

Symposium « Dénutrition iatrogène » : SFNEP, Gand, décembre 2003

## Traitements catabolisants Drug-induced catabolism

Bruno Raynard

*Service de réanimation polyvalente, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif cedex, France*

### Résumé

La fonte musculaire est une complication classique de la corticothérapie prolongée. Elle est liée à une activation des voies protéolytiques musculaires, malgré effet anti-inflammatoire puissant des corticoïdes. D'autres molécules peuvent induire une fonte musculaire, dont les analogues de la GnRH et certaines substances anticancéreuses. Mais la plupart des traitements ont un effet catabolisant indirect en se compliquant le plus souvent d'asthénie, d'anorexie, de troubles digestifs. C'est le cas de la plupart des substances de chimiothérapie, des anti-infectieux, et de toute polymédication, en particulier chez les personnes âgées et/ou dénutries. L'état nutritionnel du patient doit donc être un des éléments de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de chaque traitement.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

### Abstract

Muscle loss is a classic complication of the prolonged corticotherapy. It is bound activation of the muscular proteolytic pathways, in spite of powerful anti-inflammatory effect of the corticosteroids. Other molecules can lead muscle loss, of which the GnRH analogs and some cytotoxic drugs. But most treatments have an indirect effect on catabolism while complicating itself the most often of asthenia, anorexia, digestive side effects. It is the case of most drugs of chemotherapy, anti-infectious drugs, and all poly medication, in particular at the elderly people and with malnutrition. The patient's nutritional state must be therefore one of the elements of the assessment of the benefit-risk ratio of every treatment.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

*Mots clés* : Corticoïdes ; Anticancéreux ; Analogues de la GnRH ; Protéolyse ; Anorexie

*Keywords*: Corticosteroids; Cytotoxic drugs; GnRH analogs; Proteolysis; Anorexia

La dénutrition s'aggrave fréquemment au cours des hospitalisations et des traitements de pathologies initialement source de cachexie. Cette aggravation de l'état nutritionnel peut être liée à la pathologie initiale non contrôlée ou compliquée, à une pathologie intercurrente telle une infection nosocomiale favorisée par la dénutrition, mais aussi secondaire aux traitements spécifiques des ces pathologies.

De nombreux traitements médicamenteux peuvent se compliquer de dénutrition, en particulier en étant responsable d'une diminution des ingesta spontanés (troubles du goût,

mucite, troubles du transit avec certains cytotoxiques ; troubles de conscience avec neuropsychotropes), ou en modifiant l'absorption des nutriments (diarrhée malabsorptive avec certains antibiotiques et cytotoxiques). D'ailleurs la polymédication est facteur de risque majeur de dénutrition, en particulier chez les sujets âgés. Mais certains médicaments peuvent directement être responsables d'une réduction de la masse maigre. Ils sont dits « traitements catabolisants ». Cet effet secondaire peut interférer dans le pronostic des patients traités et doit être mis en balance avec l'effet curatif du traitement dans la pathologie considérée.

Un médicament peut être catabolisant de façon directe entraînant une fonte musculaire (protéolyse) et/ou une fonte du tissu adipeux (lipolyse) (Tableau 1). Certains mé dica-

☆ Ce texte a fait l'objet d'une présentation au congrès SFNEP de Gand en décembre 2003 dans le cadre du symposium « Dénutrition iatrogène ».

Adresse e-mail : raynard@igr.fr (B. Raynard).

Tableau 1  
Liste des médicaments catabolisants directs et indirects

Catabolisants directs		Catabolisants indirects	
Médicament	Mécanisme supposé	Médicament	Mécanisme supposé
<b>Corticostéroïdes</b>	<i>Activation des voies protéolytiques (+ inhibition de la synthèse protéique)</i>	<b>Anti-cancéreux</b>	<i>Anorexie, nausées, vomissements, troubles du goût, mucite, ...</i>
<b>Béta2-mimétiques</b>	<i>augmentation de la dépense énergétique (+ augmentation de la lipolyse et de la glycolyse)</i>	<b>Anti-infectieux</b>	<i>Idem</i>
<b>Taxanes</b>	<i>??</i>	<b>Interféron-alpha</b>	<i>Asthénie, anorexie, dépression</i>
<b>Analogues de la GnRH</b>	<i>Diminution de synthèse des androgènes (+ insulino-résistance)</i>	<b>Polymédication</b>	<i>Anorexie</i>

ments agissent aussi en inhibant l'anabolisme musculaire. Un traitement peut aussi être catabolisant de façon indirecte en réduisant les substrats de l'anabolisme, par réduction des ingesta ou par altération de l'absorption intestinale. Dans cet article, nous ne traiterons que des médicaments catabolisants directs.

Grâce à plusieurs exemples, nous allons mettre en évidence les modifications de composition corporelle associées aux traitements catabolisants, et leurs conséquences sur le pronostic ou la qualité de vie des patients traités.

### 1. Corticothérapie et hypercatabolisme au cours de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La BPCO entraîne fréquemment une diminution des ingesta oraux spontanés. Ces patients dyspnéiques de façon quasiment permanente ont souvent des troubles de la mastication et de la déglutition, un ralentissement de la vidange gastrique, des troubles du goût et de l'odorat, et une incapacité fonctionnelle plus ou moins importante qui peut les conduire à ne plus faire leurs courses et à ne plus passer à table. Ils existent de plus des troubles métaboliques corrélés à la gravité de la maladie chronique et des exacerbations. Il s'agit surtout d'une augmentation de la dépense énergétique liée à l'augmentation du travail musculaire, à l'inflammation chronique, aux infections à répétitions et parfois à certaines pathologies associées (cancer, cirrhose, insuffisance cardiaque...). La BPCO est donc une maladie cachectisante (association d'une diminution des apports énergétiques et protéiques et de troubles métaboliques avec augmentation des besoins). Plusieurs traitements de l'insuffisance respiratoire chronique peuvent aggraver cette cachexie ; certains antibiotiques en aggravant ou favorisant les troubles digestifs, les corticoïdes et le béta2-mimétiques en aggravant les troubles métaboliques.

Le TNF $\alpha$  possède un rôle pivot dans le déséquilibre anabolisme–catabolisme au cours de la BPCO. L'inflammation chronique et les infections à répétition entraînent une production continue et importante de TNF $\alpha$ . Il va être le signal de l'hypercatabolisme, via NF- $\kappa$ B et le complexe ubiquitine–protéasome. Cette cytokine, mais aussi probablement d'autres (IL1 par exemple), altère l'anabolisme en entraînant une ano-

rexie (effet des cytokines sur la régulation centrale de la faim) et une insulino-résistance des tissus périphériques. Il en résulte une fonte musculaire, et une aggravation de l'insuffisance respiratoire.

De nombreux traitements, comme les corticoïdes, ont donc été proposés pour réduire cette inflammation médiée par le TNF $\alpha$ . Les corticoïdes agissent en se fixant directement sur NF- $\kappa$ B dans le noyau et en l'empêchant d'agir, soit en activant la transcription du gène d'*I $\kappa$ B $\alpha$*  qui se fixe sur NF- $\kappa$ B dans le cytoplasme et l'empêche d'entrer dans le noyau. Leur efficacité clinique est démontrée. Utilisés au moment de l'exacerbation ou poussée d'insuffisance respiratoire aiguë sur insuffisance respiratoire chronique, ils réduisent de 40 à 20 % le risque de rechute à 30 jours [1]. En revanche, il est parfaitement démontré que leur utilisation au long cours est délétère. En effet, dans une étude prospective récente, la survie à deux ans des patients BPCO traités par corticoïdes oraux au long cours était de 25 %, contre 75 % pour celle des patients sans corticoïdes [2]. Cette différence peut être expliquée par l'immunodépression induite par l'utilisation au long cours des corticoïdes, et donc le risque accru d'infections, souvent graves chez les insuffisants respiratoires chroniques. Mais elle peut aussi être expliquée par les modifications métaboliques engendrées par la corticothérapie prolongée.

Les corticoïdes peuvent intervenir de plusieurs façons sur le métabolisme musculaire protéique (Fig. 1). Ils agissent d'abord en activant certaines voies protéolytiques, en particulier le complexe protéolytique ubiquitine–protéasome, mais aussi les voies de la calpaïne et de la cathepsine L. Ils inhibent directement la synthèse protéique en limitant l'activité ribosomiale, et indirectement en inhibant la synthèse de signaux anabolisants dont IGF1 et l'hormone de croissance (GH). De façon paradoxale, les corticoïdes ont aussi une action inhibitrice de la voie du TNF $\alpha$ , et devraient être inhibiteurs de la voie ubiquitine–protéasome. Cette action doit probablement être variable selon les tissus, et semble ne pas s'exercer dans le muscle squelettique. La corticothérapie au long cours est ainsi responsable d'une myopathie, appelée myopathie cortisonique, souvent chronique, rarement aiguë. Elle se manifeste par une diminution de la masse musculaire, une diminution de la force musculaire, une diminution de l'endurance musculaire et une fatigue musculaire généralisée [3–5]. L'amyotrophie prédomine sur les fibres de type IIa [4], ce qui explique la fatigabilité accrue, l'aggravation de l'état respiratoire, et à terme la surmortalité.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9073440>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9073440>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)