

LES HUILES DE POISSON DANS LE TRAITEMENT DE LA CACHEXIE ASSOCIÉE AU CANCER DU PANCRÉAS

Robert Robitaille

Biochimiste clinique
 Département de biochimie
 Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 Montréal, QC, Canada H1T 2M4
 rrobitaille.hmr@sss.gouv.qc.ca

Texte adapté d'un travail de synthèse présenté au professeur Olivier
 Receveur dans le cadre du cours Nutrition et maladie 1 (NUT6639)

INTRODUCTION

Au Canada, le cancer du pancréas vient au 5^e rang des causes de décès par cancer et est responsable de 5 % de la mortalité globale reliée au cancer (1). C'est le seul cancer pour lequel la mortalité est égale à l'incidence. La probabilité de mourir ou d'être atteint du cancer du pancréas au cours de sa vie est de 1,3 % (1). L'incidence est pratiquement nulle avant 50 ans alors qu'elle atteint un maximum au cours des 7^e et 8^e décennies. Au niveau mondial, la mortalité estimée du cancer du pancréas pour l'an 2000 était supérieure à 210 000 morts avec une distribution géographique variée (2). On retrouve, par exemple, des taux de mortalité jusqu'à 20 fois supérieurs dans les populations à risque élevé comme celles d'Asie de l'Est, d'Amérique du Nord et d'Europe de l'Est comparativement aux populations à faible risque comme celles d'Afrique, d'Océanie et des Caraïbes. L'incidence et la mortalité varient dans le temps et ce, en parallèle avec le pourcentage de fumeurs dans la population. De plus, les hommes, probablement à cause d'une proportion plus élevée de fumeurs, et les Noirs, probablement à cause d'évidences suggérant une dégradation moins efficace des carcinogènes contenus dans la fumée de cigarette, sont plus susceptibles de développer un cancer du pancréas (2). La cigarette constitue de fait un des plus importants facteurs de risque impliqués dans la pathogenèse de ce cancer (rapport des cotes de 3,9) (3). Par ailleurs, la plupart des études ont démontré un effet dose-réponse, c'est-à-dire une augmentation proportionnelle du risque avec la consommation de cigarettes (4). Un délai d'environ 20 ans est observé entre la première cigarette et le développement d'un cancer du pancréas ou du poumon (2). Le même délai est requis avant d'observer une diminution du risque après abandon du tabagisme. D'autres facteurs de risque du cancer du pancréas ont été identifiés : âge (rare avant 50 ans), pancréatite (chronique, héréditaire, tropicale), obésité ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), alcoolisme, diabète, ulcère gastro-duodénal, calculs biliaires, infections (*Salmonella*, *Helicobacter pylori*), diète (régime pauvre en fruits et riche en gras et sucres, caféine), exposition aux pesticides, aux hydrocarbures chlorures et aux composés organochlorés (2,3).

Environ 5 à 10 % des cancers du pancréas seraient d'origine génétique (2). Des mutations dans certains gènes (*BRCA2*, *P16*, etc.) ont été identifiées dans des familles présentant une incidence élevée de ce type de cancer (3). De plus, 90 % des échantillons provenant d'adénocarcinome pancréatique présentent une mutation ponctuelle dans l'oncogène *K-RAS* (récepteur de la famille protéine tyrosine kinase) (5). L'hérédité est un facteur de risque très important comme en témoigne le rapport des

cotes > 18 pour un individu avec un lien de parenté de première génération avec deux parents atteints du cancer du pancréas (rapport des cotes de 57 avec 3 parents ou plus) (2,3,6). Cependant les gènes impliqués dans ce syndrome familial n'ont pas encore été identifiés. Plusieurs désordres héréditaires (fibrose kystique, syndrome Li-Fraumeni, etc.) sont aussi fortement associés au développement du cancer du pancréas (2).

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

On peut classer les tumeurs du pancréas en trois grandes catégories : bénignes (1 %), neuroendocrines (< 4 %) et épithéliales malignes (> 95 %) (3). Les tumeurs épithéliales malignes (adénocarcinomes) peuvent être difficiles à diagnostiquer car l'architecture des tissus peut être relativement bien conservée (3). Présentement, les stades du cancer du pancréas sont définis selon la classification TNM (taille de la tumeur en cm, nodules et ganglions, métastases à distance) (7). On peut cependant simplifier cette classification en trois catégories selon le traitement et le pronostic : tumeur réséquable (< 15 % des tumeurs; taux de survie à 3 ans < 37 %), tumeur locale avancée (65 % des tumeurs; survie médiane de 6-10 mois) et tumeur métastatique (> 20 % des tumeurs; survie médiane de 3-6 mois) (3). Dans le cas des tumeurs réséquables, une chimioradiothérapie adjuvante et/ou néoadjuvante s'ajoute à la chirurgie (Whipple) de façon à augmenter la survie (3). Le traitement palliatif des tumeurs locales avancées fait appel à la chimioradiothérapie pour augmenter la survie et à la décompression biliaire pour diminuer l'ictère et ses complications (3). Un traitement palliatif de chimiothérapie systémique dont l'objectif est d'améliorer la qualité de vie des patients est offert dans le cas des tumeurs métastatiques (3).

Un modèle a été proposé pour expliquer la transformation tumorale dans le cancer du pancréas (8,9). Il est basé sur des évidences histologiques, cliniques et géniques. Des lésions des canaux pancréatiques, distinctes de celles de l'adénocarcinome, constituent les lésions initiales et permettent de mettre en évidence, au niveau moléculaire, différentes altérations géniques associées aux différents stades de progression de la maladie. Les mutations de *K-RAS* et la surexpression de *HER2/NEU* sont observées à partir des précurseurs initiaux alors que les gènes suppresseurs de tumeurs *P16*, *P53* et *BRCA2* sont inactivés plus tardivement dans la progression tumorale.

La plupart des tumeurs sont localisées dans la tête du pancréas et sont caractérisées par les signes et symptômes suivants :

ictère de rétention, prurit, mal de dos, fatigue, perte de poids, anorexie et cachexie. La cachexie est généralement un des premiers symptômes des tumeurs localisées dans le corps ou dans la queue du pancréas. D'autres signes et symptômes sont moins fréquemment observés : diabète, thrombophlébite, migraine, pancréatite aiguë, malabsorption, stéatorrhée, hémorragie digestive, ascite, masse épigastrique, vésicule biliaire palpable et ganglion lymphatique supraclaviculaire élargi. Le diagnostic différentiel est compliqué chez la femme par le fait que plusieurs de ces signes et symptômes sont aussi associés au cancer de l'ovaire pour lequel les traitements et les résultats cliniques sont très différents (3). Le diagnostic final fait généralement appel à des techniques radiographiques et d'imagerie médicale.

CACHEXIE, MALNUTRITION ET HYPERMÉTABOLISME

En général, moins de 50 % des patients cancéreux souffrent de cachexie (10). Le tiers de ces patients vont perdre plus de 5 % de leur poids normal (11). Le syndrome cachexique qui diminue la survie et la qualité de vie est responsable de 20 % des décès associés au cancer (11). Dans le cas du cancer du pancréas, plus de 85 % des patients avec une tumeur non réséquable souffrent de cachexie (12). Au moment du diagnostic, la perte de poids médiane est de 14 % et ce pourcentage grimpe jusqu'à 25 % au moment du décès (12). Au niveau musculaire, la balance négative observée s'explique principalement par un niveau de synthèse des protéines diminué alors que la dégradation peut être normale ou augmentée en fonction de l'absence ou de la présence d'une réponse de phase aiguë (13,14).

Les causes de la malnutrition observée chez les patients atteints du cancer du pancréas peuvent être générales ou spécifiques à la maladie. Généralement, les patients cancéreux ont un appétit diminué, une satiété précoce, des goûts changeants et une anorexie classique (15). Cependant, en ce qui concerne plus spécifiquement le cancer du pancréas, on peut observer en plus une obstruction physique du tractus gastro-intestinal par la tumeur, des nausées, de la constipation, de la débilité, des symptômes dépressifs, des douleurs et des effets secondaires des traitements (opiacés et chimioradiothérapie) (13).

La dépense énergétique au repos (REE) varie en fonction du stade de la maladie, de 150 % au début en raison d'un état hypermétabolique à 60 % à la fin reliée à un état hypométabolique (13,16). Le patient cancéreux diminue son niveau d'activité physique conduisant à une balance énergétique normale. Toutefois, cet équilibre se fait au détriment de la qualité de vie du patient. On observe une augmentation de l'anabolisme du glucose, des protéines et des lipides. Le coût total de cet état hypermétabolique est estimé à 500 kcal/jour (13). Ces altérations métaboliques peuvent être observées lors d'un traumatisme, d'une inflammation ou d'une infection. On parle alors d'une réaction de phase aiguë (APR) dont le but est de fournir rapidement à l'organisme tous les nutriments nécessaires pour sa défense et la réparation tissulaire (13). Lors de l'APR, on observe une repriorisation de la synthèse hépatique des protéines conduisant à une augmentation de synthèse des protéines positives de la phase aiguë (PAPP), comme la fibronectine et la protéine C réactive (CRP), et une diminution de synthèse des protéines négatives de phase aiguë (NAPP), comme l'albumine. Si l'APR se poursuit, par exemple, suite à la persistance d'une tumeur cancéreuse, on observe une augmentation de la deman-

de en acides aminés afin de former les PAPP. Dans le cas du cancer du pancréas, comme il y a présence de malnutrition, on observe une augmentation du catabolisme des protéines musculaires afin de combler la demande en acides aminés. Une perte de poids est alors observée.

Les altérations métaboliques sont le résultat de l'effet de médiateurs produits par la tumeur elle-même ou par le corps en réponse à la présence tumorale. Les cytokines pro-inflammatoires ont été identifiées comme des médiateurs qui agissent en réseau complexe et en combinaison avec d'autres facteurs comme les hormones afin de coordonner l'APR. Plusieurs médiateurs ont été impliqués dans l'hypermétabolisme associé au cancer du pancréas : interleukine-6 (IL-6), facteur onconécrosant (TNF), cortisol, glucagon, adrénaline, entre autres (13,17). Les médiateurs de l'état hypermétabolique agissent directement ou indirectement via l'activation de cofacteurs. Parmi les cofacteurs qui semblent être impliqués dans la cachexie associée au cancer du pancréas, on note le facteur inducteur de protéolyse (PIF) et le facteur mobilisateur de lipides (LMF), qui favorisent le catabolisme des protéines et la lipolyse (10,11,13,18,19).

INTERVENTION NUTRITIONNELLE

La meilleure façon de traiter la cachexie associée au cancer est évidemment de guérir le cancer. Malheureusement ceci est presque impossible dans le cas du cancer du pancréas. Les suppléments (énergie et protéines) conventionnels réussissent à augmenter l'apport nutritionnel sans toutefois enrayer la perte de poids et sans améliorer les mesures anthropométriques, la survie et la qualité de vie (20,21). Les stéroïdes et les médicaments progestatifs améliorent l'appétit, mais l'augmentation de poids se fait via un gain d'eau (22). Ces informations renforcent l'hypothèse que pour obtenir un gain de masse maigre (muscles) chez des patients cancéreux, il faut corriger les altérations métaboliques sous-jacentes. En ce sens, l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) semble prometteuse. D'ailleurs, des études préliminaires suggèrent que la combinaison des progestatifs qui augmentent l'appétit et des AINS qui diminuent l'inflammation peut stabiliser la perte de poids et la qualité de vie chez les patients cancéreux (23).

Les huiles de poisson constituent une source d'acide eicosapentanoïque (EPA) et d'acide docosahexanoïque (DHA), deux substances appartenant à la famille des acides gras oméga-3. De multiples évidences suggèrent que les huiles de poisson et l'EPA influencent plusieurs médiateurs de la cachexie. Plusieurs de ces études ont été réalisées dans le contexte du cancer du pancréas. Ainsi l'administration d'EPA diminue la production d'IL-6 et de TNF chez des patients atteints du cancer du pancréas (24). Wigmore et al. (24,25) ont démontré une diminution de la concentration de CRP chez des patients souffrant de cachexie associée à ce cancer. Des études *in vitro*, et chez des animaux, ont démontré une réduction de l'activité du PIF à la suite de l'administration d'EPA (10,11). Ces effets sur les médiateurs de la cachexie ont conduit à la réalisation d'études sur l'effet des huiles de poisson et de l'EPA sur le processus cachexique lui-même. Les résultats de ces études ont démontré que l'administration d'huiles de poisson ou d'EPA pouvait stabiliser la perte de poids et que cet effet n'était pas causé par un changement de l'hydratation des patients (25,26). Cependant, il faut être conscient que, pour améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie de ces patients, il faut non seulement

stabiliser la perte de poids, mais surtout regagner la masse maigre perdue lors de la cachexie. L'administration d'un supplément oral enrichi d'huiles de poisson (OEHP) pourrait donc favoriser le gain de poids chez des patients cachectiques atteints du cancer du pancréas (27-31). En effet, l'administration d'huiles de poisson pourrait freiner l'action des médiateurs de la cachexie ce qui permettrait au supplément oral protéino-énergétique de favoriser l'anabolisme. Ainsi, la combinaison des deux types d'intervention nutritionnelle pourrait favoriser un gain de poids.

ÉTUDES SUR L'EFFICACITÉ DE L'INTERVENTION NUTRITIONNELLE

Barber et al. (27) ont publié la première étude sur l'efficacité de l'intervention nutritionnelle. Cette étude consistait en un essai clinique ouvert et non comparatif dont le but était de déterminer l'effet du supplément OEHP sur la perte de poids. Un groupe de 20 patients (51-75 ans) avec adénocarcinome du pancréas confirmé et non résectable (différents stades; espérance de vie > 2 mois) a été suivi en pré- et post-traitement. Le traitement, d'une durée de 7 semaines, consistait à prendre deux contenants du supplément OEHP/jour (commercialisé par la compagnie Abbott Laboratories sous le nom de ProSure™) pour un total de 474 mL, 620 kcal, 32,2 g de protéines, 2,2 g d'EPA et 0,96 g de DHA. L'observance au traitement était de 1,9 contenants/jour sans effets toxiques. Avant le traitement, tous les patients perdaient du poids à une vitesse médiane de 2,9 kg/mois. L'analyse du projet thérapeutique révèle qu'après 3 et 7 semaines de traitement, le gain médian de poids était de 1 kg et 2 kg respectivement ($p \leq 0,033$) sans changement au niveau de la masse adipeuse et de l'hydratation. L'apport alimentaire a augmenté de 400 kcal/jour ($p \leq 0,002$). À 3 semaines, la REE/kg de poids corporel et la REE/kg de masse maigre ont diminué de façon significative ($p \leq 0,025$) alors que l'appétit et la capacité fonctionnelle ont augmenté de façon significative ($p \leq 0,0047$).

Dans une seconde étude consistant en un essai clinique ouvert, comparatif et non randomisé, et qui avait pour objectif de déterminer l'effet du supplément OEHP sur l'APR observée chez des patients atteints du cancer du pancréas (28), 36 patients cancéreux ont été partagés en 2 groupes expérimentaux égaux : l'un bénéficiant d'un traitement symptomatique complet (groupe 1; âge médian 60 ans; perte de poids médiane pré-traitement 11,8 %) et l'autre bénéficiant de l'intervention nutritionnelle (groupe 2; âge médian 64 ans; perte de poids médiane pré-traitement 17,9 %). Un groupe additionnel de contrôle était composé de six individus sains (âge médian 54 ans; sans perte de poids). L'intervention nutritionnelle d'une durée de 4 semaines était la même que celle décrite dans le paragraphe précédent. Après 4 semaines, le groupe 1 a enregistré une perte médiane de poids de 2,8 kg comparativement à un gain médian de 1 kg pour le groupe 2 ($p \leq 0,0001$). En pré-traitement, une APR était mesurable chez les patients cancéreux comme en témoignent l'augmentation significative des PAPP et la diminution significative des NAPP ($p < 0,04$ versus groupe contrôle). Après 4 semaines, une augmentation significative du CRP et une diminution des NAPP additionnelles étaient observables dans le groupe 1 démontrant une progression de l'APR. Les auteurs ont observé dans le groupe 2 une augmentation significative de la transferrine (NAPP) démontrant une stabilisation de l'APR.

Dans une troisième étude consistant en un essai clinique ouvert et non comparatif, dont l'objectif était de déterminer quels

médiateurs de la cachexie étaient influencés par le supplément OEHP, un groupe de 20 patients (51-75 ans; 10 hommes et 10 femmes) avec adénocarcinome pancréatique confirmé et non résectable (différents stades; espérance de vie > 2 mois) a été suivi en pré- et post-traitement (29). L'intervention nutritionnelle d'une durée de 3 semaines est la même que celle décrite dans la première étude. Avant traitement, tous les patients perdaient en médiane 2,9 kg/mois. Trois semaines après le début du traitement, une diminution significative des niveaux sanguins d'IL-6 a été observée. Les niveaux sériques d'insuline à jeun ont augmenté significativement alors que le ratio cortisol/insuline a diminué de façon significative ($p \leq 0,0084$). L'intervention nutritionnelle a de plus favorisé une diminution significative de la proportion des patients qui excrètent le PIF (de 88 % à 40 %; $p \leq 0,008$). Cette variation des niveaux de certains médiateurs de la cachexie associée au cancer du pancréas a été observée en association avec un gain significatif de poids sur 3 semaines (médiane 1 kg; $p \leq 0,024$).

L'étude suivante consistait en un essai clinique à double insu, comparatif, randomisé, multicentrique et international qui avait pour but de déterminer l'effet du supplément OEHP sur le poids, la composition corporelle, l'apport nutritionnel et la qualité de vie des patients atteints du cancer du pancréas (30). Deux cents patients cancéreux ont été randomisés : un groupe expérimental (groupe E n = 95) bénéficiant d'un supplément OEHP et un groupe contrôle (groupe C n = 105) prenant un supplément isocalorique et isoazotique. L'observance du traitement était de 1,4 contenants/jour. Avant le traitement, tous les patients perdaient en moyenne 3,3 kg/mois. L'analyse des résultats révèle qu'après 8 semaines de traitement, la perte de poids a été stoppée de façon similaire dans les 2 groupes (E 0,25 kg/mois; C 0,37 kg/mois), et ce, grâce à un changement de la masse maigre (E +0,27 kg/mois; C +0,12 kg/mois). À partir des données de non observance au traitement, des analyses de corrélation réalisées après la fin de l'étude (*post hoc*) ont démontré une relation dose-effet significative seulement pour le groupe E. Le supplément OEHP, lorsque pris en quantité suffisante, provoque une augmentation du poids ($r = 0,50$; $p < 0,001$), de la masse maigre ($r = 0,51$; $p < 0,001$) et de la qualité de vie ($p < 0,01$) des patients atteints du cancer du pancréas.

Dans une dernière étude consistant en un essai clinique à double insu, comparatif et randomisé, dont l'objectif était de déterminer l'effet du supplément OEHP sur la dépense énergétique totale (TEE), la REE et le niveau d'activité physique (PAL), 24 patients cachectiques atteints du cancer du pancréas ont été randomisés : un groupe expérimental (groupe E n = 9) bénéficiant d'un supplément OEHP et un groupe contrôle (groupe C n = 15) bénéficiant d'un supplément isocalorique et isoazotique (31). Avant la randomisation, la REE était significativement augmentée ($p < 0,03$) et la TEE et le PAL significativement diminués comparativement à des sujets sains ($p < 0,05$) témoignant de l'état hypermétabolique des patients cancéreux. Après huit semaines de traitement, aucun changement significatif n'a été observé dans le groupe C au niveau de la REE, de la TEE ou du PAL. Cependant une augmentation significative de la TEE et du PAL, mais pas du REE, a été observée dans le groupe E ($p < 0,05$). Ces résultats suggèrent que la prise du supplément OEHP permet une amélioration de la qualité de vie des patients.

Une baisse de qualité de vie des patients cancéreux est habituellement observée, en partie, à cause d'une diminution de l'activité physique pour contrebalancer une augmentation de la

REE. On a ainsi observé une diminution de la TEE et de l'activité physique chez des patients atteints du cancer du poumon (32). Ce phénomène est également présent chez des patients atteints du cancer du pancréas. En effet, dans la dernière étude précédemment citée, une augmentation de la REE associée à une diminution de la TEE et de l'activité physique a été démontrée (31). Ces observations confirment l'état hypermétabolique dans lequel se retrouvent les patients atteints du cancer du pancréas. L'utilisation d'un supplément OEHP semble normaliser la REE (27) et augmenter la TEE et l'activité physique (31) se traduisant par une augmentation de la capacité fonctionnelle (27).

L'hypermétabolisme observé chez les patients atteints du cancer du pancréas semble provenir d'une APR extensive, étant donné l'augmentation des PAPP et la diminution des NAPP rapportées (28). L'utilisation d'un supplément OEHP semble prévenir la progression de l'APR (28). L'hypermétabolisme des patients atteints du cancer du pancréas a récemment été confirmé de façon indirecte par l'étude des médiateurs impliqués dans ce processus (33). L'utilisation d'un supplément OEHP semble influencer les niveaux de la cytokine pro-inflammatoire IL-6, de l'insuline et du cofacteur PIF chez ces patients (29).

La majorité des patients atteints du cancer du pancréas souffrent de cachexie (12). Des études cliniques (27-29) ont démontré que la perte de poids pouvait être renversée par l'utilisation d'un supplément OEHP. Le gain de poids se produit via une augmentation de la masse maigre sans changement au niveau de la masse adipeuse et de l'hydratation (27). Récemment, Barber et al. (34,35) ont démontré que l'anabolisme observé lors de l'utilisation du supplément OEHP s'effectue via une modulation de la synthèse des protéines hépatiques et du statut nutritionnel (34,35). Ces observations appuient l'hypothèse selon laquelle l'administration d'huiles de poisson peut freiner l'action des médiateurs de la cachexie ce qui permet au supplément protéino-énergétique de favoriser l'anabolisme. Cependant, la non-observance du traitement a fait en sorte que cette hypothèse n'a pu être démontrée lors d'un essai clinique à double insu, comparatif, randomisé, multicentrique et international (30). Le nombre élevé de participants a toutefois permis l'analyse de sous-groupes afin de démontrer une relation dose-effet. Le supplément OEHP a provoqué une augmentation du poids, de la masse maigre et de la qualité de vie des patients atteints du cancer du pancréas (30). Malgré l'amélioration de la qualité de vie, la survie de ces patients n'a pas été prolongée par l'utilisation du supplément OEHP (27,30). Gogos et al. (36) avaient précédemment démontré une amélioration de la survie de patients très malades atteints de cancer généralisé suite à la prise de supplément d'EPA.

CONCLUSION

L'étroite relation entre la malnutrition et l'hypermétabolisme fait en sorte que les patients atteints du cancer du pancréas souffrent d'une cachexie généralement plus sévère que celle observée dans les autres types de cancer. Plusieurs études ont démontré que l'utilisation d'un supplément OEHP pouvait freiner la progression de la cachexie et même entraîner une augmentation de la masse maigre chez ces patients. La diminution de l'APR via une modulation des médiateurs impliqués semble expliquer l'augmentation de poids associée à l'amélioration de la qualité de vie. Des divergences ont été observées entre les études, notamment en ce qui concerne l'observance au traite-

ment (27,30). La motivation plus grande des patients dans le contexte d'une étude non comparative (perception de recevoir le bon traitement) expliquerait la différence au niveau de l'observance. Il serait donc important de développer des tactiques afin d'optimiser l'observance. Un meilleur regroupement des patients est de plus nécessaire afin d'éviter le biais associé aux stades de la maladie, au sexe ou à la prise de suppléments. L'effet anti-inflammatoire du supplément OEHP a été fortement suggéré mais non clairement démontré et des études supplémentaires sont requises pour clarifier le mécanisme d'action. Bien qu'un effet sur la survie reste à être démontré, les évidences sont assez importantes pour recommander l'utilisation d'un supplément OEHP afin de freiner la cachexie et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints du cancer du pancréas.

RÉFÉRENCES

1. Institut national du cancer du Canada. Probabilité d'être atteint du cancer et de mourir du cancer. http://www.statcan.ca/francais/Pgdb/health25a_f.htm. (Statistique Canada, 2003). Accès: 04-04-2004.
2. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:1-16.
3. O'Meara AT. Pancreatic cancer: evidence-based diagnosis and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:855-65.
4. Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996;23:241-50.
5. Lynch HT, Smyrk T, Kem SE, Hruban RH, Lightdale CJ, Lemon SJ, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996;23 :251-75.
6. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:738-44.
7. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. Lippincott Raven Publishers, 5th edition, Philadelphia 1997.
8. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2969-72.
9. Rocha Lima CM, Centeno B. Update on pancreatic cancer. *Curr Opin Oncol* 2002;14:424-30.
10. Tisdale MJ. The 'cancer cachectic factor'. *Support Care Cancer* 2003;11:73-8.
11. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002;2:862-71.
12. Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KC. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1997;75:106-9.
13. Barber MD. Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. *Nutrition* 2001;17:751-5.
14. Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Maiorana C, Bozzetti F. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer* 1998;82:42-8.
15. Fearon KC. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc Nutr Soc* 1992;51:251-65.
16. Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991;51:6138-41.

17. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994;219:325-31.
18. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996;379:739-42.
19. Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, Price SA, Tisdale MJ. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res* 1998;58:2359-65.
20. Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hansen OP. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 1993;11:2043-9.
21. Evans WK, Nixon DW, Daly JM, Ellenberg SS, Gardner L, Wolfe E, et al. A randomized study of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:113-24.
22. Simons JP, Schols AM, Hoefnagels JM, Westerterp KR, ten Velde GP, Wouters EF. Effects of medroxyprogesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *Cancer* 1998;82:553-60.
23. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, O'Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999;79:495-500.
24. Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, Ross JA. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:215-21.
25. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996;12(1 Suppl):S27-30.
26. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000;36:177-84.
27. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;81:80-6.
28. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KC. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999;129:1120-5.
29. Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2001;40:118-24.
30. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.
31. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004;90:996-1002.
32. Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism* 1997;46:1412-7.
33. Barber MD, McMillan DC, Wallace AM, Ross JA, Preston T, Fearon KC. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1129-32.
34. Barber MD, Preston T, McMillan DC, Salter C, Ross JA, Fearon KC. Modulation of the liver export protein synthetic response to feeding by an n-3 fatty-acid-enriched nutritional supplement is associated with anabolism in cachectic cancer patients. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:359-64.
35. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:389-99.
36. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998;82:395-402.

ABRÉVIATIONS

AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
APR	réaction de phase aiguë
CRP	protéine C réactive
DHA	acide docosahexanoïque
EPA	acide eicosapentaenoïque
IL-6	interleukine 6
LMF	facteur mobilisateur de lipides
NAPP	protéines négatives de la phase aiguë
OEHP	supplément oral enrichi d'huiles de poisson
PAL	niveau d'activité physique
PIF	facteur inducteur de protéolyse
PAPP	protéines positives de la phase aiguë
REE	dépense énergétique au repos
TEE	dépense énergétique totale
TNF	facteur onconécrosant