kcal/gr!)

- Bal N toujours Plus + si Apport protéique + élevé ∇ apport Calor
- mais: Veel is te veele en Cal & protéines



Pour 350mg/kg/j (TPN) = 2,18gr Prot/Kg/j =
130gr Prot pour 60 kg

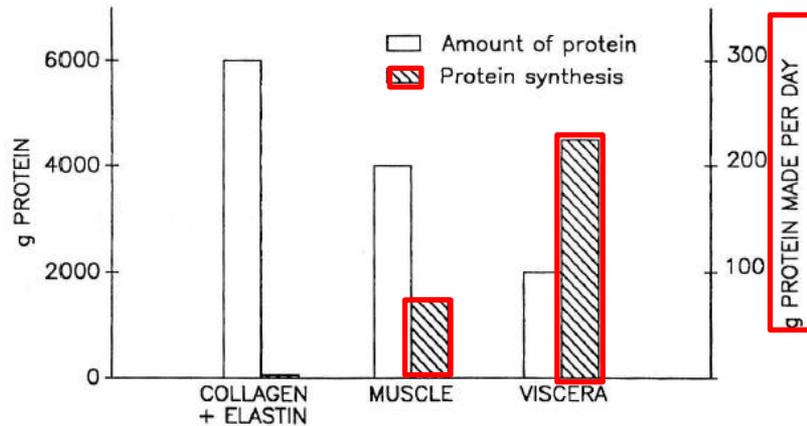
Effet de l'ingesta de protéine de HQ sur la Résultante Synthèse /dégradation protéique



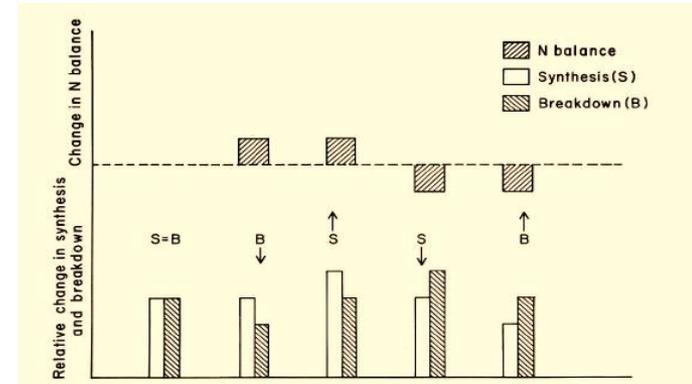
Synthèse Protéique maximale pour des ingesta
de **20 à 25gr** de protéines de haute qualité

Pool protéique synthèse & dégradation dans différent organes

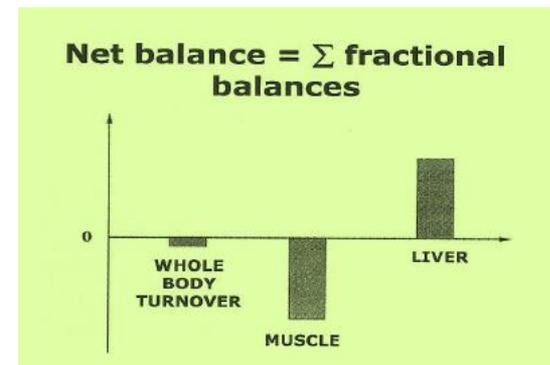
Qté de protéine dans un organe n'est pas proportionnelle à sa synthèse protéique



Que veut dire un Bilan N ?



Bilan N trop global, quid à l'échelle d'un organe?



Bilan N + ne veut PAS nécessairement dire majoration de synthèse des protéines musculaires !

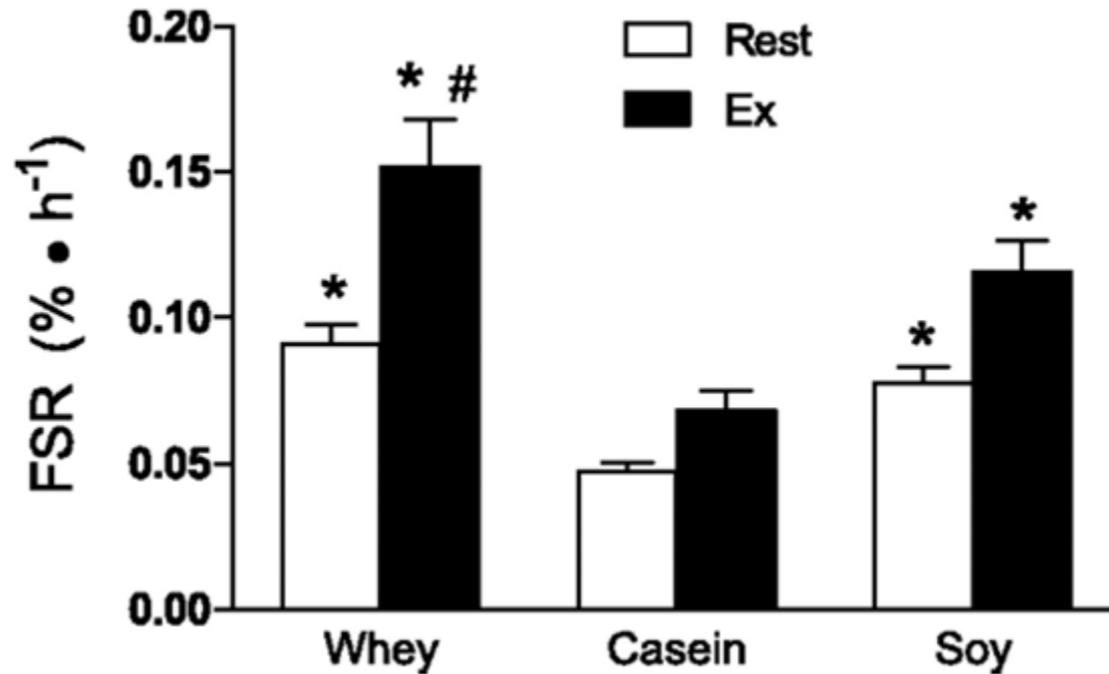
EXERCICE de RESISTANCE

+

Apport PROTEIQUE élevé



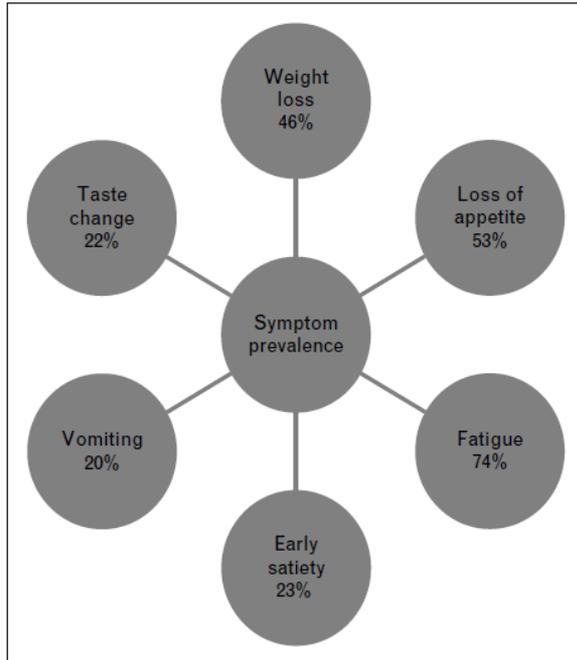
AUGMENTATION significative de la SYNTHESE PROTEIQUE MUSCULAIRE





Comment faire pour atteindre la **cible** quand

Figure 6 Symptom prevalence in patients with incurable cancer (n = 25 074)



- **Cachexie** ≠ de restriction calorique concernant l'effet du **support nutritionnel**:
 - **Résistance** à l'apport de substrats
 - **Résistance** à la synthèse musculaire
 - **Résistance** de l'amélioration de la survie lors de support nutritionnel

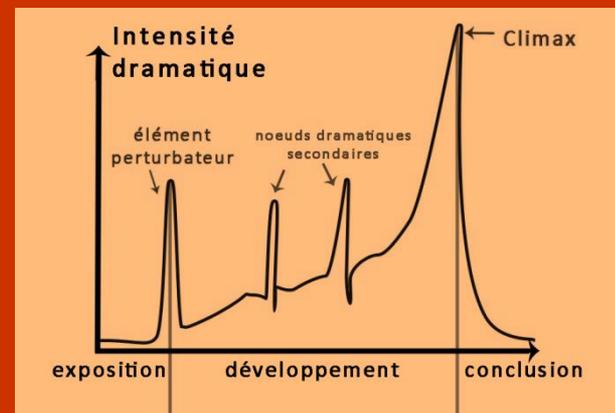
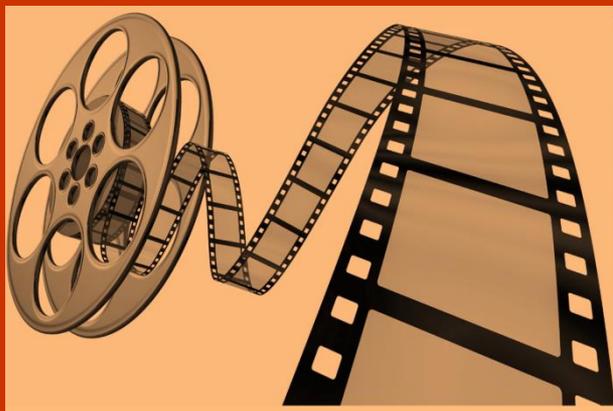
Et comment faire
Si en plus ...

Un Nouvel obstacle se dresse devant nous

Philippe Breton

Argumenter
en situation
difficile





Nos patients sont Végan?



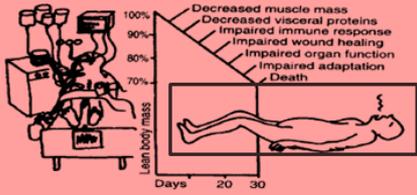
Avant de
dire çaaa
Je dois vous
expliquer
Klk Chooz



Toutes les protéines

n'ont pas la même «**efficacité**» !

Avant de conseiller il faut savoir que...



– Indice Chimique: IC

- % des **AA Essentiels** par rapport à la protéine de référence (albumine)
- Le % de l'AA le plus bas est l'**AA limitant** (**IC Lys** dans le **blé= 50**)
<> le blé contient la moitié de Lysine de l'Alb = AA limitant

– Digestibilité:

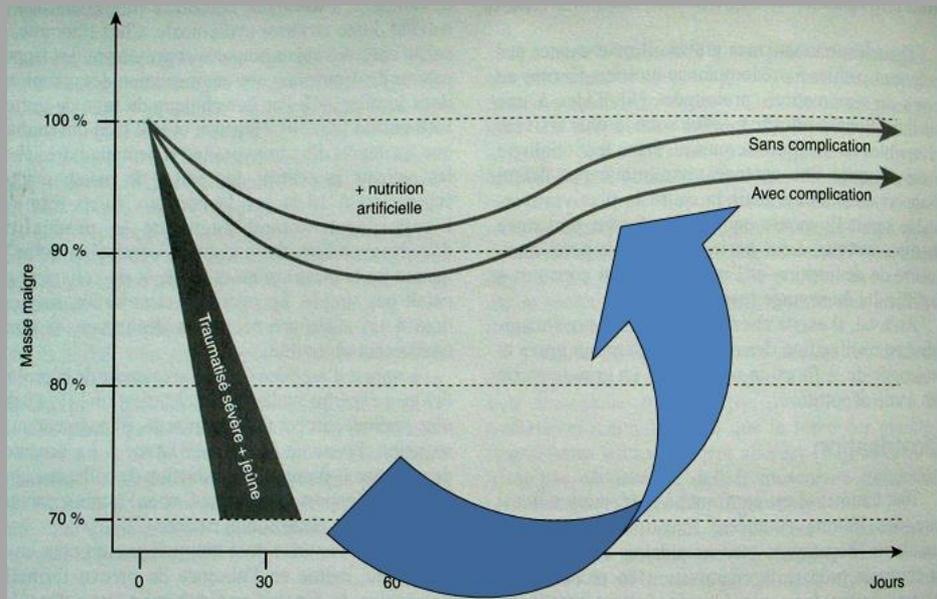
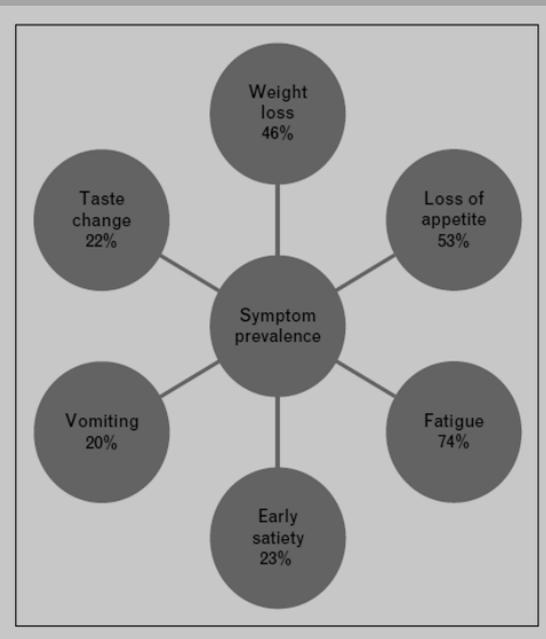
- Capacité du TD à absorber l'azote ingéré
- Protéine animales 75-98% >> protéine végétales

– **UPN** :Utilisation Protéique nette = IC x Digestibilité.

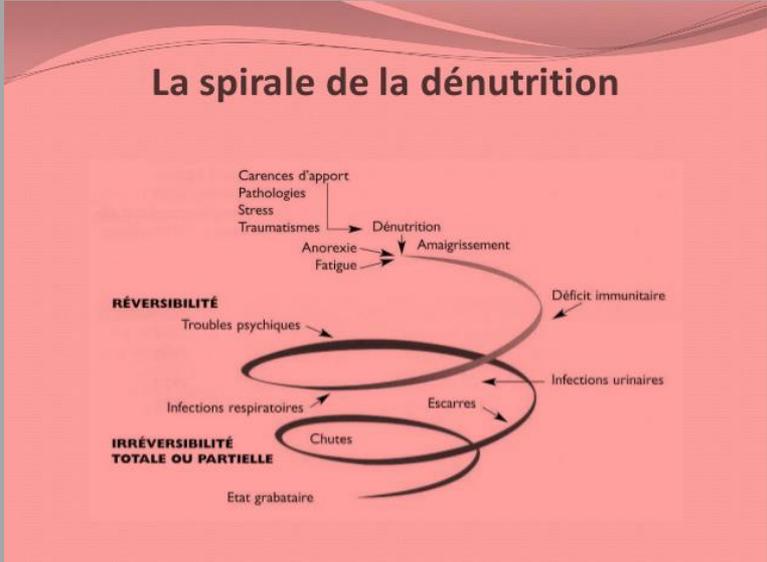
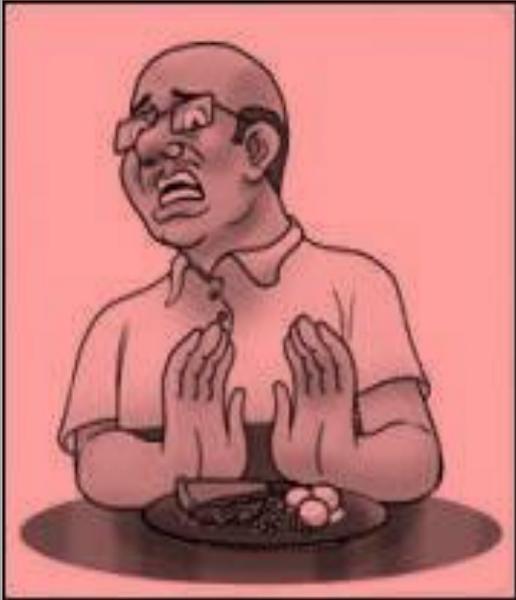
- Sur base d'une UPN de 70%
ANC 0,83/0,7 = 1,18gr/Kg/J
(~ 83 gr pour un sujet de 70kg)

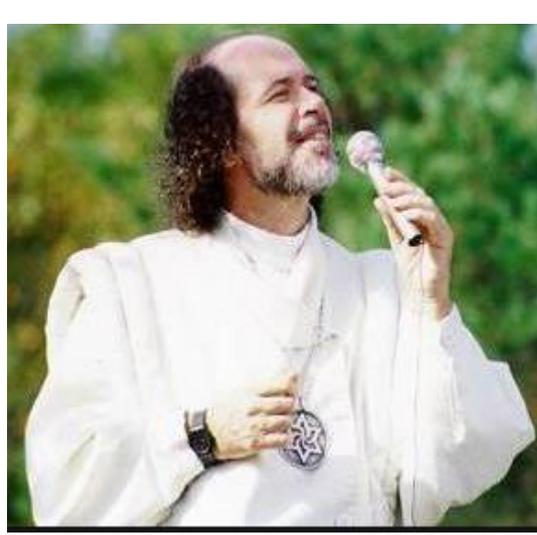
• Lors de l'ingestion des protéines :

- Protéines à absorption **Rapides** et d'autres lentes
- > 50% **séquestré** au niveau **splanchnique** (Foie+ intestin) pour synthèse (! Majoré si syndrome **inflammatoire**)
- NB: AA **ramifiés**: utilisés par le muscle (pas le Foie)



Ce n'est pas comme cela qu'on va pouvoir reprendre la situation en main...





“J’ai jeûné pour mieux supporter ma chimio”

PAR VÉRONIQUE HOUGUET - LE 24 JAN 2016 À 17H20





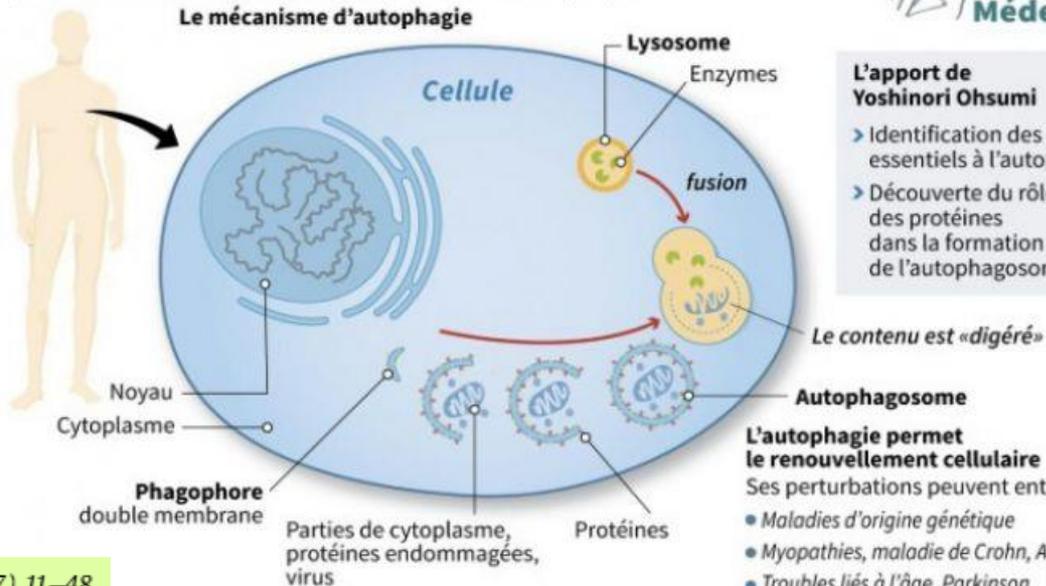
Autophagie



«L'usine de recyclage» des cellules

Les découvertes du Japonais Yoshinori Ohsumi permettent de mieux comprendre le processus d'autophagie

Le mécanisme d'autophagie



L'apport de Yoshinori Ohsumi

- > Identification des gènes essentiels à l'autophagie
- > Découverte du rôle des protéines dans la formation de l'autophagosome

L'autophagie permet le renouvellement cellulaire

Ses perturbations peuvent entraîner :

- Maladies d'origine génétique
- Myopathies, maladie de Crohn, Alzheimer
- Troubles liés à l'âge, Parkinson, diabète type 2

J. Arends et al. / Clinical Nutrition 36 (2017) 11–48

B3 – 2

Potentially harmful diets

Strength of recommendation
STRONG

We recommend to not use dietary provisions that restrict energy intake in patients with or at risk of malnutrition.

Level of evidence

Low

Questions for research

Effects of fasting or fasting mimicking diets on wanted and unwanted effects of anticancer agents



Bases théoriques de l'intérêt du jeûne péri-Chimiothérapie



Mais chez la Souris:

- Rapport surface/volume plus élevé que humains
- **Activité métabolique** : nettement plus élevée que humains
- **Activité GNG** hépatique 12x supérieure que humains
- Jeûne de 48 h a un effet nettement plus important du point de vue **catabolique** nécessitant un jeûne plusieurs jours chez humains
- Jeûne de 72h chez souris >> perte de poids de ~20%
- ...
- W& see: études en cours en GB

- Possible rôle du **jeune** intermittent (24 -72h péri-chimiothérapie):
 - Ralentir la croissance de la tumeur
 - Améliorer la sensibilité tumorale à la chimiothérapie
 - Diminuer effets secondaires chimiothérapie
- via:
 - Diminution la circulation de facteurs de croissance
 - Amélioration des processus de réparation cellulaires
 - Augmentation l'autophagie « nettoyage cellulaire »

Bases théoriques de l'intérêt du jeûne péri-Chimiothérapie



Mais chez la Souris:

- Rapport surface/volume plus élevé que humains
- **Activité métabolique** : nettement plus élevée que humains
- **Activité GNG** hépatique 12x supérieure que humains
- Jeûne de 48 h a un effet nettement plus important du point de vue **catabolique** nécessitant un jeûne plusieurs jours chez humains
- Jeûne de 72h chez souris >> perte de poids de ~20%
- ...
- W& see: études en cours en GB

- Possible rôle du **jeune** intermittent (24 -72h péri-chimiothérapie):

— Paul Cathcart, Charles Craddock and Justin Stebbing

- vi



Arno Massee/Science Photo Library

Un patient....

- Perte de poids
- Fonte musculaire
- Fatigue intense
- Qui souffre d'une néoplasie subocclusive

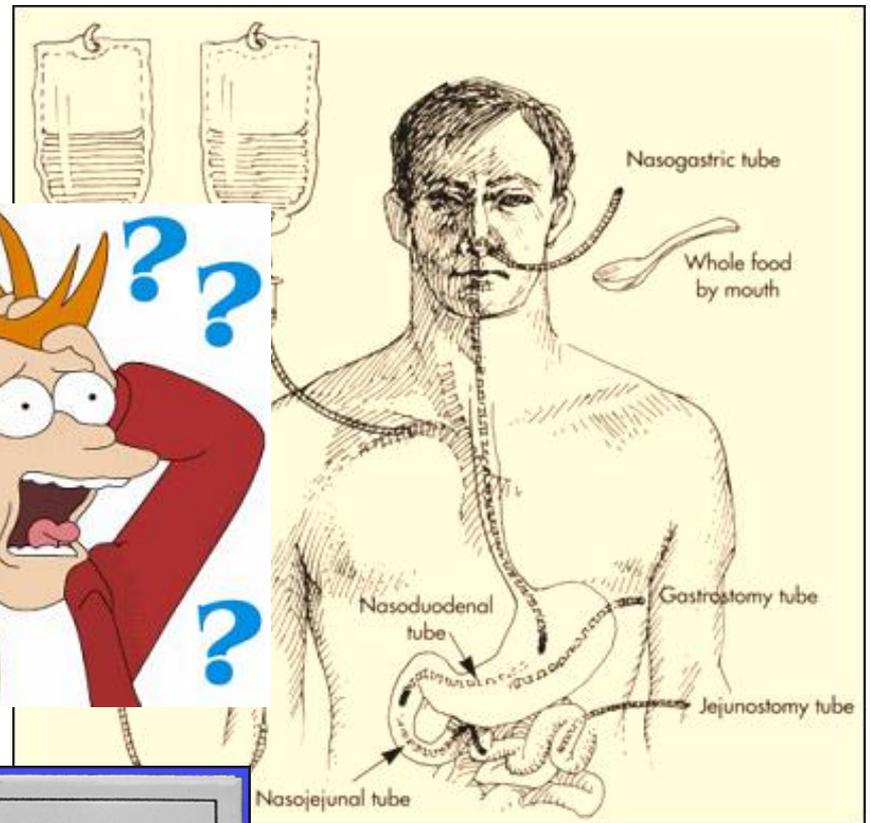
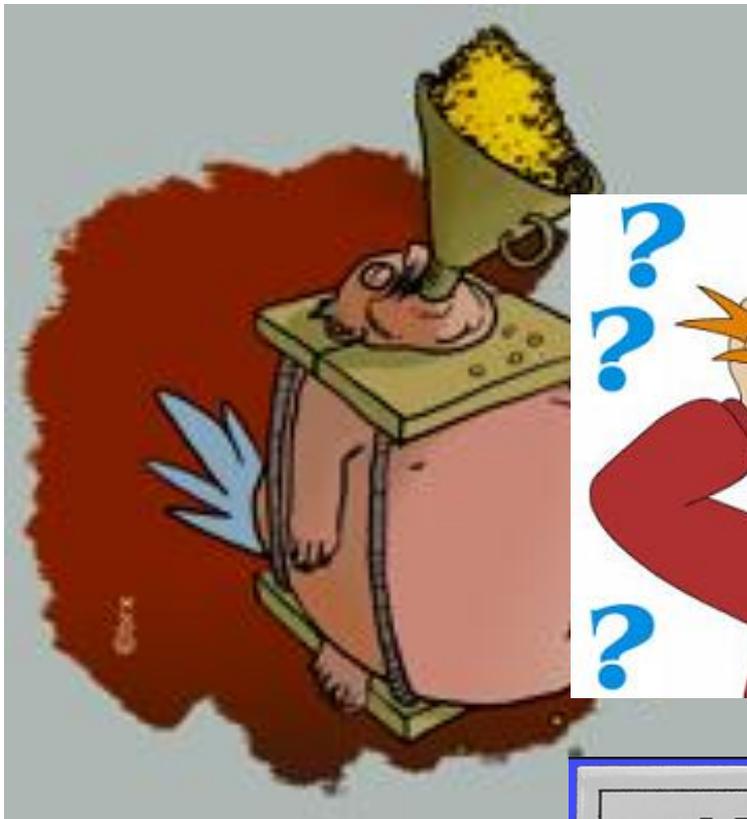


Puisqu'il est si maigre et qu'ile «résiste» il faut lui apporter rapidement un volumineux support nutritionnel

*Je te dis que je n'ai qu'une place
au programme. Je DOIS l'opérer
dans 4 jours!!*

*Mets lui la GROSSE
PARENTERALE et il doit être sur
table vendredi! ...*





**LE CHEF!
• A TOUJOURS
RAISON •**



*Le Mieux
est
l'Ennemi Mortel
du Bien...*



S.R.I.: Syndrome de Renutrition Inappropriée:
(Refeeding Syndrome)

*Ensemble des symptômes cliniques et des perturbations **métaboliques** qui surviennent au début et en cours de **renutrition** chez des patients préalablement dénutris chroniques ou ayant subi un jeûne prolongé.*

Chronic malnutrition
Prolonged fast

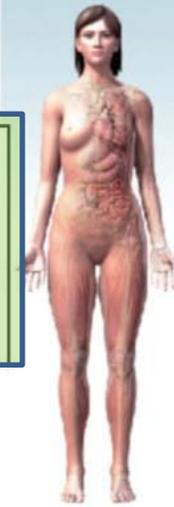
↓ Insulin
↑ Glucagon
↑ Cortisol

Hypophosphataemia
Hypokalaemia
Hypomagnesaemia
Thiamine deficiency
Sodium and water retention

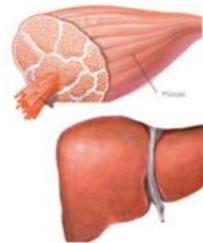
RFS

Glycogenolysis
Gluconeogenesis
Protein catabolism

↑Glucose uptake
↑Uptake of Phosphorus,
Magnesium and Potassium
↑Thiamine use



Convulsions, delirium,
ataxia, Wernicke's
Encephalopathy
Hypotension, Arrhythmias,
Heart Failure
Renal failure, Paralytic ileus,
Anaemia, hyperglycaemia
Peripheral oedema,
paraesthesia,
Fasciculation,
Rhabdomyolysis



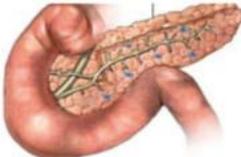
Depletion of electrolytes,
proteins, fats, minerals,
vitamins



Insulin secretion

Refeeding

↑Proteins and
glycogen
synthesis





S.R.I.? Pourquoi?

- Un **jeune** total ou une alimentation hypo énergétique longue entraine une **série de modifications métabolique d'épargne** :

- Effondrement de **l'insuline** & majoration du **Glucagon**
 - Effondrement des stocks glycogène
 - GNG + **protéolyse**, **Lipolyse** > **Cétogénèse**
- Catabolisme protéique important puis **épargne** via CC >> dimin GNG au strict minimum
- diminution du **Tissus Adipeux**
- Diminution du métabolisme visant une épargne **énergétique**
- Diminution de la masse **protoplasmique** active (contraction LIC) par diminution des quantités
 - nucléotides-phosphate intra cellulaire
 - Minéraux intracellulaires, K, Mg, PO₄,
 - vitamines

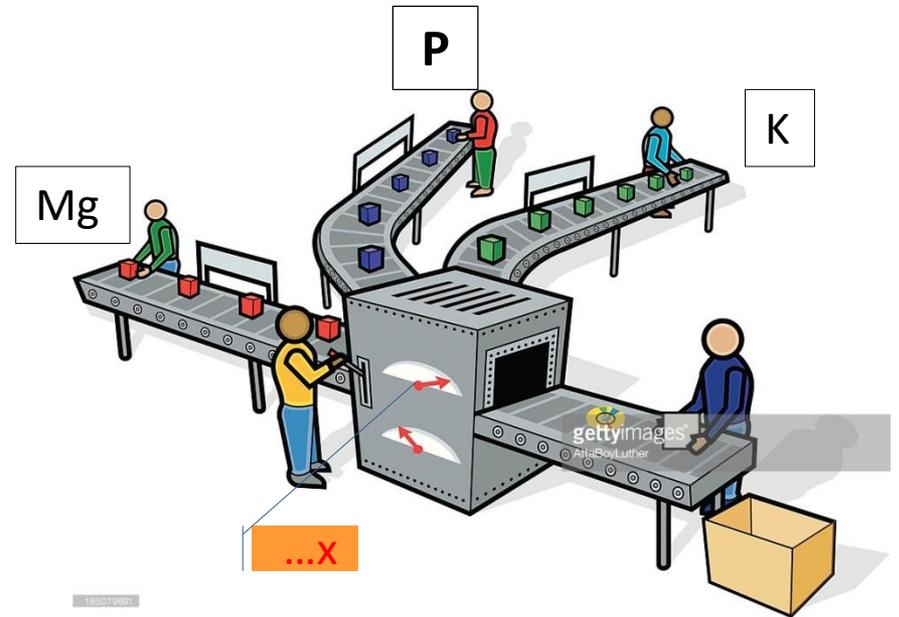
- **Reprise** d'un apport **nutritionnel** entraine sécrétion **INSULINE >+ > cascade métabolique**

- Rapide ré-Expansion du LIC
- Modification métabolique car:
 - **Fin du métabolisme d'oxydation des stocks** endogènes (graisses & protéines)
 - Démarrage du métabolisme centré sur l'oxydation des substrats exogènes via l'augmentation de l'insuline
 - Inhibe lipolyse adipocytaire & l'oxydation des FFA
 - Inhibe la cétogénèse hépatique
 - Inhibe protéolyse
 - Stimule oxydation du glucose
 - Démarrage des **Synthèses** cellulaires glucides, lipides & protéines >> nécessité de Transfert important de **K PO4 Mg** du LEC vers le LIC
 - **P**
 - » (ATP, modulation affinité Hb pour O₂,
 - » Si légère diminution P <> diminution majeure en IntraCellulaire
 - **K**: Shift intracellulaire (NA-K-ATPase)
 - **Mg**: cofacteur imp de la plupart des syst enzymatiques (phosphorylation, Synth ATP, intégrité structure cell

- **Risque de troubles sévères homéostasie hydro-electrolytiques >>**

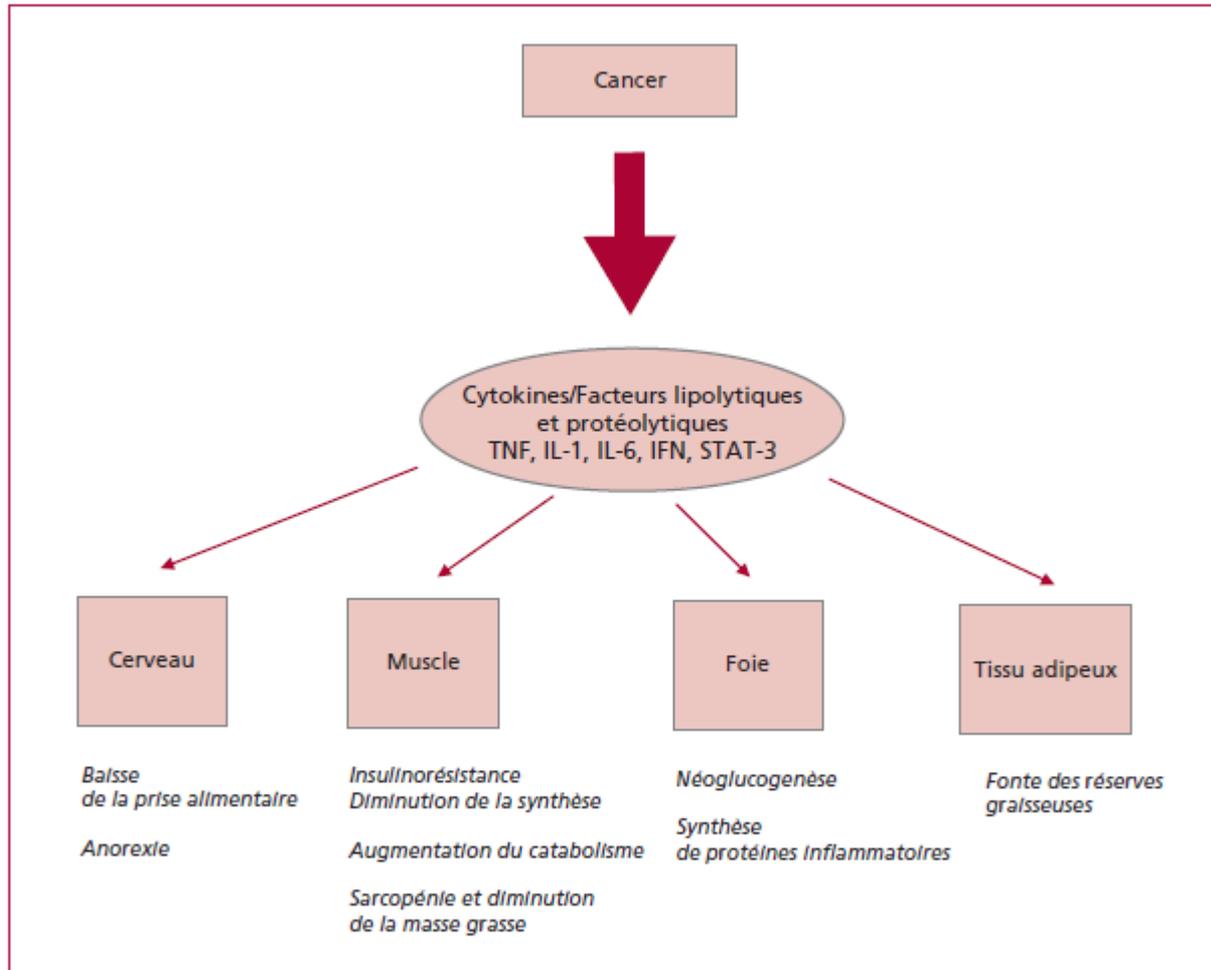
- Dysfonctionnement >> danger vital
 - cardio-circulatoire,
 - Neuro-musculaire

Hiberner ou construire,
à chaque phase ses besoins



1. Interaction cellules cancéreuse- organisme
2. Etat nutritionnel: quelques notions à connaître
3. Dénutrition & cachexie cancéreuse
4. Modifications des métabolismes Energétiques
Glucidiques, lipidiques et protéique dans le cancer
5. Réflexions métaboliques dans la prise en charge nutritionnelle
6. **Conclusions et quelques pistes pour le futur**

Syndrome de cachexie cancéreuse



Mécanismes de la cachexie cancéreuse.

Modifications métaboliques dans le cancer avancé

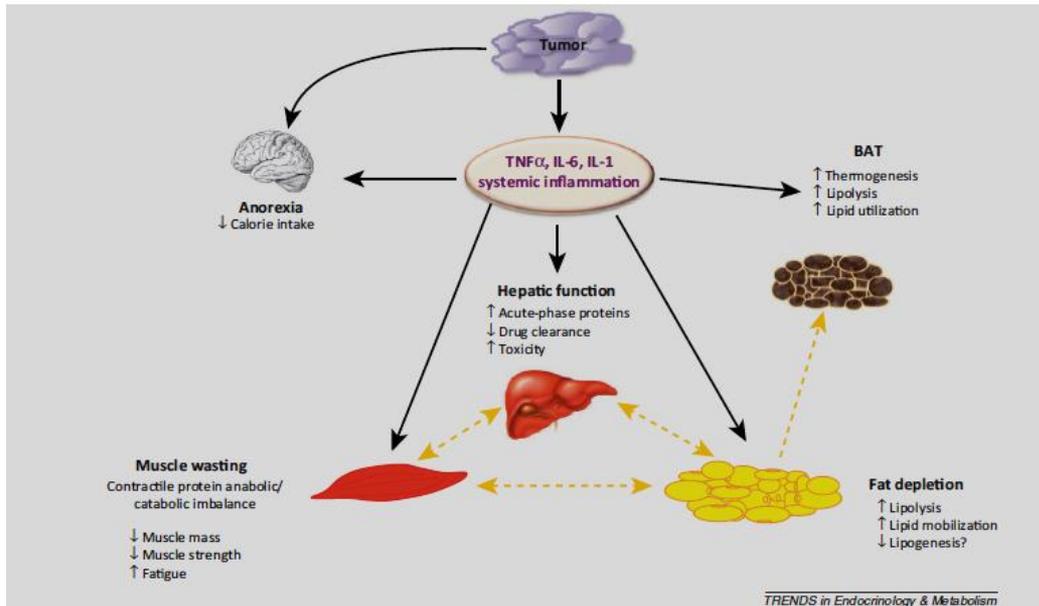


Table 1 *Metabolic changes commonly associated with advanced or weight-losing cancer, severe sepsis or multiple trauma, and depletion due to benign disease (or in some cases starvation in normal volunteers)*

	Cancer	Sepsis/trauma	Starvation	Reference
Carbohydrates				
Gluconeogenesis	↑	↑	↓	6, 31, 32, 37, 38, 141, 142
Glucose recycling	↑	↑	±	22, 49, 50, 141, 142
Insulin resistance	↑	↑	±	55, 58, 143
Fat				
Lipolysis	↑	↑	↑	7, 15, 144, 145
Fat oxidation	↑	↑	↑	14, 15, 19, 145, 146
Protein				
Whole body flux	↑	↑	↓	20, 77, 89, 141, 142, 147
Net catabolism (NPC)	↑	↑	↑	6, 22, 141, 142
Responsiveness of NPC to total parenteral nutrition	↓	↓	↑	116, 117
Energy				
Resting metabolic expenditure	↓/N*/↑	↑	↓	13, 16, 18, 21, 25, 26, 27, 146, 148

* No change



Les 3 cibles

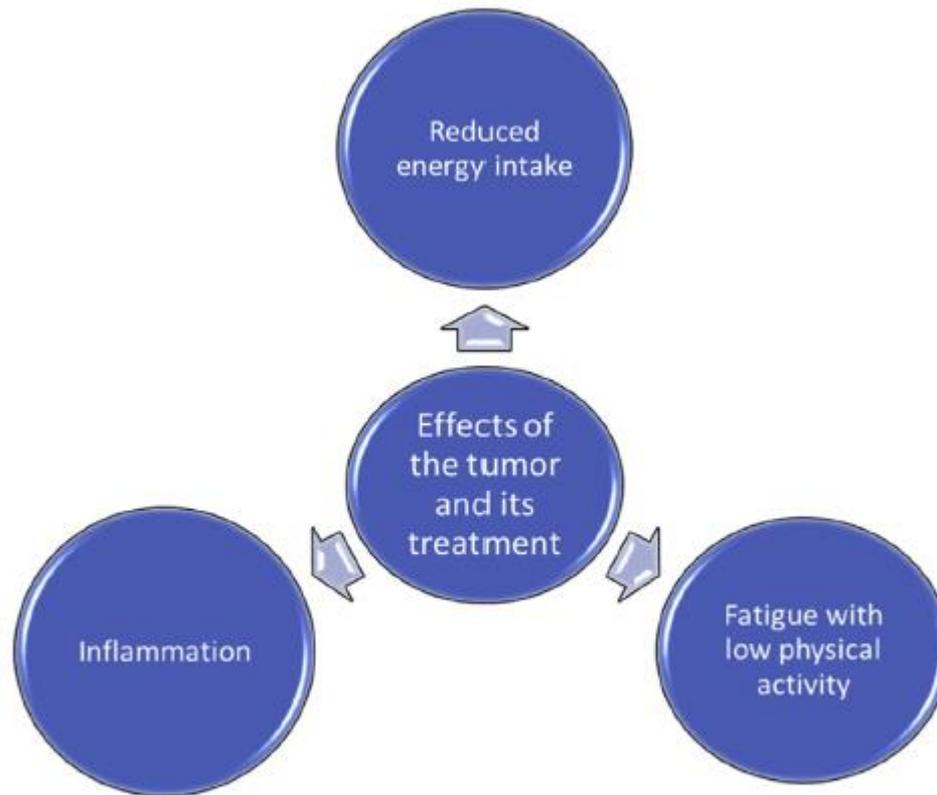
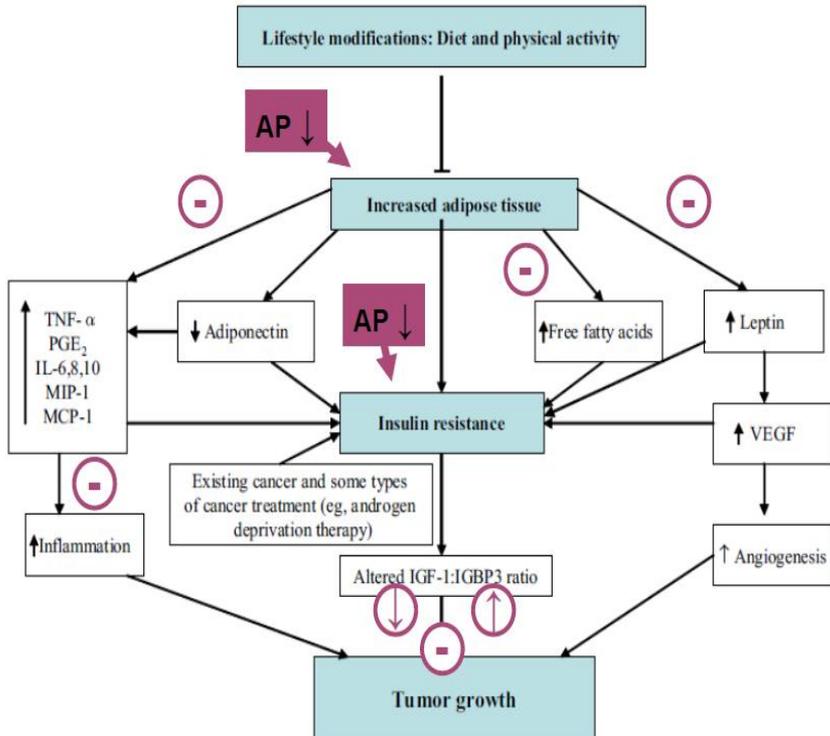
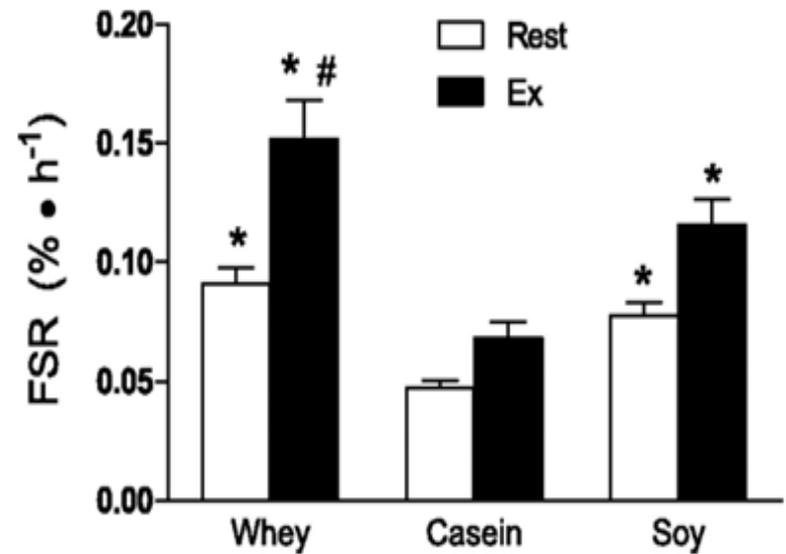


Fig. 5. Three major negative effects of tumors and their treatment. The 3 principal adverse effects represent 3 potential targets for interventions by (1) nutritional support, (2) physical rehabilitation, and (3) anti-inflammatory nutrients or medications.

Effets de l'activité physique



Combinaison protéines + exercice de résistance





Prise en charge



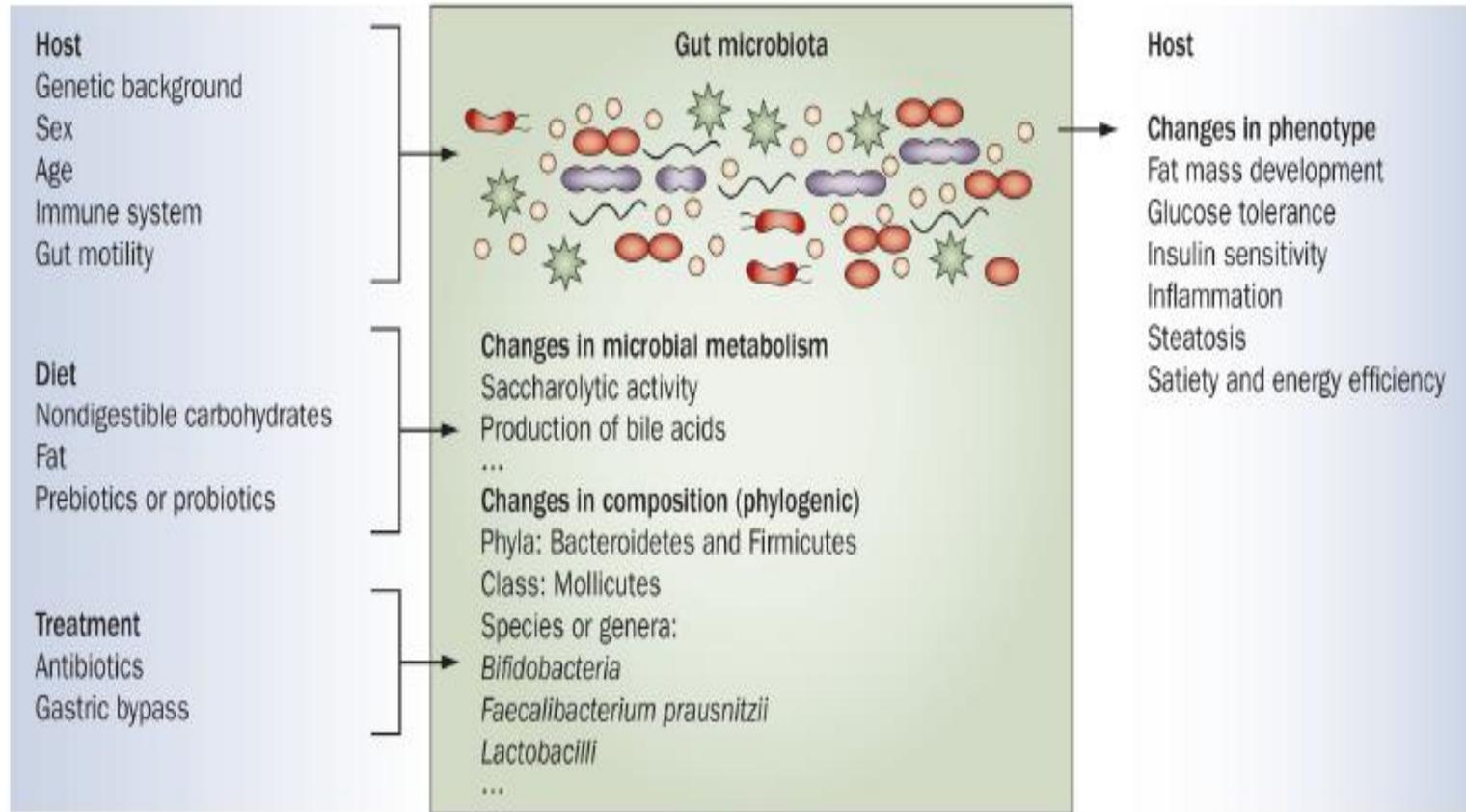
TAILLEURS DEPUIS 4 GENERATIONS
PORTRAIT D'UN MAITRE TAILLEUR
D'EXCEPTION

- Basée sur les **recommandations**
- **Planifiée,**
- **Individualisée**
- Multimodale **active** visant
 - L'évaluation continue des **ingesta**, du **poids-BMI**, de la **perte pondérale** en gardant en tête la **muscularité**
 - L'optimisation des ingesta
 - **25-30KCal/Kg/J; & 1,2 - (1,5) 2gr** Prot/Kg/J
 - Effet anti-catabolique & anti-inflammatoire
 - AAA, Leucine, huiles de poissons, ω -3 (2gr), Oral impact,...
 - Diminution du stress métabolique
 - La majoration de **l'activité physique**
- **Maîtriser la tumeur**

Quelques voies pour le futur?



Microbiote

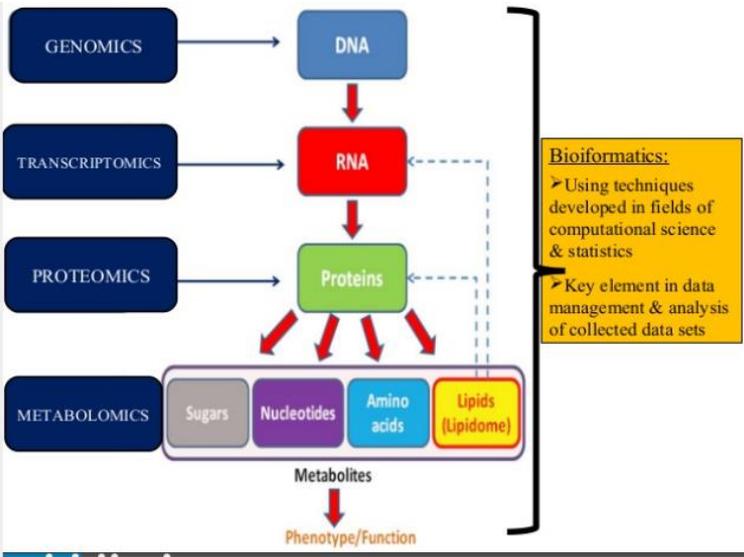


Gut microbiome modulates response to anti- -PD-1 immunotherapy in melanoma patients

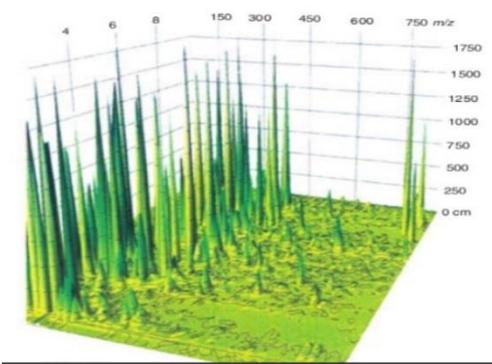
V. Gopalakrishnan^{1,2,*}, C. N. Spencer^{2,3,*}, L. Nezi^{3,*}, A. Reuben¹, M. C. Andrews¹, T. V. Karpinets³, P. A. ...

* See all authors and affiliations

Science 02 Nov 2017:



Les Omics Diagnostiques



Diagnostics of Prostate Cancer

- Application of blood plasma metabolites fingerprinting for diagnosis of II stage of prostate cancer has been investigated
- Area under the ROC-curve (0.994) suggests that the proposed approach is effective and can be used for clinical applications

Metabolome-based diagnostics		PSA-based diagnostics	
Sensitivity	95.0%	Sensitivity	35.0%
Specificity	96.7%	Specificity	83.3%
Accuracy	95.7%	Accuracy	51.4%

Exhaled breath analysis with a colorimetric sensor array for the identification and characterization of lung cancer.

Mazzone PJ, Wang XE, Xu Y, Mekhail T, Beukemann MC, Na J, Kemling JW, Suslick KS, Sasidhar M

[Oncotarget](#). 2017 Mar 21; 8(12): 19522–19533.

PMCID: PMC5386702

Published online 2017 Jan 5. doi: [10.18632/oncotarget.14521](#)

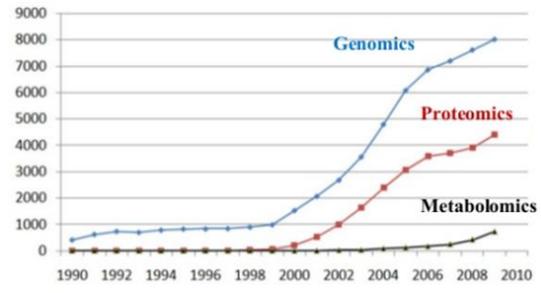
A plasma metabolomic signature discloses human breast cancer

Diagnosis: Breast Cancer

Several NMR studies analyzed breast biopsy sample identifying over 30 endogenous metabolites in breast tissue¹²

Importantly, biopsy could have been prevented 68% of the time if only performed on the choline-positive tissue

Published papers



Genomics, Proteomics : 5 folds / 5yrs



Les Omics Thérapeutiques

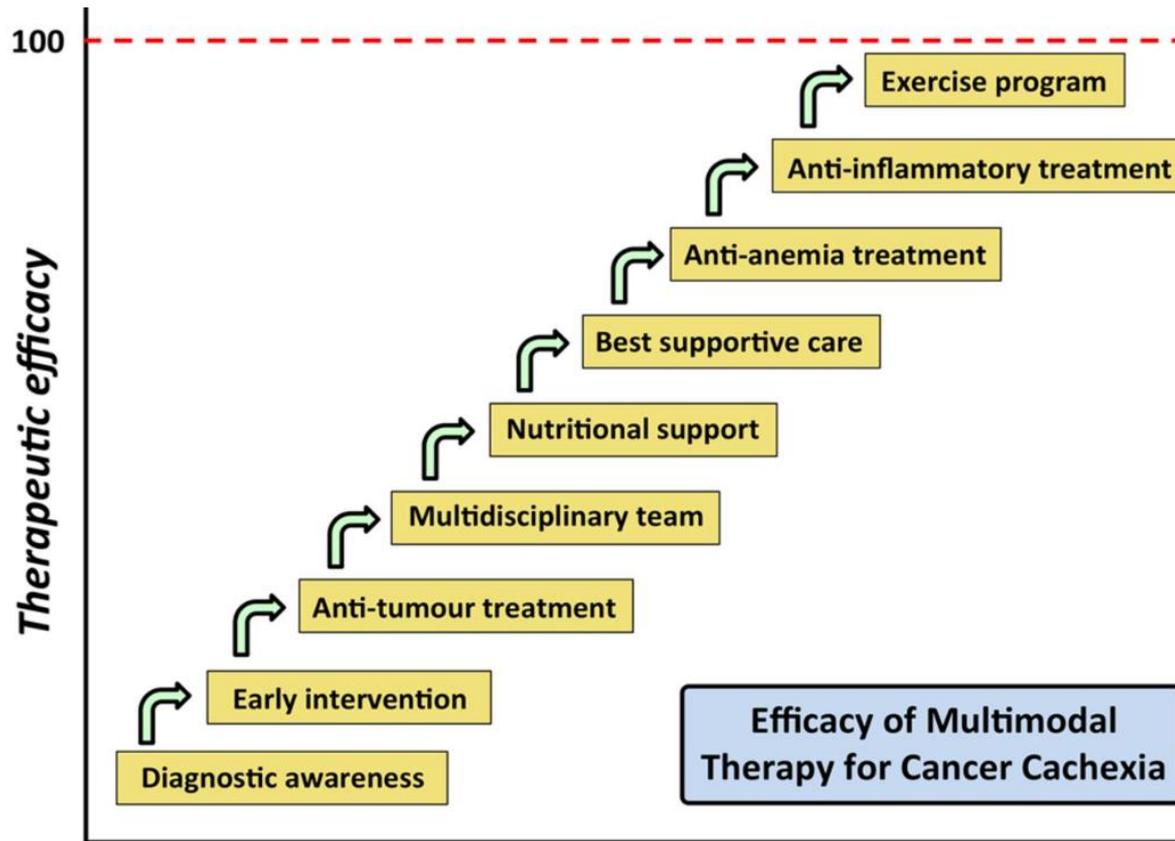
Detection of Chemotoxicity

Metabolomics: Predictive Markers of Response to Therapy

pharmacometabolomics

Assessment of Response to Therapy

- Use of metabolomics for assessment of treatment effect, as predictive measure of efficacy & as pharmacodynamic marker, has been shown in vitro for traditional chemotherapy as well as hormonal agents.
- Goal is to define **pretreatment metabolic profile** based on which we can choose subgroup of patients who will benefit maximum from given therapy



La somme des interventions utiles qui est efficace

A démarrer *le plus tôt possible*

Precachexia

Normal

Weight loss $\leq 5\%$
Anorexia and
metabolic change





Esprit d'équipe



Rendre compliquées les choses simples
est à la portée de tout le monde.
La créativité, c'est rendre simple
les choses compliquées.

Charles Mingus

merci

