

[Mise à jour](#)

Syndrome d'anorexie-cachexie chez les patients palliatifs

Dr méd. Sebastian M. Christ^a; Christina Gassmann^b, BSc en nutrition et diététique;
Prof. Dr méd. David Blum^a

Universitätsspital Zürich: ^a Klinik für Radio-Onkologie, Kompetenzzentrum Palliative Care; ^b Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung

Vous trouverez l'éditorial relatif à cet article à la page 283 de ce numéro.

Le syndrome d'anorexie-cachexie représente un grand défi à la fois pour les patients et pour les thérapeutes de médecine palliative. Bien qu'il ait une importance pronostique, il est relativement rarement identifié en tant que tel, diagnostiqué et pris en compte dans le traitement. Dans la pratique, il est dès lors essentiel d'opter précocement pour une approche thérapeutique multimodale et d'évaluer également de nouvelles options thérapeutiques à l'avenir.

Introduction et aperçu

D'après les connaissances actuelles, le syndrome d'anorexie-cachexie (SAC) correspond à un syndrome multifactoriel, le plus souvent dominé par une consommation globale des patients. Les mécanismes pathogéniques de survenue du syndrome dans le cadre de diverses maladies sous-jacentes semblent être relativement similaires [1]. Le SAC a probablement bénéficié de la plus grande attention dans le cadre des cancers et c'est au cours des dernières années qu'il a fait l'objet des recherches les plus intensives. En dépit de connaissances considérables, la médecine en est encore relativement à ses débuts dans la compréhension des principes de base diagnostiques et thérapeutiques du SAC [2]. Le SAC revêt une importance à la fois pour les patients individuels et pour le système de santé, dans la mesure où il est associé à une morbidité et une mortalité accrues, à une qualité de vie réduite et à des séjours prolongés dans des hôpitaux de soins aigus [3].

Définitions et prévalence

La cachexie (du grec: «mauvais état») désigne une perte de masse musculaire squelettique finalement irréversible survenant au cours d'une maladie chronique [4]. Lors d'une conférence Delphi en 2011, elle a été qualifiée de «syndrome multifactoriel caractérisé par une perte progressive de masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse), qui ne peut pas être complètement inversée par une prise en charge nutritionnelle conventionnelle et qui conduit par la suite à une détérioration fonctionnelle progressive» [6, p. 490]. L'anorexie (du grec: «absence d'appétit») corres-

pond à un manque d'appétit ou à un besoin réduit en apports alimentaires [1].

Il est question de *cachexie primaire* lorsque la fonte musculaire et la perte de fonction sont la conséquence directe de la maladie de base et de *cachexie secondaire* lorsque le trouble est la conséquence de symptômes concomitants, comme par ex. la mucosite, l'agueusie, l'odynophagie, etc. [6]. En fonction des symptômes prédominants, la distinction est faite entre trois stades de cachexie: pré-cachexie, cachexie et cachexie réfractaire [7]. A cet effet, différents critères, qui sont présentés dans le tableau 1 et peuvent faire office de fil conducteur diagnostique, sont utilisés [5].

En raison de l'utilisation hétérogène des définitions et des critères diagnostiques, il est difficile de chiffrer précisément la prévalence de la cachexie. D'une manière générale, on peut néanmoins affirmer qu'elle est très élevée chez les patients palliatifs. En fonction du type de cancer et des critères diagnostiques, 50–80% des patients cancéreux souffrent de cachexie au cours de leur maladie, une progression rapide de la cachexie étant évoquée comme cause du décès dans 20–30% des cas [1, 8]. Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'insuffisance rénale, la cachexie représente également une comorbidité pertinente sur le plan pronostique [8].

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, la cachexie peut être considérée comme un trouble métabolique complexe. Sur la base d'une inflammation chronique le plus souvent déclenchée par la maladie sous-jacente, qui ne



Sebastian M. Christ

Tableau 1: Classification de la cachexie (adapté d'après [1, 5]).

Pré-cachexie	Cachexie	Cachexie réfractaire
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids $\leq 5\%$ • Manque d'appétit • Premières altérations métaboliques 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids $> 5\%$ ou • Indice de masse corporelle $< 20 \text{ kg/m}^2$ • Perte de poids $> 2\%$ ou • Sarcopénie • Perte de poids $> 2\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Cachexie à des degrés fluctuants • Maladie catabolique, dont l'évolution ne peut plus être stoppée par un traitement • Le plus souvent, mauvais état général et statut de performance • Espérance de vie < 3 mois
Stade précurseur / stade précoce	Symptômes prononcés, souvent associés à une alimentation réduite et à une inflammation systémique	Stade terminal du syndrome

s'accompagne pas nécessairement d'une élévation de la protéine C réactive (CRP), il se produit un déséquilibre entre les processus métaboliques cataboliques et anaboliques [1]. Outre une ingestion réduite de nourriture, l'organisme affaibli présente également un métabolisme énergétique pathologiquement augmenté et inefficace: du fait de l'inflammation systémique, il se produit une lipolyse et une myolyse généralisées médiées par des interleukines (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) et des cytokines (facteur de nécrose tumorale [TNF- α], interféron [IFN- γ]) et aussi largement dues à une altération de la fonction mitochondriale hépatique [4, 9, 10]. Sur le plan clinique, un cercle vicieux s'installe: l'organisme affaibli par la maladie de base n'est plus réceptif aux signaux anaboliques; il en résulte une anorexie, une perte de poids et une malnutrition qui, à leur tour, compliquent le traitement de la maladie de base et entraînent ainsi une détérioration supplémentaire de la condition physique, de la qualité de vie et du pronostic [1].

Traitement

La cachexie chez les patients palliatifs représente également un grand défi sur le plan thérapeutique. La base du traitement repose sur un traitement le plus efficace possible de la maladie sous-jacente [11]. Toutefois, étant donné que les maladies qui sont coresponsables d'une cachexie sont le plus souvent graves et fréquemment incurables, il est d'autant plus important de penser précocement à la survenue possible d'une cachexie et d'initier à temps un traitement multimodal. Ce concept de traitement de la cachexie est attribuable à Fearon et al. [5, 12]. On distingue habituellement cinq éléments dans cette approche multimodale, qui sont brièvement présentés dans les lignes qui suivent.

Traitement de la maladie de base

Le traitement de la maladie de base représente probablement l'approche la plus efficace pour prévenir la survenue d'une cachexie ou la combattre aux stades précoces encore réversibles. A cet égard, il convient de

garder à l'esprit que de nombreux traitements causaux ou leurs effets indésirables infligent un stress supplémentaire à l'organisme affaibli et peuvent renforcer encore davantage une faiblesse immunitaire existante ou la fonte musculaire. La relation coût-bénéfice des interventions thérapeutiques doit dès lors toujours être évaluée au regard de la possible aggravation d'une cachexie [1].

Traitement de soutien

Le traitement de soutien devrait être mis en œuvre sur la base d'une évaluation continue des symptômes et troubles accablants. Il convient à la fois de se concentrer sur le traitement optimal des complications liées à la maladie, comme par ex. la dysphagie, les sténoses ou les symptômes de subiléal, et sur le traitement des causes indirectes par un contrôle adéquat des symptômes (douleurs, dyspnée, anxiété, etc.). A cet égard, la prise en charge psycho-oncologique, y compris l'accompagnement pastoral, joue également un rôle essentiel [1].

Consultation/thérapie nutritionnelle

La consultation/thérapie nutritionnelle occupe une place centrale dans le traitement multimodal de la cachexie. Dans l'étude multicentrique EFFORT publiée en 2019, Schuetz et al. ont démontré le bénéfice significatif du Nutritional Risk Screening et de la consultation/thérapie nutritionnelle individualisée chez les patients multimorbides [13]. Une consultation/thérapie nutritionnelle professionnelle englobe dans un premier temps une primo-évaluation exhaustive. Outre les informations spécifiques au patient, comme par ex. sa situation sociale, ses habitudes alimentaires, ses croyances, ses connaissances et ses convictions, cette primo-évaluation porte également sur d'autres aspects, tels que les mesures anthropométriques, les traitements médicamenteux ayant un impact sur l'alimentation, les données biochimiques, l'activité physique et la fonction physique, la qualité de vie liée à l'alimentation et l'anamnèse nutritionnelle à proprement parler.

Sur la base de ces évaluations, des diagnostics nutritionnels sont posés et des interventions thérapeutiques nutritionnelles basées sur l'évidence, orientées vers la pratique et adaptées individuellement au patient sont proposées. Les objectifs sont définis conjointement avec le patient et ils sont fonction du stade de la maladie, du pronostic et de l'objectif thérapeutique global.

Aux stades précoces de la maladie, une résolution complète de la pré-cachexie ou de l'état cachectique peut être ambitionnée. Les interventions et recommandations thérapeutiques nutritionnelles englobent une modification de l'alimentation (donner la priorité aux aliments riches en calories et protéines, tenir compte des préférences et goûts des patients, arrêter les régimes inutiles), une sélection ciblée des aliments (privilégier les aliments/boissons à haute teneur protéique et énergétique, limiter les aliments/boissons volumineux, pauvres en calories et en protéines), un enrichissement énergétique et protéique via des suppléments alimentaires naturels (par ex. huile, graisses, produits laitiers riches en protéines) ou spécifiques (par ex. poudre de protéine) et/ou une nutrition entérale, et vont jusqu'à la nutrition parentérale [14, 15]. Lorsqu'une situation préterminale ou terminale se profile, l'objectif de la thérapie nutritionnelle doit refaire l'objet d'une évaluation critique. La qualité de vie et l'assouvissement de la faim et de la soif, si elles sont présentes, doivent alors primer [1, 16]. L'identification de ce moment représente un défi et nécessite une grande expérience clinique. En parallèle, ce tournant peut constituer un événement éprouvant sur le plan psychique pour les patients et leurs proches, car l'alimentation n'a pas uniquement une composante émotionnelle et sociale, manger est également considéré comme le symbole de la vie [17]. Ces aspects doivent être abordés dans la pratique clinique quotidienne. A un stade avancé, il peut être utile de faire entendre aux proches inquiets la maxime suivante, à laquelle s'attachent les spécialistes en médecine palliative: «Ce n'est pas parce qu'une personne ne mange plus qu'elle va mourir, c'est parce qu'elle va mourir qu'elle ne mange plus.» [18, p. 295].

Activité physique

En médecine, l'activité physique est considérée comme une composante thérapeutique dans le cadre de nombreuses maladies aiguës et chroniques, et son bénéfice est avéré [19]. Dans la mesure où la perte de masse musculaire squelettique définit la cachexie, l'activité physique constitue en principe une mesure judicieuse pour stimuler les muscles affaiblis. Qui plus est, il s'agit

d'une stratégie efficace pour améliorer la fatigue. Par le biais d'une activité régulière, structurée et si possible supervisée par un physiothérapeute (endurance: 3-4 séances d'entraînement de 15-20 minutes chacune par semaine; force: 1-3 séances de 8-15 exercices, avec 2-3 séries par groupe musculaire), il est possible d'influencer positivement non seulement la condition physique, mais également le bien-être subjectif [1, 20]. Comme cela vaut d'une manière générale dans la médecine palliative, il convient toujours d'adapter le dosage et le moment à l'état individuel du patient, et d'impliquer ce dernier dans la planification. Chez les patients atteints de cachexie réfractaire, en phase préterminale et mourants, il est également important, selon les besoins, de mettre l'accent sur les mesures passives procurant un soulagement [1].

Modulation métabolique

La modulation métabolique en cas de cachexie repose sur des approches thérapeutiques pharmacologiques; elle fait appel à de nombreux principes actifs et elle est souvent insuffisamment prise en compte. Il existe certains médicaments, qui ont en partie été évalués dans des études, dont l'efficacité est souvent peu concluante: au cas par cas, il est possible d'administrer en off-label des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour tenter d'améliorer le poids et la masse musculaire [21]. Du fait de leur action stimulante sur l'appétit, l'acétate de mégestrol et la médroxyprogestérone ont suscité l'espoir de pouvoir entraîner une prise de poids. Toutefois, suite à des résultats d'études plutôt décevants, ils ne sont que rarement utilisés [22]. Les glucocorticoïdes ont un effet positif sur l'appétit et sur le bien-être subjectif; de plus, ils ont une action antiémétique et peuvent améliorer la fatigue. Malheureusement, ils accélèrent la fonte musculaire et sont dès lors essentiellement indiqués en cas de cachexie réfractaire. Par ailleurs, les agonistes de la ghréline ont le potentiel d'améliorer l'appétit, le poids et la masse musculaire; toutefois, comme il n'a pas pu être démontré que l'anamoréline améliorerait également la fonction musculaire, la substance n'a pas été autorisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et par la Food and Drug Administration (FDA) américaine [23]. En somme, aucune option médicamenteuse n'a produit de résultat convainquant dans le cadre d'une approche unimodale [11]. Qui plus est, la pharmacothérapie dans le contexte de la cachexie ne revient pas simplement à ajouter un médicament. Un effet positif sur l'appétit et le poids peut aussi parfois être obtenu en arrêtant ou en changeant certains médicaments. Par exemple, chez un patient diabétique, la metformine peut être remplacée par l'insuline afin de prévenir la glycosurie et donc la perte d'une source d'énergie majeure.

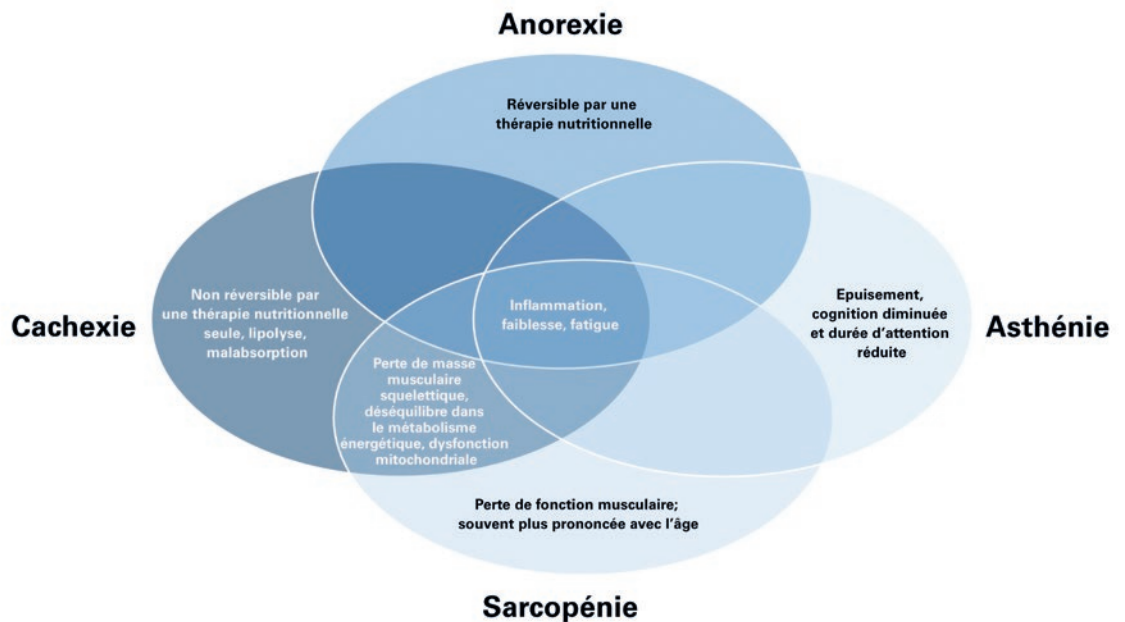


Figure 1: Relation entre les différents concepts connexes (traduit et adapté d'après [26]: Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa e Silva MP, da Costa RMG, Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia Sarcopenia Muscle. J Cachexia. 2020;11(3):619–35; published under the copyright license CC BY 4.0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142217>).

Développements et mises à jour

Des descriptions de la cachexie se retrouvent déjà dans des écrits de l'Antiquité [24]. La compréhension médicale de la cachexie continue encore à changer et à évoluer jusqu'à nos jours. Deux nouveautés datant des dernières années méritent tout particulièrement d'être mentionnées. Premièrement, la perte de masse musculaire squelettique est devenue l'élément constitutif central de la cachexie en lieu et place d'une perte de poids généralisée. En 2019, Baracos et al. ont indiqué dans un article de revue que cette perte de masse musculaire pouvait de mieux en mieux être corrélée à des anomalies radiologiques; il s'agit pour l'essentiel des trois aspects suivants: sarcopénie prononcée, perte de masse musculaire au fil du temps et atténuation réduite du rayonnement par les muscles squelettiques [25]. Deuxièmement, il existe depuis un certain temps une volonté de considérer comme un syndrome – par ex. désigné par le terme SAC – l'ensemble des symptômes associés à la cachexie, qui peuvent se présenter de manière très différente d'un patient à un autre, et de ne plus parler uniquement de «cachexie cancéreuse» ou de «cachexie tumorale» [1]. Comme déjà mentionné, outre la cachexie, le SAC se manifeste aussi le plus souvent par une anorexie, comme le nom du syndrome l'indique, mais également par une sarcopénie, une asthénie et/ou une anémie. Dans un article de revue paru très récemment, Da Silva et al. ont analysé les similitudes et les différences entre ces phé-

nomènes et anomalies dans l'optique d'aboutir à une pose du diagnostic améliorée et plus précise (cf. également fig. 1) [26].

Il en ressort que tous ces états se caractérisent par une fatigue prononcée et par une inflammation systémique. Et bien que l'anorexie, la sarcopénie, l'asthénie et l'anémie coexistent le plus souvent en cas de cachexie, ce qui ne simplifie pas le diagnostic au cas par cas, elles peuvent également survenir indépendamment les unes des autres et ont également fait l'objet d'études scientifiques récentes. Alors que l'on a pendant longtemps considéré que la sarcopénie – par opposition à la cachexie – correspondait avant tout à la diminution de la masse musculaire squelettique inhérente au vieillissement, la nuance réside désormais dans la détérioration de la force et de la fonction musculaires résultant de la masse et de la qualité musculaires réduites, qui peut également déjà débiter à un âge jeune mais s'observe toutefois le plus souvent à un âge avancé [27]. Un patient cachectique, quel que soit son âge, est donc le plus souvent sarcopénique, mais pas nécessairement l'inverse. L'asthénie désigne une fatigue et un épuisement non liés à un effort physique ou mental. La distinction par rapport à la fatigue simple, qui survient suite à un effort physique et mental, n'est pas systématiquement faite dans la pratique. Bien que l'asthénie soit fréquente chez les patients cachectiques, certains auteurs parlent également de syndrome d'asthénie-fatigue (SAF) par analogie avec le SAC. On peut partir du principe que le SAF est encore moins bien

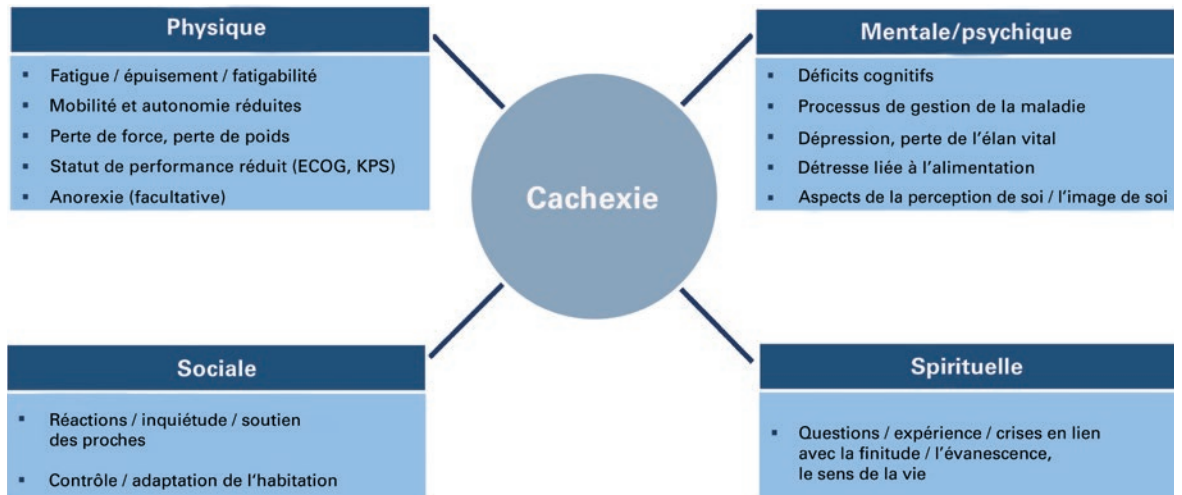


Figure 2: La cachexie en tant qu'affection multidimensionnelle dans la médecine palliative. ECOG: «Eastern Cooperative Oncology Group»; KPS: «Karnofsky Performance Status».

compris et donc encore moins souvent diagnostiqué que le SAC, notamment parce que la fatigue est souvent considérée comme un symptôme normal chez les patients gravement malades. D'après les recommandations actuelles, les principales mesures pour combattre le SAF sont l'activité physique, la physiothérapie et l'ergothérapie [26].

Les symptômes du SAC et du SAF englobent également des aspects psychiques et sociaux. Dans une étude de Rhondali et al. déjà publiée en 2013, qui a été conduite avec 81 patients et 30 proches qui assuraient les soins, la cachexie et la perte de poids étaient significativement associées à une perception corporelle altérée et à une humeur dépressive des patients [28]. L'inappétence, la perte de poids et l'altération de l'image corporelle qui est souvent associée à la cachexie ne représentent dès lors pas uniquement un défi pour les patients, mais elles peuvent également être responsables de tensions interpersonnelles au sein du cercle familial et avec l'entourage, et peuvent même davantage accabler le conjoint que le patient lui-même [29]. Cela peut être interprété comme une détresse et une incapacité des proches à accepter que les facettes mentionnées fassent partie de la maladie incurable dont souffre le patient. Ce tabou doit être brisé et il devrait aussi être davantage étudié à l'avenir afin de pouvoir soulager plus efficacement le stress psychosocial des patients palliatifs et de leur entourage et de mieux cerner toutes les facettes – bio-psycho-socio-spirituelles – de la cachexie en tant qu'affection multidimensionnelle (fig. 2) [17].

Par ailleurs, des efforts sont déployés afin de déceler des facteurs prédictifs de développement d'une cachexie. Dans une étude prospective publiée en 2019, qui a été menée avec 628 patients, Vagnildhaug et al. [30] ont tenté d'identifier des facteurs capables de prédire le dé-

veloppement d'une cachexie. Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous les participants avaient un diagnostic de cancer incurable, mais aucun ne présentait de cachexie. La durée médiane de suivi était de 109 jours, et il s'est avéré que la perte de poids initiale, la perte d'appétit, le type de cancer et la BPCO étaient des facteurs prédictifs significatifs et indépendants de développement d'une cachexie. L'étude n'est cependant pas parvenue à identifier un critère en particulier permettant de diagnostiquer ou prédire avec fiabilité une cachexie. Ces facteurs ou d'autres facteurs validés pourraient être utilisés à l'avenir pour stratifier les groupes de patients par classes de risques [30]. Merker et al. ont par exemple montré récemment dans une analyse secondaire des données de l'étude EFFORT que l'inflammation systémique dans le cadre de la cachexie ne touchait pas de manière égale tous les patients et que le niveau d'inflammation avait également des implications thérapeutiques. Pour les près de 2000 participants analysés, il a pu être montré que les patients qui avaient un niveau d'inflammation systémique initialement élevé, objectif au moyen de paramètres inflammatoires de laboratoire, ne profitaient pas d'une thérapie nutritionnelle [31]. Ce résultat souligne une fois de plus la nécessité de prendre des décisions thérapeutiques individualisées, notamment s'agissant de la nutrition entérale totale en fin de vie.

Perspectives

Malgré les nombreuses études pharmacologiques ayant évalué à la fois des médicaments individuels et des traitements combinés dans le cadre de la cachexie, le bénéfice de bon nombre de mesures est limité, et des preuves scientifiques solides concernant le traitement

Correspondance:
 Dr méd. Sebastian M. Christ
 Klinik für Radio-Onkologie
 Kompetenzzentrum
 Palliative Care
 Universitätsspital Zürich
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
 sebastian.christ[at]usz.ch

des patients palliatifs cachectiques font défaut. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement standard pouvant être recommandé. Les pistes les plus prometteuses sont dès lors les concepts d'études cliniques qui tentent d'établir dans la pratique clinique un traitement multimodal combinant thérapie nutritionnelle, activité physique et modulation pharmacologique du métabolisme. L'étude Pre-MENAC de Solheim et al., qui date de 2017, a livré des résultats encourageants à cet

égard: 46 patients atteints de cancer du poumon ou du pancréas ont été randomisés pour recevoir soit un traitement standardisé du cancer soit un traitement standardisé du cancer plus un traitement multimodal associant traitement anti-inflammatoire par AINS, consultation/thérapie nutritionnelle professionnelle, alimentation liquide enrichie et programme d'entraînement spécial. Les participants ayant reçu le traitement standardisé du cancer plus le traitement multimodal ont montré une meilleure évolution du poids (prise de poids ou au moins plus faible perte de poids), ainsi qu'une perte musculaire moindre [33]. Il reste à espérer que ces effets pourront être reproduits dans l'étude de phase III actuellement en cours afin que nous puissions bientôt nous rapprocher un peu plus d'un traitement efficace de la cachexie chez les patients palliatifs. Sur le plan diagnostique, il pourrait aussi être possible à l'avenir de recourir à des algorithmes d'intelligence artificielle ou d'apprentissage profond lors de l'interprétation des clichés d'imagerie en coupe (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique) pour la détection précoce de la cachexie [32]. Même si les possibilités thérapeutiques et diagnostiques sont actuellement encore modestes, il est malgré tout essentiel que l'équipe soignante interprofessionnelle perçoive la souffrance et les patients qui se cachent derrière le SAC / SAF, et qu'elle leur accorde de l'importance.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré de ne pas avoir des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08721>.

L'essentiel pour la pratique

- Le syndrome d'anorexie-cachexie est une affection multifactorielle, qui est associée à de nombreuses maladies graves, en partie chroniques, et présente une prévalence très élevée chez les patients palliatifs.
- Chez les patients à risque, il convient de penser précocement à la présence d'une cachexie et de procéder à une classification en employant les définitions courantes.
- D'ici à ce que des preuves définitives soient disponibles, il est recommandé de miser sur une approche thérapeutique multimodale précoce dans la pratique clinique, en combinant interventions/pharmacologie, mesures de soutien, consultation/thérapie nutritionnelle, ainsi qu'activité physique adaptée. En cas de cachexie réfractaire, l'objectif thérapeutique devrait être adapté, la contrainte imposée par l'alimentation et l'activité physique devrait être réduite, et le fardeau des symptômes devrait être soulagé.
- La consultation/thérapie nutritionnelle joue un rôle déterminant dans le traitement de la cachexie. La liste des diététiciens professionnels ayant une formation médicale est disponible sur le site internet de l'Association suisse des diététicien-ne-s sur www.svde-asdd.ch.
- L'efficacité et le bénéfice des approches thérapeutiques multimodales doivent impérativement être évalués à l'avenir dans de grandes études comparatives.