

*Extrait de :*

**Philippe Chanson, Jacques Orgiazzi, Jean-Louis Thomas**

***MISES AU POINT CLINIQUES  
D'ENDOCRINOLOGIE, NUTRITION  
ET MÉTABOLISME 2018***

La cachexie expliquée aux endocrinologues

Par Jean-Paul THISSEN, Isabelle MASSART et Audrey LOUMAYE (Bruxelles)

# LA CACHEXIE EXPLIQUÉE AUX ENDOCRINOLOGUES

par **Jean-Paul THISSEN**<sup>1,2</sup>, **Isabelle MASSART**<sup>1</sup> et **Audrey LOUMAYE**<sup>1,2</sup> (Bruxelles)

■ La cachexie peut se définir comme un syndrome systémique caractérisé par une perte pondérale, résultant surtout d'une perte de masse maigre notamment musculaire, et seulement partiellement réversible par l'apport nutritionnel. La cachexie se distingue de la dénutrition simple car elle résulte d'une combinaison variable de réduction des ingesta et d'altérations métaboliques, induites par l'inflammation. Elle complique de nombreuses affections dont le cancer. Un faisceau d'arguments suggère le rôle de facteurs circulants dans le développement de la cachexie, que ces facteurs soient produits par l'hôte ou par la tumeur elle-même en cas de cancer. Le diagnostic de cachexie est basé essentiellement sur le poids corporel, la perte de poids, la perte de masse musculaire et la réduction des ingesta. Certains facteurs circulants pourraient constituer des biomarqueurs de la cachexie dans le futur. La cachexie, en particulier la perte de masse musculaire, est un élément de mauvais pronostic. Comme cette perte peut être aggravée par la réduction des ingesta due à l'anorexie, il paraît logique d'optimiser l'apport nutritionnel afin de la ralentir. Cependant, plus l'inflammation est sévère, plus la résistance anabolique sera marquée. Il est dès lors essentiel d'agir précocement, car il existe au début de la cachexie une fenêtre de réponse anabolique à la nutrition, avec un bénéfice sur la qualité de vie, le poids, parfois la survie. Au vu de l'efficacité toute relative de l'apport nutritionnel, des approches complémentaires doivent être absolument recherchées. C'est dans ce sens que des thérapies hormonales au sens large sont en cours d'investigation pour traiter la cachexie.

**Mots-clés :** inflammation, atrophie musculaire, survie, cancer, cytokines, hormones.

## DÉFINITION

La cachexie peut se définir comme un syndrome systémique caractérisé par une perte pondérale résultant surtout d'une perte de masse maigre notamment musculaire, avec ou sans perte de masse grasse, et seulement partiellement réversible par un apport nutritionnel optimisé (1).

## ÉTIOLOGIE

De nombreuses affections peuvent conduire à la cachexie. C'est le cas pour les insuffisances d'organe à un stade avancé (cœur, rein, foie, poumon), pour certaines maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde) ou infectieuses (SIDA avant l'ère des thérapies), et le cancer, ce dernier contribuant à un tiers des cas de cachexie. La cachexie cancéreuse affecte près de 80 % des patients avec un cancer avancé et est responsable de 25 % des décès chez ces patients (2). Le développement de la cachexie est variable selon la nature du cancer : fréquente en cas de cancer du pancréas, de la tête et du cou et du tube digestif supérieur, plus rare en cas de cancer du sein ou de la prostate. Cette revue sera surtout orientée vers la cachexie cancéreuse.

## DIFFÉRENCES AVEC LA DÉNUTRITION

La cachexie se distingue de la dénutrition simple par plusieurs aspects. En effet, au cours de la cachexie, la réduction des ingesta n'est pas systématique, la dépense énergétique de repos est rarement réduite, la perte de masse grasse peut être absente, au contraire de la perte de masse maigre qui est systématique et rapide (3). En outre, l'administration d'un support nutritionnel (oral, entéral ou parentéral) ne corrige que partiellement la perte de poids et peu la perte de masse musculaire. Nourrir les patients cachectiques ne peut dès lors qu'atténuer de façon limitée la perte progressive de masse maigre (4).

## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Selon le consensus proposé par WJ Evans (1), le diagnostic de cachexie peut être posé en présence d'une perte de poids (involontaire) d'au moins 5 % en 12 mois (ou en présence d'un IMC inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>), associée à trois des facteurs suivants : fatigue, perte de force musculaire, anorexie, faible masse maigre ou anomalies biologiques telles qu'une élévation de la CRP, une hypo-albuminémie ou une anémie. L'imprécision de cette définition reflète notre manque de connaissances fondamentales sur la physiopathologie de ce syndrome. Pour la cachexie cancéreuse, un consensus a été proposé par K Fearon (5). Le diagnostic de cachexie cancéreuse peut être posé dans une de ces trois circonstances : une perte (involontaire) de poids > 5 % au cours des 6 derniers mois, une perte de poids > 2 % associée à un IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, ou une perte de poids > 2 % associée à une faible masse musculaire (< 5<sup>ème</sup> percentile). Il n'existe cependant pas de véritable consensus quant à la méthode à utiliser pour définir l'anorexie ou la perte de masse musculaire. De façon pragmatique, l'anorexie peut être recherchée par un questionnaire type SNAQ (*Short Nutritional Assessment Questionnaire*) (6) et la masse musculaire évaluée par une analyse des images de CT-scan abdominal au niveau de la vertèbre L3 (7).

## TABLEAU CLINIQUE

La perte de poids est souvent le premier signe du développement d'une cachexie, parfois même le signe d'appel de la présence d'un cancer. Cependant, la perte de masse musculaire évaluée notamment par CT-scan abdominal peut survenir alors que le poids n'a pas encore diminué (8). La coexistence de plus en plus fréquente d'une obésité rend d'ailleurs difficile la quantification et l'interprétation d'une perte de poids. Un score basé sur l'IMC initial et la perte de poids permet néanmoins de prédire le pronostic (9). Cependant, le pronostic de la cachexie cancéreuse dépend directement de l'ampleur de la perte de masse musculaire (10). Parallèlement à ces modifications de composition corporelle, qui conditionnent en partie le pronostic, d'autres symptômes comme l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, l'anxiété, la dépression, peuvent altérer profondément la qualité de vie.

## PRONOSTIC

La présence d'une cachexie est un élément de mauvais pronostic. En effet, la perte de masse musculaire qui la caractérise est associée à une survie raccourcie indépendamment de l'IMC (11), une toxicité accrue de la chimiothérapie (12), une moindre qualité de vie et un risque accru de complications postopératoires (13). Des travaux chez l'animal montrent que la correction de la perte de masse musculaire améliore la survie sans freiner pour autant la croissance tumorale (14). La préservation de la perte de masse musculaire apparaît dès lors comme un objectif thérapeutique essentiel.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La cachexie cancéreuse résulte d'une combinaison variable de réduction des ingesta et d'altérations métaboliques (15). La réduction des ingesta est une composante importante, et parfois essentielle, dans la perte de poids, mais le plus souvent insuffisante à elle seule pour l'expliquer. La dépense énergétique de repos souvent élevée, en rapport avec l'inflammation, l'existence de cycles métaboliques futiles (effet Warburg avec activation du cycle de Cori), l'activation du tissu adipeux brun (beige), contribue à accroître le déficit énergétique, et favorise donc la fonte du tissu adipeux (2). La perte de masse musculaire résulte d'une réduction de la taille des fibres musculaires (surtout les fibres rapides glycolytiques) (3), due à la fois à une réduction de la synthèse protéique et une augmentation de la protéolyse musculaire. En effet, la voie Akt/mTOR stimulatrice de la synthèse protéique est inhibée tandis que la voie FOXO stimulatrice de l'autophagie et du système ubiquitine protéasome est activée dans le muscle squelettique. De façon intrigante, plusieurs travaux suggèrent que la réduction du tissu adipeux par la lipolyse et l'oxydation accrue des acides gras par le muscle contribuent à l'atrophie musculaire (16, 17). Des données récentes impliquent le rôle d'autres organes ou tissus dans le développement de la cachexie. C'est le cas du cerveau, en particulier l'hypothalamus (18) et de l'intestin, en particulier du microbiote (19). Il s'agit donc bien d'un syndrome systémique.

## ALTÉRATIONS HORMONALES AU COURS DE LA CACHEXIE CANCÉREUSE

La cachexie est caractérisée par une diminution des taux circulants ou une résistance à l'action des principales hormones anaboliques (insuline, hormone de croissance, *Insulin-like Growth Factor* (IGF)-I, testostérone). Parallèlement, les taux des principales hormones cataboliques (glucocorticoïdes, glucagon, ...) sont élevés (2). Ces changements hormonaux sont secondaires à l'inflammation omniprésente dans la cachexie cancéreuse (20). Ils contribuent sans nul doute à l'atrophie musculaire qui caractérise la cachexie, de façon directe mais également indirectement en inhibant l'action anabolique des nutriments, notamment les acides aminés, sur le muscle (21). Cette résistance anabolique se traduit par une perte relative de l'efficacité de l'apport nutritionnel sur la synthèse protéique musculaire.

## DIFFÉRENCES MODÈLE ANIMAL-CONDITION CLINIQUE HUMAINE

La majorité de nos connaissances physiopathologiques sur la cachexie cancéreuse a été obtenue à partir de modèles animaux, en particulier chez des rongeurs, à qui des cellules tumorales ont été injectées. La pertinence de ces modèles animaux est discutable à plusieurs égards. En effet, dans ces modèles, la tumeur est souvent ectopique, sa taille par rapport à celle de l'individu est disproportionnée, la vitesse de développement de la cachexie est très rapide et les animaux étudiés sont le plus souvent jeunes et sans comorbidités, contrairement à la situation observée chez l'homme (22).

## RELATION CACHEXIE CANCÉREUSE – ENDOCRINOLOGIE

Un faisceau d'arguments suggère le rôle de facteurs circulants dans le développement de la cachexie cancéreuse, que ces facteurs soient produits par l'hôte ou par la tumeur elle-même. En outre, certains de ces facteurs pourraient constituer des biomarqueurs de la cachexie. Enfin, des thérapies hormonales au sens large, à action anabolique ou anticatabolique, sont en cours d'investigation pour traiter la cachexie.

### ***Hormones comme médiateurs de la cachexie cancéreuse***

De nombreux facteurs susceptibles de contribuer voire d'induire la cachexie, ont été identifiés dans le sécrétome tumoral, surtout chez l'animal, mais aussi possiblement chez l'homme. La tumeur apparaît dès lors comme un organe endocrine à part entière. La nature de ces facteurs pro-cachectisants est extrêmement variable. Certains appartiennent à la famille du *Transforming Growth Factor* (TGF) $\beta$ , en particulier l'Activine A, la Myostatine et le TGF $\beta$  lui-même (2). À côté d'hormones comme la *Parathormone-Related Protein* (PTHrP) et l'Adrénomédulline, on retrouve certains neurotransmetteurs comme la sérotonine, des protéines HSP (*Heat Shock Protein*) incluses dans des exosomes ou encore des microARNs. Rares sont les facteurs pro-cachectisants qui sont uniquement produits par la tumeur cependant. En effet, la majorité de ces facteurs (et beaucoup d'autres), souvent de nature pro-inflammatoire, peuvent également être produits par l'hôte en réponse au développement de la tumeur. C'est le cas de nombreuses cytokines bien connues, comme le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$ , l'Interleukine (IL)-6 et l'IL-1 $\beta$ , mais aussi moins connues comme TWEAK (*Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis*) ou d'autres molécules pro-inflammatoires, comme le *Growth Differentiation Factor* (GDF)-15. Ces facteurs, lorsqu'ils sont administrés à l'animal de laboratoire, miment en tout ou en partie le tableau de la cachexie. Leur action peut être directe sur les organes, tissus, cellules cibles, mais aussi indirectes en interaction avec d'autres hormones plus classiques, notamment les glucocorticoïdes (23). Alors que certains facteurs induisent surtout une anorexie (GDF-15), d'autres induisent une atrophie du muscle (Activine A) ou du tissu adipeux (Adrénomédulline). Enfin, ces facteurs peuvent agir de concert. C'est le cas du GDF-11 qui stimule la production de GDF-15 (anorexigène) et de l'Activine A (atrophiante) (24). Ces données suggèrent donc qu'il est peu probable qu'un facteur à lui seul soit responsable de la cachexie cancéreuse.

### ***Hormones comme outils diagnostiques/pronostiques***

Le fait que de nombreux facteurs circulants soient potentiellement impliqués dans le développement de la cachexie cancéreuse suggère que la mesure de leurs taux circulants puisse être utilisée pour le diagnostic précoce de cette condition (25). Ainsi, des concentrations circulantes élevées de certains facteurs comme le GDF15, l'Activine A, le MCP-1 sont associés à la cachexie, à une faible masse musculaire, voire à une survie raccourcie (26-29). Le taux des cytokines pro-inflammatoires classiques par contre s'est révélé décevant pour le diagnostic de la cachexie.

### ***Hormones comme outils thérapeutiques***

Au vu de l'efficacité toute relative de l'apport nutritionnel même optimisé dans le traitement de la cachexie, des approches complémentaires doivent être absolument recherchées. De nombreuses pistes, en particulier à visée anti-inflammatoire ou plus spécifiquement anti-cytokine, ont été testées surtout dans des modèles animaux (30). Seule l'inhibition de l'IL-6 par des anticorps monoclonaux semble améliorer quelque peu la cachexie. À l'heure actuelle, les molécules les plus étudiées visent à restaurer l'appétit (Ghreline, anti-GDF-15, antagoniste du récepteur MC4) ou à stimuler l'anabolisme musculaire (*Selective Androgen Receptor Modulators* ou SARMS, anti-Myostatine/Activine). Parmi les agents orexigènes, la Ghreline apparaît comme le mieux étudié. Plusieurs études de phase II indiquent que l'Anamoréline, un analogue de la Ghreline à prise orale, augmente la prise alimentaire mais aussi le poids, en particulier la masse maigre, et parfois la force

musculaire chez des patients avec un cancer bronchique à petites cellules (études ROMANA) (31, 32). Parmi les agents anaboliques, les SARMS sont les plus avancés en recherche clinique. En effet, l'Enobosarm a montré sa capacité à augmenter la masse maigre, la performance physique et la qualité de vie chez des patients porteurs de différents cancers (études POWER) (33). Aucune de ces molécules n'a cependant montré à ce jour un effet bénéfique sur la survie. Une classe très prometteuse, du moins au vu des données animales, est celle des inhibiteurs de la Myostatine et de l'Activine, deux molécules de la famille du TGF $\beta$  qui partagent le même récepteur, le récepteur de type IIB de l'Activine (ActRIIB). Plusieurs approches peuvent être utilisées pour bloquer leur action : un anticorps monoclonal dirigé contre la Myostatine (34), un anticorps dirigé contre le récepteur ActRIIB (35) ou encore une forme soluble du récepteur ActRIIB (36). Ces molécules augmentent non seulement la masse musculaire, mais aussi la survie de souris porteuses d'une tumeur cachectisante (14).

## PRISE EN CHARGE

Le groupe d'experts de l'ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) a émis trois recommandations pour la prise en charge nutritionnelle des personnes atteintes de cancer : 1) dépistage précoce de la dénutrition indépendamment de l'IMC ; 2) évaluation approfondie le cas échéant pour y inclure des mesures de l'apport alimentaire, de la composition corporelle, des biomarqueurs inflammatoires, de la dépense énergétique et de la performance physique ; 3) mise en place d'interventions nutritionnelles multimodales individualisées, comprenant l'augmentation de l'apport nutritionnel, la réduction de l'inflammation et du stress hypermétabolique et l'augmentation de l'activité physique (37). Comme la perte de masse musculaire représente un facteur pronostique puissant et qu'elle peut être aggravée par la réduction des ingesta due à l'anorexie, il paraît logique d'optimiser l'apport nutritionnel afin de ralentir la perte de masse musculaire. Cependant, plus l'inflammation est sévère, plus la résistance anabolique sera marquée, c'est-à-dire moins l'apport nutritionnel sera efficace sur la masse musculaire (38). Dès lors, il est essentiel d'agir précocement avant le stade de cachexie réfractaire. Plusieurs travaux ont en effet montré qu'il existe au début de la cachexie une fenêtre de réponse anabolique à la nutrition, avec un bénéfice sur la qualité de vie, sur le poids, parfois la survie, ... (39, 40). Ceci renforce dès lors la nécessité d'un diagnostic précoce. Celui-ci ne pourra se faire que par un suivi longitudinal et systématique de paramètres simples, comme le poids, la perte de poids, la mesure des ingesta, tout en reconnaissant que la masse et la force musculaire peuvent être réduites avant que la perte de poids et l'anorexie ne s'installent. Aucun nutriment spécifique n'a montré un effet anti-cachectisant (41), même s'il existe quelques données suggérant un bénéfice des acides gras omega-3 dans certaines études. L'efficacité du support nutritionnel sur la performance physique pourra être renforcée par un programme d'activité physique, comme cela a été montré dans d'autres formes de cachexie (bronchopneumopathies obstructives chroniques). La prise en charge de symptômes comme la douleur et les nausées est indispensable pour optimiser voire implémenter le support nutritionnel. Clairement la prise en charge de la cachexie doit être multimodale (42). Des données récentes mettent en lumière le fait que certaines thérapies anti-cancéreuses pourraient aggraver la cachexie, en particulier la perte de la masse maigre (43). À l'inverse, la toxicité de certaines chimiothérapies pourrait être exacerbée en cas de faible masse musculaire comme celle rencontrée dans la cachexie (12). Ces éléments démontrent la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques, complémentaires au support nutritionnel.

## CACHEXIE RÉFRACTAIRE

Lorsque la tumeur primitive progresse et ne répond plus aux thérapies anti-tumorales, la cachexie devient souvent réfractaire à la prise en charge nutritionnelle. À ce stade, l'indication de la nutrition artificielle, notamment parentérale lorsque le tube digestif est non-fonctionnel, doit être soigneusement évaluée en regard de l'impact sur la qualité de vie, des risques et des coûts. En général, les recommandations s'accordent pour ne pas la proposer lorsque l'espérance de vie est inférieure à deux à trois mois. Le décès par cachexie est probablement secondaire à l'atrophie du myocarde (arythmies) et du diaphragme (insuffisance respiratoire), et aux infections (translocation bactérienne liée à l'atrophie de la muqueuse digestive ou pneumonie d'inhalation liée à des problèmes de déglutition).

**<sup>1</sup>Pôle Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition,  
Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques,  
Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique**

**<sup>2</sup>Service d'Endocrinologie et Nutrition,  
Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles, Belgique**

**Adresse pour la correspondance :** Professeur Jean-Paul THISSEN, SSS/IREC/EDIN, Avenue Hippocrate, B1.55.06, 1200 Bruxelles (Belgique)

**Tél :** +32 2 764 54 69 – **Courriel :** jeanpaul.thissen@uclouvain.be

### CACHEXIA EXPLAINED TO ENDOCRINOLOGISTS

by **Jean-Paul THISSEN, Isabelle MASSART** and **Audrey LOUMAYE**  
(Brussels, Belgium)

#### ABSTRACT

*Cachexia can be defined as a systemic syndrome characterized by a loss of weight, mainly resulting from a loss of lean mass including muscle, and only partially reversible by the nutritional intake. Cachexia differs from simple undernutrition because it results from a variable combination of ingesta reduction and metabolic alterations, induced by inflammation. It complicates many conditions including cancer. A bundle of arguments suggests the role of circulating factors in the development of cachexia, whether these factors are produced by the host or by the tumor itself in case of cancer. The diagnosis of cachexia is based primarily on body weight, weight loss, loss of muscle mass and reduction of ingesta. Circulating factors may be biomarkers of cachexia in the future. Cachexia, especially loss of muscle mass, is an element of poor prognosis. As this loss can be aggravated by the reduction of ingesta due to anorexia, it seems logical to optimize the nutritional intake in order to slow it down. However, the more severe the inflammation, the stronger the anabolic resistance is. It is therefore essential to act early, because there is at the beginning of the cachexia a window of anabolic response to nutrition, with a benefit on the quality of life, weight, sometimes survival. In view of the relative effectiveness of nutritional intake, complementary approaches must be absolutely sought after. It is in this sense that hormonal therapies in the broad sense are being investigated to treat cachexia.*

**Key-words:** inflammation, muscle atrophy, survival, cancer, cytokines, hormones.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al.** Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008; **27(6)**: 793-9. - 2. **Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH.** Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; **4**: 17105. - 3. **Johns N, Hatakeyama S, Stephens NA, Degen M, Degen S, Friauff W, et al.** Clinical classification of cancer cachexia: phenotypic correlates in human skeletal muscle. *PLoS One.* 2014; **9(1)**: e83618. - 4. **Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, et al.** Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; **34(2)**: 156-9. - 5. **Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al.** Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; **12(5)**: 489-95. - 6. **Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, et al.** Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr.* 2005; **82(5)**: 1074-81. - 7. **Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE.** A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; **33(5)**: 997-1006. - 8. **Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE.** The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009; **3(4)**: 269-75. - 9. **Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al.** Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol.* 2015; **33(1)**: 90-9. - 10. **Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al.** 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)**: 629-35. - 11. **Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB.** Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr.* 2014; **99(5)**: 999-1005. - 12. **Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al.** Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2012; **7(5)**: e37563. - 13. **Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE.** Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer.* 2012; **107(6)**: 931-6. - 14. **Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, Kwak KS, Jiao Q, et al.** Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell.* 2010; **142(4)**: 531-43. - 15. **Fearon K, Arends J, Baracos V.** Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013; **10(2)**: 90-9. - 16. **Das SK, Eder S, Schauer S, Diwoky C, Temmel H, Guertl B, et al.** Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science.* 2011; **333(6039)**: 233-8. - 17. **Fukawa T, Yan-Jiang BC, Min-Wen JC, Jun-Hao ET, Huang D, Qian CN, et al.** Excessive fatty acid oxidation induces muscle atrophy in cancer cachexia. *Nat Med.* 2016; **22(6)**: 666-71. - 18. **Braun TP, Zhu X, Szumowski M, Scott GD, Grossberg AJ, Levasseur PR, et al.** Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Exp Med.* 2011; **208(12)**: 2449-63. - 19. **Bindels LB, Delzenne NM.** Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; **45(10)**: 2186-90. - 20. **Braun TP, Grossberg AJ, Krasnow SM, Levasseur PR, Szumowski M, Zhu XX, et al.** Cancer- and endotoxin-induced cachexia require intact glucocorticoid signaling in skeletal muscle. *FASEB J.* 2013; **27(9)**: 3572-82. - 21. **Schakman O, Kalista S, Barbe C, Loumaye A, Thissen JP.** Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *The Int J Biochem Cell Biol.* 2013; **45(10)**: 2163-72. - 22. **Mueller TC, Bachmann J, Prokopchuk O, Friess H, Martignoni ME.** Molecular pathways leading to loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia--can findings from animal models be translated to humans? *BMC Cancer.* 2016; **16**: 75. - 23. **Braun TP, Szumowski M, Levasseur PR, Grossberg AJ, Zhu X, Agarwal A, et al.** Muscle atrophy in response to cytotoxic chemotherapy is dependent on intact glucocorticoid signaling in skeletal muscle. *PLoS One.* 2014; **9(9)**: e106489. - 24. **Jones JE, Cadena SM, Gong C, Wang X, Chen Z, Wang SX, et al.** Supraphysiologic Administration of GDF11 Induces Cachexia in Part by Upregulating GDF15. *Cell Rep.* 2018; **22(6)**: 1522-30. - 25. **Loumaye A, Thissen JP.** Biomarkers of cancer cachexia. *Clin Biochem.* 2017; **50(18)**: 1281-8. - 26. **Loumaye A, de Barse M, Nachit M, Lause P, Frater L, van Maanen A, et al.** Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100(5)**: 2030-8. - 27. **Loumaye A, de Barse M, Nachit M, Lause P, van Maanen A, Trefois P, et al.** Circulating Activin A predicts survival in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; **8(5)**: 768-77. - 28. **Lerner L, Hayes TG, Tao N, Krieger B, Feng B, Wu Z, et al.** Plasma growth differentiation factor 15 is associated with weight loss and mortality in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015; **6(4)**: 317-24. - 29. **Talbert EE, Lewis HL, Farren MR, Ramsey ML, Chakedis JM, Rajasekera P, et al.** Circulating monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is associated with cachexia in treatment-naive pancreatic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; **9(2)**: 358-68. - 30. **Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Stemmler B, Busquets S.** Novel targeted therapies for cancer cachexia. *Biochem J.*



2017; **474(16)**: 2663-78. - **31. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, Yan Y, Duus EM, Allen S, et al.** Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol.* 2015; **16(1)**: 108-16. - **32. Khatib MN, Shankar AH, Kirubakaran R, Gaidhane A, Gaidhane S, Simkhada P, et al.** Ghrelin for the management of cachexia associated with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; **2**: CD012229. - **33. Srinath R, Dobs A.** Enobosarm (GTx-024, S-22): a potential treatment for cachexia. *Future Oncol.* 2014; **10(2)**: 187-94. - **34. St Andre M, Johnson M, Bansal PN, Wellen J, Robertson A, Opsahl A, et al.** A mouse anti-myostatin antibody increases muscle mass and improves muscle strength and contractility in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy and its humanized equivalent, domagrozumab (PF-06252616), increases muscle volume in cynomolgus monkeys. *Skelet Muscle.* 2017; **7(1)**: 25. - **35. Lach-Trifilieff E, Minetti GC, Sheppard K, Ibeunjo C, Feige JN, Hartmann S, et al.** An Antibody Blocking Activin Type II Receptors Induces Strong Skeletal Muscle Hypertrophy and Protects from Atrophy. *Mol Cell Biol.* 2014; **34(4)**: 606-18. - **36. Benny Klimek ME, Aydogdu T, Link MJ, Pons M, Koniaris LG, Zimmers TA.** Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; **391(3)**: 1548-54. - **37. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al.** ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017; **36(5)**: 1187-96. - **38. Williams JP, Phillips BE, Smith K, Atherton PJ, Rankin D, Selby AL, et al.** Effect of tumor burden and subsequent surgical resection on skeletal muscle mass and protein turnover in colorectal cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2012; **96(5)**: 1064-70. - **39. Prado CM, Sawyer MB, Ghosh S, Lieffers JR, Esfandiari N, Antoun S, et al.** Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? *Am J Clin Nutr.* 2013; **98(4)**: 1012-9. - **40. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M.** Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2012; **96(6)**: 1346-53. - **41. Mochamat, Cuhls H, Marinova M, Kaasa S, Stieber C, Conrad R, et al.** A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; **8(1)**: 25-39. - **42. Maddocks M, Hopkinson J, Conibear J, Reeves A, Shaw C, Fearon KC.** Practical multimodal care for cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016; **10(4)**: 298-305. - **43. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE.** Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2010; **28(6)**: 1054-60.

## TRENTE-NEUVIÈMES

### JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE

### ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

**VENDREDI 22 ET SAMEDI 23 NOVEMBRE 2019**

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères  
à Paris (VI<sup>e</sup>)