



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude rétrospective de l'impact de la dénutrition sur la prise en charge  
des cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV**

Présentée et soutenue publiquement le 18 Mars 2014 à 18h  
au Pôle Recherche

**Par Laurent VANDENHOVE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur LAFITTE Jean-Jacques**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur SCHERPEREEL Arnaud**

**Madame le Docteur MENAGER-TRICART Joëlle**

**Monsieur le Docteur DANEL BUHL Nicolas**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur CORTOT Alexis**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AG3	Acides Gras $\Omega$ (omega) 3
ASPEN	American Society of Parenteral and Enteral Nutrition
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CLAN	Comité de Liaison et d'Action Nutritionnelle
CNIL	Comité National Informatique et Liberté
CRLCC	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
DER	Dépenses Energétiques de Repos
ESPEN	European Society of Parenteral and Enteral Nutrition
HAS	Haute Autorité de Santé
IFN $\gamma$	Interféron gamma
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
MNA	Mini Nutritional Assesment
NE	Nutrition Entérale
NP	Nutrition Parentérale
NRI	Nutritional Risk Index
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDP	Perte de Poids
PS	Performance Status
QdV	Qualité de vie
SFNEP	Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha
VDP	Variation de Poids

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>12</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>13</b>
I. Epidémiologie .....	13
A. Epidémiologie du cancer .....	13
1. Dans le monde .....	13
2. En France.....	14
B. Epidémiologie du cancer pulmonaire .....	14
1. Dans le monde .....	14
2. En France.....	15
C. Histologie.....	16
II. La Dénutrition .....	17
A. Définitions.....	17
1. Poids habituel.....	17
2. Perte de poids .....	17
3. Dénutrition / amaigrissement / cachexie.....	18
B. Diagnostic.....	19
1. Dénutrition dans la population non cancéreuse hospitalisée.....	19
2. Dénutrition sévère dans la population non cancéreuse.....	19
3. Dans la population de patients atteints de cancer .....	21
C. Epidémiologie.....	22
III. Physiopathologie de la dénutrition .....	23
A. Les facteurs digestifs.....	23
B. Les facteurs humoraux.....	24
1. Les interleukines .....	24
2. Les neuropeptides.....	25
3. Les hormones.....	25
C. Les facteurs tumoraux.....	25
IV. Conséquences de la dénutrition .....	26
A. Conséquences fonctionnelles.....	27
B. Conséquences en économie de la santé.....	28
C. Conséquences en termes de pronostic .....	28
1. Impact sur la morbidité .....	28
2. Impact de la dénutrition sur l'immunité .....	28
3. Impact sur le métabolisme et les toxicités des traitements.....	29
4. Impact sur la mortalité .....	29
V. Suivi nutritionnel et prise en charge nutritionnelle.....	30
A. Suivi.....	30
1. Perte de poids .....	30
2. Indice de Masse Corporelle.....	31
3. Evaluation des ingesta .....	31
4. Suivi biologique .....	31
5. Scores multidimensionnels.....	31
B. Prise en charge nutritionnelle.....	33
1. Besoins énergétiques.....	33
a) Chez le sujet sain .....	33
b) Chez le patient atteint de cancer .....	34

i.	<i>Estimation des besoins énergétiques par calorimétrie indirecte.....</i>	34
ii.	<i>Estimation des besoins énergétiques en fonction des données cliniques .....</i>	35
iii.	<i>Estimation des besoins protéiques .....</i>	36
2.	Recommandations .....	37
3.	Traitements .....	37
a)	Prise en charge conventionnelle.....	37
i.	<i>Les compléments nutritionnels oraux.....</i>	37
ii.	<i>La nutrition entérale.....</i>	38
iii.	<i>La nutrition parentérale.....</i>	38
b)	L'approche multimodale.....	38
i.	<i>Les Acides gras <math>\Omega 3</math> (AG3).....</i>	38
ii.	<i>L'activité physique .....</i>	39
	<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>40</b>
I.	Objectifs de l'étude .....	40
II.	Type d'étude .....	40
III.	Patients.....	40
A.	Critères d'inclusion .....	40
B.	Critères d'exclusion .....	41
IV.	Méthodes.....	41
A.	Recueil de données.....	41
B.	Déclaration .....	43
C.	Analyses statistiques.....	44
	<b>Résultats .....</b>	<b>45</b>
I.	Caractéristiques des patients.....	45
A.	Description de la population globale.....	45
B.	Description des populations dénutrie et non dénutrie.....	49
II.	Impact de la dénutrition sur la toxicité du traitement.....	52
III.	Impact de la dénutrition sur la survie .....	57
A.	Étude de la survie globale .....	57
B.	Étude de la survie sans progression .....	61
	<b>Discussion .....</b>	<b>67</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>74</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>75</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>78</b>
Annexe 1 :	MNA.....	78
Annexe 2 :	PG-SGA.....	79

## RESUME

### Résumé :

**Contexte** : La fréquence et la mortalité élevées font du cancer pulmonaire un enjeu de santé publique. Son diagnostic est tardif (20% des patients au stade II et 40 à 55% au stade IV). La dénutrition y est d'autant plus fréquente que le stade est évolué. Paradoxalement, il existe peu de données concernant l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des cancers bronchiques.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHRU de Lille. Les patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV et suivis dans ce service entre le 1er Janvier 2011 et le 31 Décembre 2012 ont été inclus. L'objectif principal était l'étude de l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des cancers bronchiques en évaluant la survie globale, la survie sans progression, la survenue de toxicités à 3 cures et à 6 mois de traitement.

**Résultats** : Cette étude a permis d'inclure 132 patients divisés en 2 groupes : ceux ayant une perte de poids inférieure à 5% du poids habituel (n= 48, 36%) et ceux dont la perte de poids est supérieure ou égale à 5% (n= 84, 64%). Les hommes représentaient 79% de la population non dénutrie et 81% de la population dénutrie. Le Performance Status (PS) était plus souvent altéré dans la population dénutrie (37% de patients PS 3 ou 4) par rapport à la population non dénutrie (17% de patients PS 3 ou 4). La variation de poids dans le groupe de patients dénutris était en moyenne de -11,95% +/- 5.98. La survie globale et la survie sans progression étaient significativement meilleures pour les patients non dénutris que pour les patients dénutris (médianes de survie globale 8 vs. 5 mois, p = 0,003 ; survie sans progression 4 vs. 3, p = 0,003). En analyse bi-variée, il existait une tendance en faveur d'une hémato-toxicité (grade  $\geq$  3) à 6 mois de traitement plus fréquente chez les patients dénutris (45% contre 54,8%, p=0,0567). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre la survenue de toxicités cliniques et biologiques à 3 cures et à 6 mois de traitement.

**Conclusion** : La dénutrition des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatiques est fréquente et associée à un moindre bénéfice de la chimiothérapie et à un pronostic péjoratif.

# INTRODUCTION

Le cancer est devenu une priorité nationale avec la mise en place en 2003 par l'Institut National du Cancer (Inca) du Plan Cancer. Depuis ce plan, priorité des politiques gouvernementales, a été réactualisé en 2009 et en 2014. Il permet par ses recommandations d'uniformiser la prise en charge des patients atteints de cancers. Par sa fréquence et sa mortalité, le cancer pulmonaire est un véritable enjeu de santé publique. Au cours de la pathologie néoplasique, la dénutrition est d'autant plus fréquente que le stade est évolué. Cet impact de la dénutrition sur la qualité de vie et la survie a déjà fait l'objet de précédentes études. Cependant, peu de données sont disponibles sur l'impact de la dénutrition spécifiquement dans le cadre du cancer pulmonaire. Notre travail a pour objectif de mettre en évidence l'impact de la dénutrition en termes d'efficacité et de toxicité de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancers pulmonaires.

## I. Epidémiologie

### A. Epidémiologie du cancer

#### 1. Dans le monde

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), avec plus de 6 millions de morts en 2000, le cancer représentait 12% des 56 millions de morts toutes causes confondues. L'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, était alors estimée à 10 millions de cas. L'OMS prévoit une augmentation d'environ 50% de cette incidence entre les années 2000 et 2020 (1). Ce scénario peut s'expliquer par l'accroissement de la population, son vieillissement et l'augmentation du risque lié aux modifications des habitudes de vie (2).

En 2008, plus de 25 millions de personnes étaient atteintes de cancer dans le monde (3).

## **2. En France**

L'incidence des cancers est estimée à 355 000 cas en 2012 avec respectivement 200 000 nouveaux cas chez l'homme et 155 000 chez la femme (3).

Entre 1980 et 2012, les taux d'incidence de cancers ont augmenté pour les deux sexes avec en moyenne une augmentation de 0,8% par an chez l'homme et 1,1% chez la femme. L'augmentation de ces taux d'incidences s'est accentuée entre 2000 et 2005 (+1,7 % par an chez l'homme et +1,6 % par an chez la femme). En revanche, entre 2005 et 2012, la courbe s'est inversée chez l'homme avec une diminution moyenne de 1,3%, et s'est infléchi chez la femme avec un ralentissement de l'augmentation à 0,2% par an en moyenne (2).

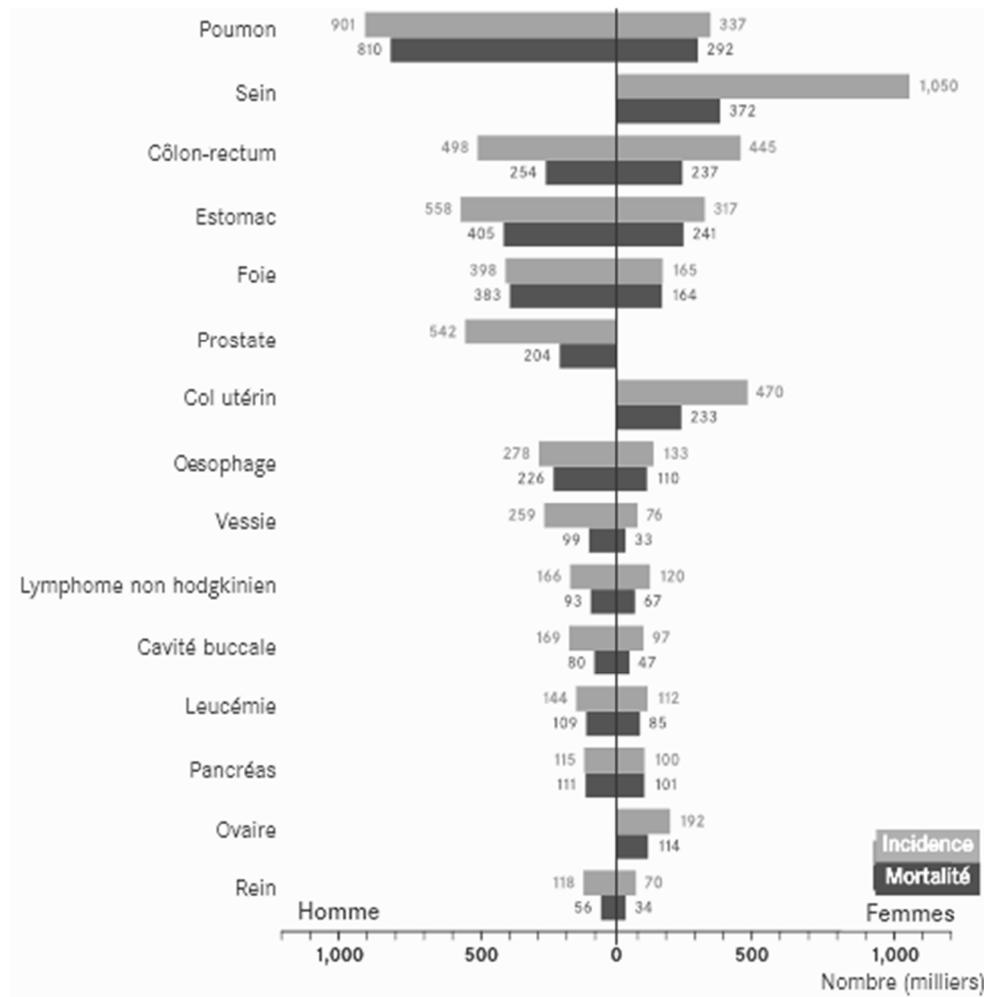
En France, tous cancers confondus, la mortalité est estimée à 148 000 décès en 2012 (85 000 chez l'homme et 63 000 chez la femme) (2).

## **B. Epidémiologie du cancer pulmonaire**

### **1. Dans le monde**

Le cancer pulmonaire arrive en tête en termes d'incidence et de mortalité. Avec 12% du nombre total de cancer, l'incidence est estimée à 1,2 millions de cas (3). La mortalité avoisine les 1,1 millions de morts chaque année (Figure 1).

**Figure 1 : Incidence et mortalité des cancers les plus répandus dans le monde (1)**



## 2. En France

Comme dans le reste du monde, le cancer pulmonaire est l'un des cancers les plus fréquents. En 2012, avec une incidence de 28 200 nouveaux cas chez l'homme, il arrive en 2<sup>ème</sup> position derrière le cancer de la prostate. Chez la femme, le cancer pulmonaire arrive en 3<sup>ème</sup> position derrière les cancers du sein et colorectaux, avec 11 300 nouveaux cas (2).

Entre 2000 et 2005, l'évolution de l'incidence pour le cancer du poumon varie en fonction du sexe. En effet, dans un contexte de diminution de la consommation tabagique chez l'homme, l'incidence a tendance à décroître, en moyenne de - 0,5 % par an. Chez la femme, en lien avec l'accroissement du tabagisme, l'augmentation

de l'incidence passe de + 5,1 % par an entre 1980 et 2000 à + 5,8 % par an entre 2000 et 2005 (4).

Le cancer bronchique est de mauvais pronostic. Tous stades confondus, la survie à 5 ans est estimée à 14%. Cependant, la survie dépend du stade du cancer lors de son diagnostic. En effet, pour un stade localisé la survie à 5 ans est proche de 52,6%, de 23,7% pour les stades localement avancé alors qu'à un stade métastatique elle n'est que de 3,8% (Tableau 1) (5).

**Tableau 1 : Cancer du poumon non à petite cellules – Fréquence et survie par stade (5)**

	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans
<b>Cancer localisé Stade I et II</b>	15 à 30%	52,6%
<b>Cancer localement avancé Stade III</b>	20%	23,7%
<b>Cancer métastatique Stade IV</b>	40 à 55%	3,8%

En France, avec plus de 20% des décès par cancer, le cancer bronchique est également la première cause de mortalité par cancer. En 2012, cela représente 29 900 décès avec respectivement 21 300 décès chez l'homme et 8600 décès chez la femme (2).

### **C. Histologie**

En anatomopathologie, il existe principalement deux types histologiques de cancer broncho-pulmonaire :

- les carcinomes à petites cellules (CPC) qui représentent environ 20% de la totalité des cancers bronchiques et liés à la consommation tabagique
- les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) représentant plus de 80% des cas :
  - les adénocarcinomes majoritaires,
  - les carcinomes épidermoïdes,
  - les carcinomes à grandes cellules beaucoup plus rares (6).

En France, l'étude KBP-2010-CPHG a comparé deux populations de patients atteints de cancers bronchiques, l'une en 2000 et l'autre en 2010. Dans la série de 2010, les auteurs ont constaté une augmentation des cancers pulmonaires non à petites cellules qui en représentent 86,3% ; les cancers pulmonaires à petites cellules en représentent 13,7%. Les adénocarcinomes sont alors passés d'une fréquence de 34,9% (en 2000) à 56,6% (en 2010). Les adénocarcinomes sont alors passés devant les cancers épidermoïdes qui étaient jusqu'alors majoritaires (7).

## **II. La Dénutrition**

En oncologie, la dénutrition est fréquente. Elle a un retentissement négatif sur le pronostic, la qualité de vie entraînant des répercussions sur les dépenses de santé. Elle doit donc être une priorité dans la prise en charge globale du patient atteint de cancer.

Toutes ces affirmations semblent être une évidence. Cependant en 2006, alors que des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge de la dénutrition existaient déjà, une étude a montré que près de la moitié des oncologues anglais ne prenaient pas en compte la dénutrition ou alors trop tardivement (8).

### **A. Définitions**

Ces définitions proviennent des recommandations professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) établies en Novembre 2012 (9,10).

#### **1. Poids habituel**

Le poids habituel correspond au poids avant la maladie.

#### **2. Perte de poids**

La perte de poids (PDP) est exprimée en pourcentage de perte de poids par rapport au poids antérieur.

$$\text{PDP (\%)} = (\text{poids antérieur} - \text{poids actuel}) * 100 / (\text{poids antérieur})$$

### 3. Dénutrition / amaigrissement / cachexie

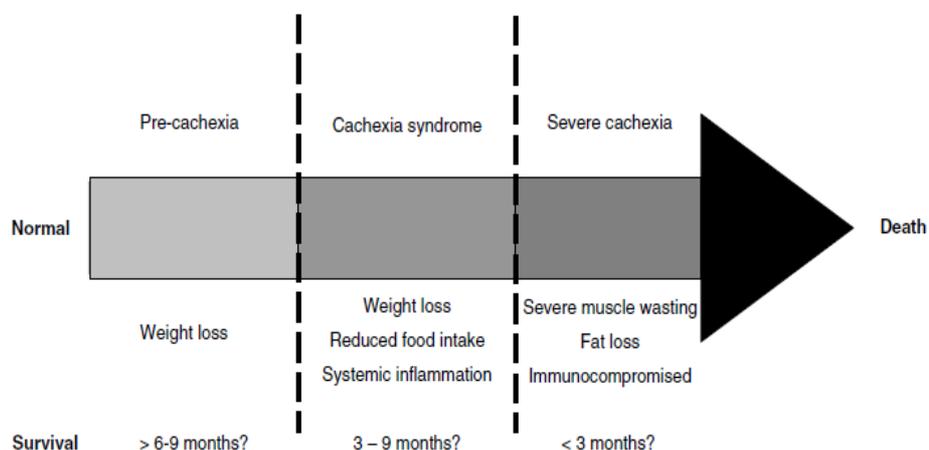
La dénutrition est le résultat d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires involontaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères.

L'amaigrissement se différencie de la dénutrition par le caractère non délétère de la perte pondérale. Il peut être volontaire ou non.

La cachexie est, selon une définition internationale (11), un syndrome métabolique complexe d'étiologie multifactorielle à l'origine d'un déficit protéino-énergétique dans un contexte de pathologie chronique qui engendre une augmentation de la morbi-mortalité. Ces perturbations métaboliques peuvent être associées à une diminution des ingesta, responsable d'une perte de poids et d'une diminution de la masse musculaire éventuellement associée à une perte de masse graisseuse. Elle est souvent associée à une anorexie. Actuellement, ce syndrome n'est pas réversible malgré une augmentation des ingesta. Il est associé à une insulino-résistance et souvent à un syndrome inflammatoire. Dans cette définition, le consensus a précisé que la cachexie n'était pas une sarcopénie, une malabsorption, un syndrome dépressif ou une hyperthyroïdie.

Un patient cachectique sera donc dénutri. En revanche, un patient dénutri ne sera pas forcément cachectique (Figure 2).

**Figure 2 : Classification et histoire naturelle de la cachexie (12)**



## B. Diagnostic

Le diagnostic de dénutrition est l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans deux populations : chez les patients hospitalisés de moins de 70 ans et les patients de plus de 70 ans (Figure 3 et Tableau 2).

### 1. Dénutrition dans la population non cancéreuse hospitalisée

Chez les patients de moins de 70 ans, le diagnostic repose sur (18) :

- Une perte de poids  $\geq 10$  % par rapport au poids antérieur à l'hospitalisation actuelle,

Ou

- Une perte de poids  $\geq 5$  % en 1 mois par rapport au poids antérieur à l'hospitalisation actuelle,

Ou

- Un Indice de Masse Corporelle (ou IMC qui correspond au rapport du poids sur la taille<sup>2</sup>) :  $IMC < 18,5$  kg/m<sup>2</sup> (19),

Ou

- Au niveau biologique, en l'absence de syndrome inflammatoire :

- o Une albuminémie  $< 30$  g/L,

Ou

- o Une préalbuminémie (ou transthyrétinémie)  $< 0,11$  g/L.

Chez les patients âgés de 70 ans et plus, le diagnostic repose sur (20) :

- Une perte de poids  $\geq 5$  % en 1 mois ou  $\geq 10$  % en 6 mois,

Ou

- Un IMC  $< 21$  kg/m<sup>2</sup>,

Ou

- Une albuminémie  $< 35$  g/L,

Ou

- Un Mini Nutritional Assessment (MNA) global  $< 17$  (cf. Annexe n°1).

### 2. Dénutrition sévère dans la population non cancéreuse

Chez les patients de moins de 70 ans, le diagnostic repose sur (18) :

- Une perte de poids  $\geq 15\%$  en 6 mois ou  $\geq 10\%$  en 1 mois par rapport au poids antérieur à l'hospitalisation actuelle,

Ou

- Au niveau biologique en l'absence de syndrome inflammatoire :
    - o Une albuminémie  $< 20$  g/L,
- Ou
- o Une préalbuminémie (transthyrétinémie)  $< 0,050$  g/L.

Chez les patients de 70 ans et plus, le diagnostic repose sur (20) :

- Une perte de poids  $\geq 10\%$  en 1 mois ou  $\geq 15\%$  en 6 mois,

Ou

- Un IMC  $< 18$ ,

Ou

- Une albuminémie  $< 30$  g/L.

**Figure 3 : Outils proposés par le Programme National Nutrition Santé pour le dépistage de la dénutrition (19)**

**1. Anthropométrie :**

- Perte de poids avant l'admission  $\rightarrow 2$  kg ou  $5\%$  en 1 mois ou  $4$  kg ou  $10\%$  en 6 mois
- Index de Masse Corporelle (IMC =  $P/T^2$ ) : adulte IMC  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup> ;  
personne âgée IMC  $< 21$  kg/m<sup>2</sup>

**2. Valeurs biologiques :**

- Albumine :  $< 30$  g/L
- Transthyrétine-préalbumine (TTR, mg/L)
  - TTR  $> 140$  : pas de risque nutritionnel
  - TTR  $> 110$  : risque nutritionnel moyen
  - TTR  $< 50$  : risque nutritionnel majeur

**Tableau 2 : Outils proposés par le Programme National Nutrition Santé pour le dépistage de la dénutrition (19)**

Marqueur	Outils de mesure	Valeur décisionnelle
Poids	Balance debout ou assis	Aucune
Perte pondérale en % à 4 mois	Valeur si possible non déclarative	Risque de dénutrition de 5 à 10% Dénutrition de 10 à 19% Dénutrition sévère >20%
Perte pondérale en valeur absolue à 1 mois et 6mois	Valeur si possible non déclarative	2kg en 1 mois 4kg en 6 mois
IMC	P/T <sup>2</sup> en kg/m <sup>2</sup>	Dénutrition si IMC : Adulte : < 18,5 Personne âgée >70 ans : < 21
Taille		Aucune
Ingesta en kcal/kg/j	Mesure semi-quantitative par relevé des ingesta	Risque de dénutrition < 25 kcal/kg/j
Biologie	Albuminémie	< 30 g/L : valeur pronostique, augmentation de la mortalité
	Pré Albumine	Pronostic vital < 50 mg/L Déficit métabolique ++ < 0,11 g/L Risque majoré < 0,15 g/L
	CRP	Quantifier l'inflammation

### 3. Dans la population de patients atteints de cancer

En oncologie, on parlera plus volontiers de cachexie ou de syndrome de cachexie lié au cancer.

Les critères diagnostics de la cachexie ont fait l'objet d'un consensus international.

Un patient cachectique nécessite les critères suivants (11) :

- L'existence d'une pathologie chronique connue,
- Un amaigrissement de 5% en un an OU un IMC<20 Kg/m<sup>2</sup>,

ET

- Au moins trois des critères suivants :
  - o Une perte de masse musculaire,
  - o Une asthénie,
  - o Une perte de masse graisseuse,
  - o Une perturbation des paramètres biologiques :

- Une albuminémie < 32 g/L,
- Une augmentation des paramètres inflammatoires :
  - Interleukine-6 > 4pg/mL,
  - CRP > 5 mg/L.

## C. Epidémiologie

La perte de poids est fréquente chez les patients atteints d'une pathologie cancéreuse. En effet, selon le type de cancer, entre 40 et 80% des patients sont dénutris voire cachectiques (13).

L'étude princeps, menée en 1980 par Dewys et al., traitant le sujet de l'amaigrissement en cancérologie retrouvait une perte de poids de plus de 10% chez 15% des patients. Pour les cancers pulmonaires, il existe une perte de poids moyenne de 14% pour les cancers bronchiques non à petites cellules, et de 15% pour les cancers bronchiques à petites cellules (14).

Une étude prospective épidémiologique multicentrique française de 2010, dans laquelle participaient 17 centres, a inclus 1545 patients tous cancers confondus. 30,9% des patients présentaient une dénutrition et 12,2% présentaient une dénutrition sévère (en se basant sur les définitions de l'HAS dans la population de moins de 70 ans). En ce qui concerne le cancer pulmonaire, sur les 90 patients inclus dans cette étude (tous types histologiques confondus) 40,2% étaient dénutris et 18,3% dénutris sévères (15)

Il y a plus de 10 ans, Ross et al. et Jeremic et al. ont étudié la survenue d'une perte de poids supérieure à 5% du poids habituel chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire à un stade évolué, avant toute prise en charge par chimiothérapie. Plus de 45% des cancers pulmonaires non à petites cellules de stade IV étaient dénutris. Selon le type histologique, la perte de poids (quelle que soit son importance) était présente chez 59% des patients porteurs d'un cancer pulmonaires à petites cellules, 58% chez les non à petites cellules (16,17).

### III. Physiopathologie de la dénutrition

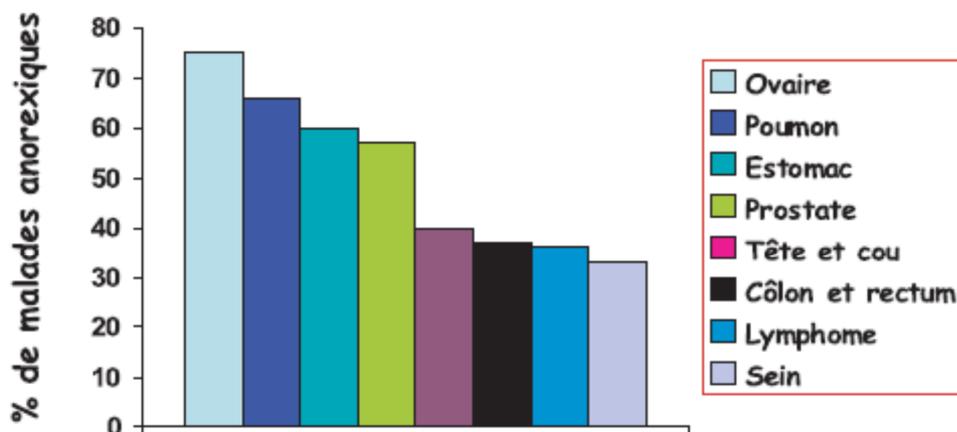
Dans le cancer, la cachexie est liée à une inadéquation entre les apports et les dépenses énergétiques. Cette balance énergétique défavorable est la conséquence de trois facteurs parfois intriqués : les facteurs digestifs, les facteurs humoraux et les facteurs tumoraux. Ces différents facteurs amènent à une diminution des apports énergétiques et / ou à une augmentation du métabolisme de base via la consommation énergétique de la tumeur (facteurs tumoraux qui sont synthétisés ou modifiés par la tumeur) ou encore les perturbations métaboliques (facteurs humoraux qui ne sont pas spécifiques de la tumeur mais dont la réponse est modulée par celle-ci) (11,12,14).

#### A. Les facteurs digestifs

La diminution des apports est la conséquence de la diminution des ingesta. L'anorexie semble avoir la part la plus importante dans le phénomène. Elle peut être centrale ou liée à des facteurs digestifs ou sensoriels (11–13,21). 30 à 75% des patients cancéreux sont anorexiques. Avec près de 70% de patients atteints, le cancer pulmonaire est le 2ème cancer le plus pourvoyeur d'anorexie (Figure 4) (13).

**Figure 4 : Fréquence de l'anorexie au cours des différents types de cancer**

**(13)**



Tchekmedyan et al. Oncology 1992

L'anorexie liée à des facteurs digestifs repose sur des phénomènes mécaniques (dysphagies, constipations liées à des tumeurs digestives, ORL), sensoriels (dysgueusie, nausées/vomissements), algiques ou résulte de pathologies locales sous-jacentes (mycoses, malabsorptions). Ces facteurs peuvent être liés au cancer en lui-même mais également aux traitements cytotoxiques (11,13).

L'anorexie centrale s'explique par les perturbations générées par les facteurs humoraux et tumoraux.

## **B. Les facteurs humoraux**

Les facteurs humoraux (11,21) sont des molécules présentes chez tous les individus mais dont la réponse biologique est modulée par la présence de la tumeur cancéreuse.

Parmi les molécules incriminées, on retrouve (Tableau 3, Figure 5) :

- Des interleukines sécrétées par la tumeur notamment, le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ), Interleukine 1 (IL-1), Interleukine 6 (IL-6), Interféron  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ),
- Des neuropeptides (Neuropeptide Y, Sérotonine, Melanocortine),
- Des hormones (Insuline, Glucagon, Leptine).

### **1. Les interleukines**

Le TNF- $\alpha$  est l'un des premiers marqueurs endogènes découvert dans le syndrome anorexie-cachexie lié au cancer. Il est sécrété par de nombreuses cellules immunitaires mais également par de nombreuses tumeurs.

Dans un modèle expérimental animal, l'administration de TNF- $\alpha$  provoque à long terme une anorexie, une perte de poids, une perte de masse musculaire et grasse. Le TNF- $\alpha$  active les protéines de dégradation du système protéasome-ubiquitine grâce à la chaîne de transcription (MyoD, NF- $\kappa$ B) et réduit l'absorption de glucose et d'acides aminés par les muscles.

Les cytokines impliquées dans le syndrome de cachexie-anorexie lié au cancer réduisent la lipogénèse, les lipides absorbés, les triglycérides circulant et activent la lipolyse en inhibant les lipoprotéines-lipases.

## 2. Les neuropeptides

Il existe également une augmentation de l'IL-1 ayant pour conséquence une augmentation de la mélanocortine et de la sérotonine et une réduction en neuropeptide Y, responsables d'une anorexie.

## 3. Les hormones

Les IL-1 et 6 réduisent la synthèse d'insuline. Ce phénomène est parfois associé à l'augmentation de la synthèse de glucagon, de cortisol et de catécholamines chez les patients cancéreux. Ces différents facteurs favorisent le catabolisme protéique.

La leptine est une hormone synthétisée par le tissu adipeux. Chez le patient sain, en cas d'amaigrissement, sa synthèse diminue. Un taux sérique bas de leptine stimule alors l'appétit au niveau du système nerveux central (hypothalamus). En cas de cachexie, cette réponse orexigène est absente. En effet, la TNF- $\alpha$  et IL-1 sont suspectées d'interférer sur ce circuit. Ces interactions en plus de celles liées aux neuropeptides et hormones citées précédemment induisent un changement de l'activité des canaux ioniques des neurones hypothalamiques

## C. Les facteurs tumoraux

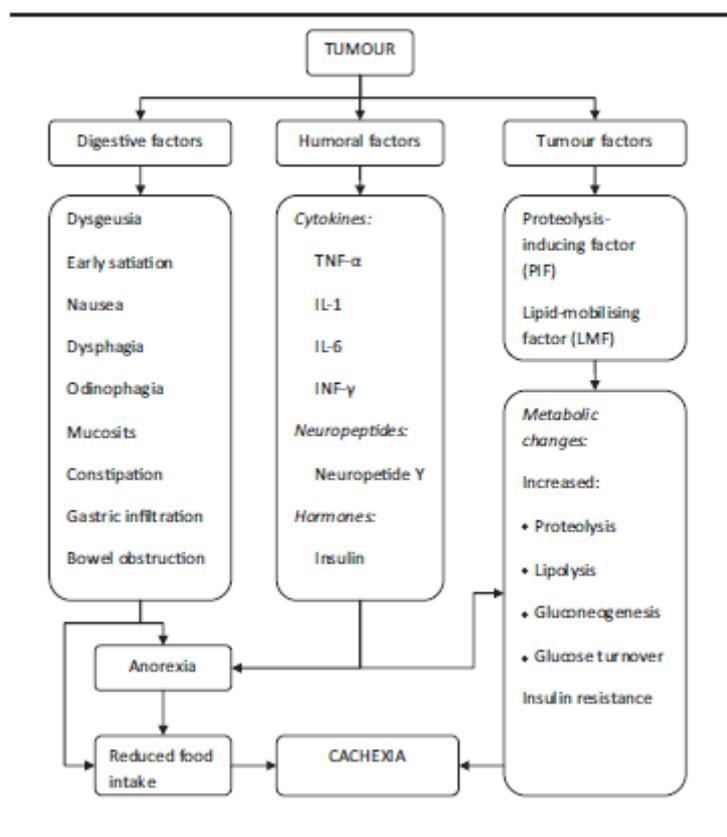
Les facteurs tumoraux (11,21) sont de deux types et spécifiques d'une synthèse tumorale :

- Le Proteolysis-inducing factor (PIF) : glycoprotéine sulfatée qui active le système protéasome-ubiquitine et augmente la protéolyse,
- Le Lipid Mobilisation Factor (LMF) : protéine similaire à la protéine physiologique zinc  $\alpha$ 2-glycoprotéine dont la fonction est d'activer le processus de lipolyse.

Ces différents facteurs ont pour conséquences une intolérance au glucose, une augmentation de la néoglucogénèse hépatique, une diminution de l'absorption du glucose par les muscles, une hyperlipidémie, une augmentation de la lipolyse, une insulino-résistance, une augmentation des catécholamines, du cortisol et du glucagon et enfin une augmentation des facteurs inflammatoires.

**Tableau 3 : Principaux mécanismes de l'anorexie et de la cachexie (21)**

Syndrome	Médiateurs	Mécanisme
Anorexie	IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , sérotonine	Inadéquation entre neuropeptide Y (orexigène) et melanocortine (anorexigène) au niveau de l'hypothalamus
Cachexie	LMF/ZAG, PIF, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6 IL-6	Activation de la lipolyse, du catabolisme inhibition de synthèse protéique, lipoprotéine lipase Synthèse protéines de l'inflammation

**Figure 5 : Physiopathologie du syndrome de cachexie lié au cancer (11)**

## IV. Conséquences de la dénutrition

De nombreuses études commencent à mettre en évidence un lien entre la dénutrition lors d'une pathologie néoplasique et la survenue de complications en termes d'augmentation de la morbidité, de la mortalité, la diminution de la qualité de

vie ou la baisse de la tolérance aux traitements cytotoxiques. Cependant, ces études s'observent principalement dans les cancers digestifs ou ORL. Une seule étude aborde cette question dans le cancer bronchique (22).

## A. Conséquences fonctionnelles

La dénutrition a un impact négatif sur le statut fonctionnel et la qualité de vie (8,11,15). Pour se faire, on utilise des scores afin d'apprécier l'état général du patient. Le Performance Status est le score défini par l'OMS.

Il s'échelonne de PS 0 à PS 4 de la façon suivante (23):

0 Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.

1 Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.

2 Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.

3 Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.

4 Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

L'altération du Performance Status (PS) est associée généralement à une perte de poids importante.

Il existe un lien entre dénutrition et atteinte de la qualité de vie. On le retrouve quel que soit l'outil d'évaluation utilisé dans les domaines physique, fonctionnel, cognitif, émotionnel et social (8).

L'augmentation du temps d'hospitalisation liée à la dénutrition peut entraîner un trouble de l'image corporelle qui peut être considéré comme une baisse de la qualité de vie.

## **B. Conséquences en économie de la santé**

Une enquête inter-CLAN (Comité de Liaison en Alimentation et Nutrition) des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) de 2007 a montré une augmentation des durées d'hospitalisations chez les patients dénutris.

La dénutrition entraîne des complications (infectieuses, cutanées, etc.) qui entraînent une augmentation des coûts de traitement ainsi qu'une durée d'hospitalisation accrue (8).

## **C. Conséquences en termes de pronostic**

### **1. Impact sur la morbidité**

Il est important de préciser que la morbidité a surtout été étudiée dans le cadre des interventions chirurgicales (8). La dénutrition sévère s'accompagne alors d'une morbidité locale et infectieuse supérieure et d'une mortalité accrue. En effet, dans le cadre de cancers digestifs, des études ont confirmé qu'au-delà de 10% de perte de poids en six mois, le risque de complications majeures augmente de façon linéaire avec la perte de poids.

### **2. Impact de la dénutrition sur l'immunité**

Un déficit immunitaire réversible est observé chez les patients dénutris (8). Celui-ci concerne les immunités cellulaire et humorale avec pour conséquences des infections plus longues et plus fréquentes (8).

De plus, dans ces tableaux de dénutrition, il existe des carences en micronutriments responsables du déficit des immunités spécifiques et non spécifiques. Il existe également un déficit protéique qui rend impossible la prolifération des lymphocytes B et T en présence d'Antigènes bactériens et diminue par la même occasion la synthèse d'anticorps. De plus, les macrophages sécrètent moins d'interleukines (8).

Chez ces patients, l'immunité du tube digestif est également altérée, ce qui favorise pour les mêmes raisons les translocations bactériennes. Les autres conséquences de ces mécanismes sont une fréquence accrue d'infections nosocomiales et une vaccination inefficace (8).

### 3. Impact sur le métabolisme et les toxicités des traitements

La relation entre la dénutrition et la toxicité de la chimiothérapie commence à être étudiée. Il est important d'essayer de connaître les facteurs favorisant la survenue d'une toxicité élevée car elle entraîne des reports de cures, des diminutions de doses voire un arrêt prématuré des thérapeutiques, ce qui peut représenter une « perte de chance » pour le patient qui ne pourra recevoir la totalité du traitement (22).

Avec les traitements cytotoxiques, la fenêtre thérapeutique est restreinte. La toxicité et l'efficacité des principaux cytotoxiques sont avant tout liées à leur concentration et à l'exposition plutôt qu'à la dose administrée. Les molécules utilisées dans les chimiothérapies sont fortement liées aux protéines plasmatiques (8).

La dénutrition a donc plusieurs conséquences. Tout d'abord, la concentration en protéines plasmatiques est réduite. En résulte une augmentation de la forme libre circulant de l'agent cytotoxique avec une efficacité variable et, surtout, une toxicité augmentée. Ensuite, la dénutrition modifie le métabolisme hépatique (par la voie du cytochrome P450) ainsi que les éliminations biliaire et rénale des médicaments (8).

Ces constatations ont été faites grâce à des modèles animaux mais peu de données ont été analysées chez l'homme.

Dans le cadre du cancer bronchique, Ross et al ont mené la seule étude sur le sujet. Dans cet article, le but était de mettre en évidence un lien entre dénutrition, la survenue d'une anémie (au cours des trois premières cures de chimiothérapies) et une diminution de dose. La relation entre le statut nutritionnel et les modifications de doses de chimiothérapie n'a été mise en évidence que pour les CPNC : 9% des patients dénutris ont un report d'administration des produits contre 4% de report chez les patients avec un statut nutritionnel normal,  $p=0,04$  (16).

### 4. Impact sur la mortalité

La dénutrition est associée à une survie moindre (étude Dewys et al.). Quel que soit le type de tumeur, une perte de poids dans les 6 mois précédents la chimiothérapie est associée à un moins bon pronostic.

L'étude de Ross et al. confirme que la survie et la survie sans progression sont significativement plus courtes chez les patients dénutris. En effet, les patients atteints de cancers pulmonaires non à petites cellules (aux stades III et IV) ont une survie sans progression de 4 mois lorsqu'ils sont dénutris contre 6 mois lorsqu'ils ne le sont pas ( $p = 0,01$ ) et une survie globale de 6 mois contre 9 ( $p < 0,001$ ) (16).

## **V. Suivi nutritionnel et prise en charge nutritionnelle**

### **A. Suivi**

La Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) a émis en Novembre 2012 les recommandations professionnelles suivantes (10) :

Lors du dispositif d'annonce de la maladie, il faut intégrer l'évaluation nutritionnelle et établir le suivi selon les critères de surveillance suivants :

- le poids / la perte de poids doit être recueilli à chaque consultation, il faut en reporter l'évolution dans le dossier médical,
- l'IMC,
- l'évaluation des ingesta (via une échelle analogique ou une consultation diététique),
- le dosage de l'albumine couplée à la CRP,
- Score multidimensionnel (en cas de recours à ce type de score, il est recommandé d'utiliser le PG-SGA ou le MNA chez les patients de plus de 70 ans).

#### **1. Perte de poids**

Pour les patients éligibles à un traitement chirurgical, le seuil pronostic de perte de poids est fixé à 10% du poids habituel. Au-delà, le risque de complications post-chirurgicales est accru.

En revanche, en oncologie médicale, le seuil de perte de poids utilisé est fixé à 5%. Au-delà, la qualité de vie et la survie seront altérées (10).

## 2. Indice de Masse Corporelle

L'IMC correspond au rapport entre le poids et la taille au carré, il s'exprime en kg/m<sup>2</sup>.

Il est important de préciser qu'il s'agit d'un critère statique d'évaluation nutritionnelle. Du fait de son manque de sensibilité et de spécificité, ce rapport ne doit pas être utilisé seul (10). Les valeurs cibles sont les mêmes que pour la population hospitalisée.

## 3. Evaluation des ingesta

La diminution des ingesta est la conséquence de deux facteurs : l'anorexie d'une part et d'autre part la survenue de troubles sensoriels ou physiques (dysgueusie, dysphagie, etc.). C'est un facteur majeur de dénutrition (10).

## 4. Suivi biologique

Le suivi clinique s'accompagne de critères biologiques parmi lesquels :

- L'albumine (10) :

Lors du traitement médical, le seuil d'albuminémie en tant que facteur pronostic est fixé à 35g/L.

Ce marqueur biologique est non spécifique de la dénutrition. C'est tout de même un critère indépendant d'évaluation du risque de morbi-mortalité.

L'albuminémie est influencée par l'existence d'un syndrome inflammatoire. Celui-ci est un facteur aggravant la dénutrition.

- La CRP (10) :

C'est un facteur de morbidité. Il est recommandé de l'associer au dosage de l'albumine.

La CRP est une donnée importante de la prise en charge nutritionnelle du fait de l'évolution défavorable en cas d'augmentation.

## 5. Scores multidimensionnels

Les principaux scores utilisés en oncologie, dans le cadre du dépistage d'évaluation du statut nutritionnel sont :

- MNA :

Le MNA (10) est uniquement indiqué pour les patients de plus de 70 ans :

Un MNA < 17 est synonyme de mauvais état nutritionnel.

Il se divise également en 2 parties :

- Un score de dépistage (histoire de l'évolution du poids, des ingesta, des pathologies associées sur les 3 derniers mois),
- Un score d'évaluation globale (évaluation des ingesta, hydratation, contexte social, état cutané, quelques données cliniques).

(Cf. Annexe 1)

- PG-SGA :

Le recueil de données utilisées pour l'évaluation nutritionnelle se divise en 2 parties :

- Tout d'abord, le patient remplit la partie concernant l'évolution de la perte de poids, les ingesta, les symptômes digestifs sur le mois qui vient de s'écouler,
- Puis, les données du professionnel de santé.

(Cf. Annexe 2)

- Nutritional Risk Index (NRI) (10) :

Cet index a été utilisé dans une étude randomisée en nutrition parentérale péri-opératoire. Il permet de stratifier une population en 4 groupes selon la formule :

$$\text{NRI} = 15,9 * \text{albumine g/L} + 0,417 * (\text{poids habituel} - \text{poids actuel})/\text{poids habituel}$$

- 100 : patients non dénutris,
- 97,5 – 100 : patients avec dénutrition légère,
- 83,5 – 97,5 : patients avec dénutrition modérée,
- Inférieur à 83,5 : patients avec dénutrition sévère.

## B. Prise en charge nutritionnelle

### 1. Besoins énergétiques

Les besoins nutritionnels se définissent comme la quantité de nutriments nécessaires pour maintenir un état nutritionnel stable ou réaliser une fonction biologique (24).

Chez la personne saine, il existe un équilibre entre besoins et dépenses énergétiques. Ces besoins sont donc parfaitement connus.

En revanche, au sein de la population atteinte de cancer, il existe une telle variabilité (localisation de la tumeur primitive, types histologiques ou encore différences de stades évolutifs) que ces données sont plus compliquées à extraire. Il demeure toujours beaucoup d'inconnues notamment la valeur des besoins énergétiques en fonction du statut nutritionnel et/ou en fonction du statut pondéral du patient. En effet, un patient obèse dénutri est différent d'un patient obèse à statut nutritionnel normal (24).

#### a) Chez le sujet sain

Les besoins énergétiques chez l'adulte non malade sont classiquement divisés en deux entités bien distinctes : les besoins de repos et les besoins liés à l'activité physique (évidemment très variable d'un sujet à l'autre).

Les besoins de repos correspondent à la quantité de substrats nécessaires permettant l'entretien de base de l'organisme à savoir le métabolisme de base et les besoins liés à la thermorégulation (24).

Ces besoins de repos correspondent aux dépenses énergétiques de repos (DER) qui dépendent de l'âge, du sexe, de la taille, de la composition corporelle (masse musculaire et graisseuse) et également des taux sériques de l'insuline et des catécholamines (24).

Les DER chez le sujet sain non obèse peuvent être estimées par certaines formules dont la plus utilisée est celle d'Harris-Benedict :

- Femmes :  $MR = 2,741 + (0,0402 \times P) + (0,711 \times T) - (0,0197 \times A)$ ,
- Hommes :  $MR = 0,276 + (0,0573 \times P) + (2,073 \times T) - (0,0285 \times A)$

(MR = métabolisme de repos en mJoules/jour, P = poids en kg, T = taille en m, A = âge en années).

## **b) Chez le patient atteint de cancer**

Dans un contexte néoplasique, il existe une augmentation des DER. Cette augmentation est la conséquence de modifications métaboliques comme l'existence d'un catabolisme protéique musculaire ou d'un syndrome inflammatoire. Ce catabolisme protéique entraîne une fonte musculaire ayant pour conséquence la diminution des DER. L'approximation de ces DER s'avère donc plus compliquée.

En effet, les DER sont variables non seulement en fonction des paramètres déjà cités, mais aussi en fonction du type de cancer, de son stade évolutif, du traitement anticancéreux et de la réaction inflammatoire associée (24).

La SFNEP a établi ses recommandations grâce à une revue de littérature. Pour se faire, la SFNEP s'est d'abord basée sur les articles abordant le sujet sous l'angle de l'estimation des besoins énergétiques par calorimétrie indirecte puis l'estimation des besoins énergétiques en tenant compte des réponses cliniques observées (24).

### ***i. Estimation des besoins énergétiques par calorimétrie indirecte.***

Les problèmes liés à ces estimations sont de deux ordres :

En premier lieu, la majorité des articles sont anciens et portent sur de faibles effectifs.

Ensuite, cette technique permet de donner une mesure des DER. La logique voudrait qu'il faille équilibrer les DER mais aucune preuve scientifique ne montre que l'apport équivalent au DER ne sera métabolisé de façon optimale (24).

Afin de ne pas majorer le déficit de la balance énergétique, les apports doivent donc être supérieurs ou égaux à la DER (24).

Une étude, publiée en 2010 par Cao et al, incluant un grand nombre de patients (714 cancers et 642 témoins), fait la synthèse des données retrouvées dans de précédentes études et fournit quelques éléments supplémentaires (25). En prenant comme référence les équations de Harris-Benedict, elle retrouve une différence significative entre la répartition des métabolismes du groupe des patients suivis pour

un cancer versus groupe témoin en montrant que les patients atteints de cancer avaient une répartition plus en faveur des patients hypermétaboliques. Comme pour les études précédentes, aucune différence significative n'est retrouvée entre les DER du groupe des patients atteints d'un cancer et le groupe témoins. En revanche, une différence significative est retrouvée quand les DER sont rapportées à la masse musculaire (DER/FFM) et/ou en fonction du stade du cancer (DER/FFM augmente dans le même sens que le stade d'évolution de la pathologie cancéreuse). Dans cette étude, les patients sont uniquement suivis pour cancers digestifs (580 patients répartis en cancers gastriques, pancréatiques, colo-rectaux, et œsophagiens) et des cancers non à petites cellules du poumon (134 patients).

Ces DER ont une variabilité importante, 13 à 36 kcal/kg par jour (soit une moyenne de 23 kcal/kg/j) en fonction de différents paramètres que sont la masse musculaire, le statut nutritionnel initial, le type histologique, le traitement instauré et la réponse à ce traitement. Dans cette étude, il est constaté que la moyenne des DER ne dépasse jamais 25 kcal/kg/jour.

Le statut nutritionnel est également un facteur important. Les patients dénutris ont une DER supérieure aux patients non dénutris. Les patients dénutris à statut pondéral normal ont eux-mêmes une DER supérieure aux patients obèses dénutris. Les résultats, aussi significatifs soient-ils, n'ont que peu de traduction clinique. En effet, les DER sont rarement supérieures à 25kcal/kg/j. Il faudrait majorer les besoins à 27 kcal/kg/jour pour les patients dénutris et les minorer à 23 kcal/kg/jour en cas de surcharge pondérale. Ceci est à pondérer par de nouvelles études en raison de l'émergence de concept d'obèse sarcopénique (24).

## ***ii. Estimation des besoins énergétiques en fonction des données cliniques***

Une autre manière d'estimer les besoins énergétiques chez les patients cancéreux est d'étudier selon les apports réellement reçus et les conséquences sur le statut nutritionnel et notamment sur les variations du poids. Dans certains articles (24), l'apport calorique donné n'est pas rapporté au poids du patient. Dans ces situations, les auteurs ont divisé la valeur moyenne de l'apport calorique quotidien par la valeur moyenne du poids. Bien que ce calcul ne soit pas très rigoureux sur le plan méthodologique, il a permis de comparer les données des différentes études entre elles (24).

Les données obtenues au décours de cette revue de littérature ont permis de conclure que (24) :

- des apports supérieurs à 28 kcal/kg par jour stabilisent le poids ou entraînent une prise pondérale chez le patient cancéreux,
- des apports inférieurs à 27,5 kcal/kg par jour peuvent amener à une stabilisation pondérale mais uniquement si le patient est atteint d'un cancer peu inflammatoire (sein par exemple) ou si le patient est en phase palliative terminale. En dehors de ces situations, des apports inférieurs à 27,5 kcal/kg/jour entraîneront un amaigrissement,
- les apports sont à augmenter en cas de tumeurs s'accompagnant d'un syndrome inflammatoire et/ou d'une tumeur de la tête et du cou.

### ***iii. Estimation des besoins protéiques***

Dans ces recommandations, la SFNEP s'est intéressée à l'estimation des besoins protéiques. Du fait de la diversité des populations en fonction des types histologiques ou encore des profils alimentaires, les résultats sont difficiles à interpréter.

En 2007, l'OMS a fixé dans un rapport les besoins protéiques d'un sujet sain à 0,66 g/kg/jour (105 mg N/kg par jour). Cette valeur est indépendante du sexe, de l'âge ou du niveau d'activité physique. Cependant, les besoins énergétiques varient en fonction de ces paramètres.

Chez le patient atteint de cancer, les besoins sont plus difficiles à définir.

Dans une population de 151 patients atteints de cancer (sans type histologique précis), un amaigrissement au cours des six derniers mois était constant quelque-soit le type d'alimentation. Le groupe ayant l'amaigrissement le plus faible ( $10,8 \pm 11,8$  %) avait les apports énergétiques les plus conséquents ( $27,1 \pm 10,1$  kcal/kg par jour et  $1,1 \pm 0,4$  g protéines/kg/jour).

Shang et al. présentent des résultats différents. En effet, ils comparaient un groupe de patients bénéficiant d'une nutrition parentérale (NP) et un groupe de patients avec des apports oraux. Dans ce deuxième groupe, et ce malgré des apports de 33 kcal/kg/jour dont 1,5 g protéines/kg/jour, le maintien du poids et de la

masse musculaire n'a pas été possible. Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par un syndrome inflammatoire non pris en compte dans ces différentes études (24).

Malgré tout, la SFNEP rapporte que des apports inférieurs à 1,2 g de protéines/kg/j entraînent une perte de poids et des apports supérieurs permettent une stabilisation voire une prise de poids (24).

## 2. Recommandations

La position des sociétés savantes quant aux apports nutritionnels diffèrent :

- l'ASPEN ne donne aucune recommandation,
- l'ESPEN (avis d'experts) qui fixe des bornes (26) :
  - o pour la nutrition parentérale entre 20 et 25 kcal/kg/jour pour le patient alité et de 25 à 30 kcal/kg par jour pour le patient en ambulatoire,
  - o pour la nutrition entérale entre 20 et 25 kcal/kg/jour pour le patient alité et de 25 à 35 kcal/kg par jour pour le patient en ambulatoire.
- la SFNEP (24) recommande d'atteindre au minimum (Grade C) :
  - o 25 à 30 kcal/kg/jour en péri-opératoire,
  - o 30 à 35 kcal/kg/jour en oncologie médicale,Et
  - o de 1,2 à 1,5 g de protéines/kg/jour (1 g d'azote = 6,25 g de protéines).

## 3. Traitements

### a) Prise en charge conventionnelle

La prise en charge nutritionnelle conventionnelle n'a pas montré son efficacité sur l'amélioration des paramètres tels que la qualité de vie, la survie sans progression ou encore la diminution des toxicités liées aux chimiothérapies.

#### *i. Les compléments nutritionnels oraux*

Les prescriptions des compléments nutritionnels oraux sont fréquentes mais les preuves de leur efficacité manquent. Une étude prospective randomisée publiée en 2011, incluant 358 patients (277 atteints de cancers gastro-intestinaux et 81 de

cancers non à petites cellules et mésothéliomes), ne rapporte aucun bénéfice sur les paramètres nutritionnels ou sur la qualité de vie. Toutefois, un amaigrissement couplé à une diminution des ingesta demeure une indication aux compléments nutritionnels oraux afin d'augmenter les apports caloriques par voie orale (22,27).

### **ii. La nutrition entérale**

La nutrition entérale est peu utilisée pour traiter la dénutrition dans le cadre des cancers pulmonaires. Aucune étude récente n'a été publiée sur ce sujet (22). Une étude publiée en 1987 comparant un groupe ayant une assistance nutritionnelle (nutrition entérale et/ou parentérale en cas de nutrition entérale impossible) à un groupe n'ayant pas cette prise en charge nutritionnelle, ne montre aucune différence significative sur la perte de poids, la survie ou la toxicité aux chimiothérapies.

### **iii. La nutrition parentérale**

Il n'existe aucune étude sur la prise en charge nutritionnelle par nutrition parentérale au cours des thérapeutiques anti-néoplasiques. Une seule étude dans le cadre des cancers digestifs existe et ne peut permettre de recommander ce type de prise en charge nutritionnelle en raison d'un trop grand nombre de biais (22).

## **b) L'approche multimodale**

L'approche nutritionnelle conventionnelle n'étant pas satisfaisante, d'autres modalités de prise en charge thérapeutique de la cachexie émergent en tentant d'agir sur la composante inflammatoire.

### **i. Les Acides gras $\Omega 3$ (AG3)**

Les AG3 peuvent avoir un intérêt sur la modulation de l'inflammation ou de la protéolyse (11,22).

Il existe peu d'études à ce sujet. Van Der Meij et al. dans une étude en double aveugle, randomisée sur deux populations de patients atteints de CPNC, l'une recevant d'une supplémentation en AG3 et l'autre un placebo, ont montré de façon significative une stabilisation du poids et un maintien de la masse musculaire après 3 semaines. Deux autres études de Murphy et al., s'intéressant également à des patients atteints de cancers pulmonaires, ont mis en évidence un maintien de la masse musculaire pour 69 % des patients supplémentés contre 29 % pour les patients non supplémentés en AG3. La deuxième étude de cette même équipe a montré de façon significative ( $p = 0,008$ ) qu'une prise d'AG3 avait une action anti-

tumorale (avec taux de réponse de 60,0 % chez les patients supplémentés en AG3 contre 25,8 %) (22) .

## ***ii. L'activité physique***

L'activité physique chez les patients porteurs de néoplasies pulmonaires a démontré une amélioration de la qualité de vie, des capacités physiques et le maintien du poids. Cela a été mis en évidence sur un modèle animal (11,12,22).

Granger et al., dans une revue de littérature publiée en 2011, ont démontré que l'activité physique était possible, non nocive et qu'elle pouvait entraîner une amélioration de la qualité de vie (22). Payne et al. se sont intéressés à l'impact de la dénutrition et de l'exercice physique dans les cancers pulmonaires non à petites cellules chez les patients non opérables. Cette étude conclue de façon similaire, en précisant que leur étude est insuffisante du fait de ses multiples biais (28).

## **MATERIELS ET METHODES**

### **I. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV. Nous avons comparé les populations non dénutrie et dénutrie (avec pour cut off une perte de poids de 5% et plus) notamment en se basant sur la survenue de toxicités induites par la chimiothérapie, la survenue de report de cure, la survie sans progression et la survie globale.

Les objectifs secondaires étaient l'étude des caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques associées à la dénutrition, et l'étude de paramètres alternatifs de la dénutrition, en plus de l'amaigrissement.

### **II. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique de l'hôpital Calmette en collaboration avec l'Equipe Mobile de Nutrition du CHRU de Lille.

### **III. Patients**

Cette étude concerne les patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules diagnostiqué entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2011 et le 31 Décembre 2012 dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHRU de Lille.

#### **A. Critères d'inclusion**

Tous les patients suivis par les médecins du service en consultation, en hospitalisation conventionnelle ou en hospitalisation à l'Unité Gernez Rieux (secteur

d'hospitalisation de jour et de semaine) pour un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV, c'est-à-dire à un stade métastatique.

## **B. Critères d'exclusion**

Ont été exclus de l'étude les patients :

- Atteints de cancers bronchiques non à petites cellules de stade I, II et III
- suivis pour des cancers d'autres types histologiques que les cancers bronchiques non à petites cellules (à savoir les mésothéliomes, cancers bronchiques à petites cellules)
- suivis dans un autre Centre Hospitalier après le diagnostic,
- ayant débuté une chimiothérapie dans un autre établissement,
- n'ayant aucune donnée nutritionnelle (poids de forme, poids à la date du diagnostic et taille) dans les différentes sources consultées,
- traités par une chimiothérapie orale en première intention

## **IV. Méthodes**

### **A. Recueil de données**

Le recueil de données a été réalisé entre le 21 octobre et le 31 décembre 2013.

La liste des patients suivis pour un cancer bronchique a été établie à partir de la base de données du service.

A partir de cette liste, chaque dossier patient a été vérifié à l'aide du logiciel SILLAGE afin de rechercher les critères d'inclusion/exclusion précédemment cités.

Chaque dossier des patients inclus a fait l'objet d'une seconde analyse afin de rechercher les paramètres nécessaires à la définition du statut nutritionnel à savoir le poids de forme, la taille et le poids le jour du diagnostic ou le jour de la première cure de chimiothérapie si elle a eu lieu.

Pour cette analyse plusieurs moyens ont été utilisés :

- Les données du fichier de l'Equipe Mobile de Nutrition du CHRU de Lille,
- Si les patients ne figuraient pas dans la base de données précédente, la recherche a été effectuée dans le logiciel SILLAGE grâce aux courriers de consultations, comptes rendus de chimiothérapie,
- sur logiciel CHIMIO (prescription de chimiothérapie),

- en dernier recours dans les dossiers papiers archivés.

Les paramètres recueillis étaient :

- le sexe du patient,
- l'âge du patient lors du diagnostic de cancer bronchique de stade IV (en prenant pour référence la date du prélèvement de la pièce anatomopathologique sur laquelle le type histologique a été déterminé ou à défaut la date de la 1ère consultation ou de la décision thérapeutique),
- les antécédents (pathologies métaboliques) : dyslipidémie, diabète, dysthyroïdie, goutte, pathologies rénales et hépatiques,
- le statut tabagique avec la quantification en paquets-années,
- le performance status (OMS),
- le type histologique (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, NOS (carcinome non à petites cellules), carcinome à grandes cellules, carcinome neuro-endocrine à grandes cellules, carcinome sarcomatoïde, Autres (carcinoides etc.)),
- les mutations (EGFR, KRAS, BRAF, PIK3CA, HER2 et ALK),
- le stade TNM,
- le nombre de métastases et leurs localisations (poumon, plèvre, os, cerveau et axe médullaire, foie, surrénale, ganglion périphérique, autres (nodules sous cutanés etc.)),
- l'intensité maximale (SUV max) lors de la réalisation de la TEP avant le début du traitement,
- les données nutritionnelles cliniques indispensables à l'inclusion de patients citées précédemment à savoir, la taille, le poids habituel et le poids lors du diagnostic. Ces paramètres ont permis de déterminer l'amaigrissement (en %) et l'indice de masse corporelle,
- les données nutritionnelles complémentaires uniquement fournies par le fichier de l'Equipe Mobile de Nutrition à savoir la circonférence brachiale, grip test main droite et gauche,
- les paramètres biologiques nutritionnels (albumine, pré-albumine et CRP) le jour de la première cure de chimiothérapie ou à défaut de traitement curatif, dans les 2 semaines qui ont précédé ou suivi le

- diagnostic de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV au décours d'hospitalisations,
- le nombre de cures de chimiothérapie intra-veineuses reçues dans les 6 mois suivants la première cure de chimiothérapie,
  - le nombre de lignes de chimiothérapies reçues dans les 6 mois suivants la première cure de chimiothérapie,
  - le nom des protocoles de chimiothérapies utilisés à chaque ligne,
  - les toxicités maximales observées (en grade OMS) au cours des 3 premières cures de chimiothérapie : toxicités cliniques, hématologiques et biologiques,
  - les toxicités maximales observées (en grade OMS) au cours des 6 premiers mois de chimiothérapie : toxicités cliniques, hématologiques et biologiques,
  - si une réduction de doses de chimiothérapie avait été nécessaire, le paramètre alors recueilli était le numéro de la première cure ayant nécessité cette réduction de dose : au cours des 3 premières cures et des 6 mois suivants la première cure de chimiothérapie (pour chaque ligne),
  - la survenue et le nombre de report de cure de chimiothérapie de 7 jours ou plus : au cours des 3 premières cures et des 6 premiers mois (pour chaque ligne),
  - la meilleure réponse obtenue lors des décisions thérapeutiques de contrôle des chimiothérapies : réponse complète, partielle, stabilité des lésions et progression (pour chaque ligne),
  - La date d'une progression au cours de la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie si elle existait (en prenant pour référence la date d'annonce au patient ou à défaut de trace écrite précise la date du scanner thoracique),
  - la survenue du décès du patient (en précisant la date) ou à défaut la date de dernière consultation (en sachant que le recueil s'est terminé en Décembre 2013).

## **B. Déclaration**

Lors du recueil de données, une base donnée a été réalisée. L'étude a donc été déclarée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

### **C. Analyses statistiques**

L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS. Le test du Chi-deux a été utilisé pour les analyses bi-variées dans les grands échantillons et le test de Fisher pour l'analyse des petits échantillons ( $n < 5$ ). La survie globale et la survie sans progression ont été étudiées par les courbes de Kaplan-Meier et la significativité par un test Logrank.

Le risque de première espèce (risque  $\alpha$ ) a été fixé à 5%.

# RESULTATS

## I. Caractéristiques des patients

### A. Description de la population globale

Entre le 1er Janvier 2011 et le 31 Décembre 2012, 712 patients ont été suivis par les médecins du service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHR de Lille dans le cadre d'une pathologie thoracique cancéreuse. Parmi eux, 132 ont été inclus dans l'étude (soit 18,54%). Les raisons de non inclusion des patients étaient principalement liées au type histologique, au stade de la tumeur, à une prise en charge en dehors du CHRU de Lille et à l'absence d'information sur les paramètres nutritionnels.

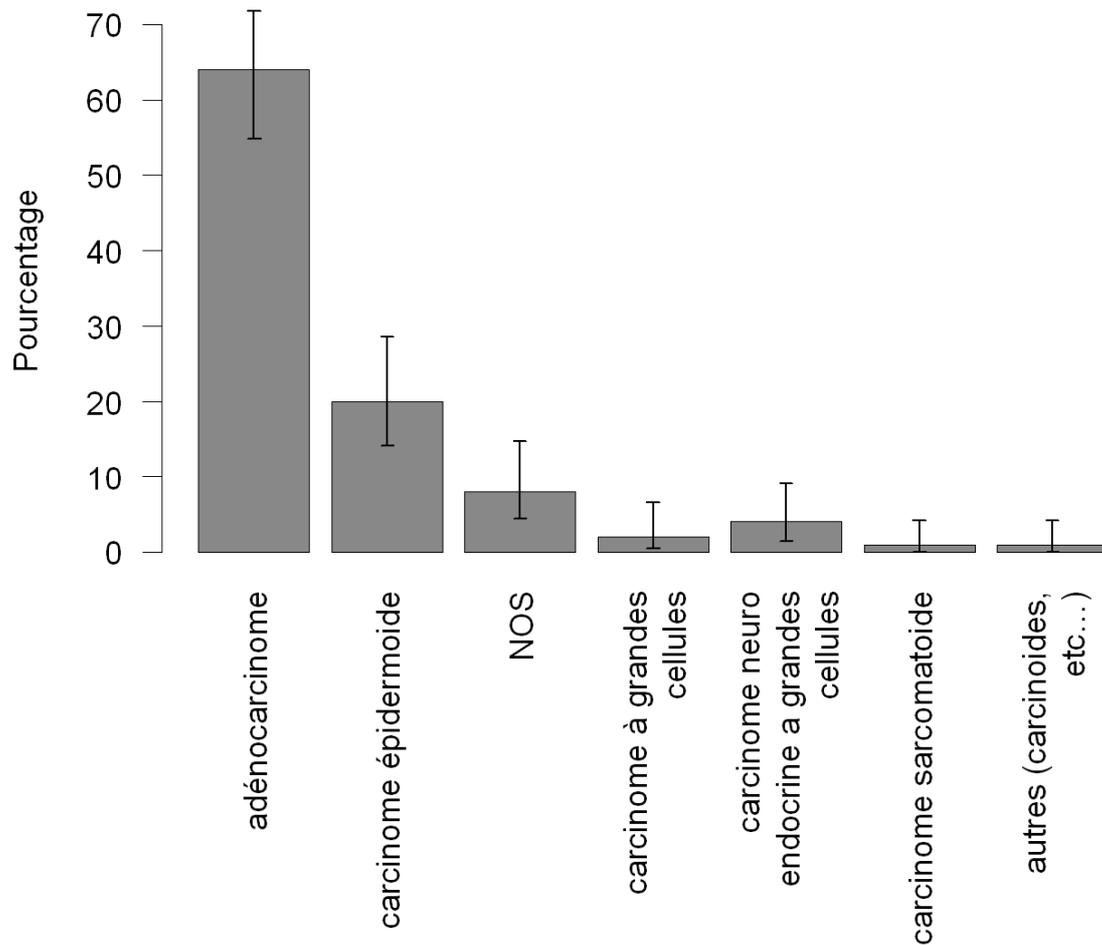
Dans la population globale, on observe que les hommes représentent 80,3% de la population étudiée soit un sex-ratio de 4. Les patients avaient en moyenne 61,44 +/- 9,82 ans, l'âge de la population s'étalant de 36 à 85 ans.

Les fumeurs, anciens fumeurs et non-fumeurs représentent respectivement 53,91%, 42,19% et 3,91% de cette population.

L'état général est globalement conservé avec un Performance Status à 0 et 1 pour 17,97% et 52,34% contre 23,44% et 6,25% avec un Performance Status 2 et 3 respectivement.

L'adénocarcinome pulmonaire est, de loin, le type histologique le plus observé avec 63,64% des cas. Le carcinome épidermoïde arrive en 2ème position avec 20,45% des patients. Les autres types histologiques représentent 15,9% (NOS : 8,33% (n=11) ; carcinomes à grandes cellules : 2,27% (n=3) ; carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules : 3,79% (n=5) ; carcinome sarcomatoïde : 0,76% (n=1) ; carcinome carcinoïde : 0,76% (n=1)).

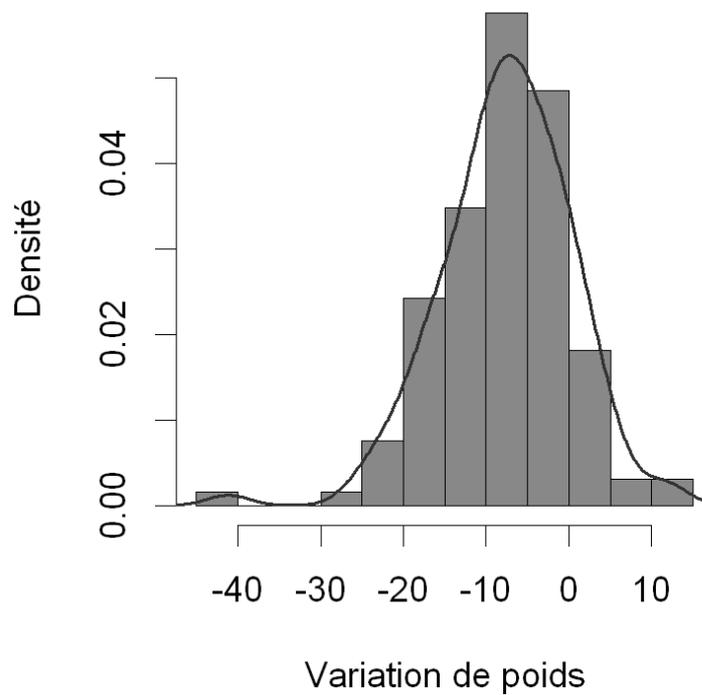
**Figure 6 : Diagramme représentant la fréquence des différents types histologiques dans la population de l'étude**



La perte de poids moyenne est de  $7,58 \pm 7,87$  kg. La variation de poids s'échelonne de -41,1% à +12% du poids habituel (Figure 7). 63,64% des patients ont un amaigrissement de 5% et plus par rapport au poids de forme.

Concernant les paramètres biologiques nutritionnels : l'albuminémie moyenne est de  $33,48 \pm 7,22$  g/L, la pré-albuminémie de  $0,2 \pm 0,11$  mg/L et la CRP de  $59,37 \pm 59,44$  mg/L.

**Figure 7 : Répartition de la variation de poids au sein de la population générale de l'étude**



Le nombre moyen de cures de chimiothérapies reçu est  $3.89 \pm 3.26$ . Un quart de la population n'a reçu aucune cure de chimiothérapie.

Le décès est survenu chez 84,84% des patients ( $n=112$ ).

La médiane de survie globale est de 5 mois et la survie sans progression de 4 mois.

**Tableau 4 : Tableau Descriptif de la population globale de l'étude et en fonction du sexe**

	Population Globale n=132	Femmes n=26 (19,7%)	Hommes n=106 (80,3%)
<b>AGE</b>	61.44 +/- 9.82	59.19 +/- 10.36	61.99 +/- 9.66
<b>ANTECEDENTS</b>			
Diabète	16% (n=21)	8% (n=2)	18% (n=19)
Dyslipidémie	33% (n=44)	27% (n=7)	35% (n=37)
Autres pathologies métaboliques	8% (n=10)	4% (n=1)	8% (n=9)
<b>TABAGISME</b>			
Non-fumeur	3.91% (n=5)	17% (n=4)	1% (n=1)
Tabagisme sévère	42.19% (n=54)	43% (n=10)	42% (n=44)
Tabagisme actif	53.91% (n=69)	39% (n=9)	57% (n=60)
<b>PERFORMANCE STATUS</b>			
PS 0	17.97% (n=23)	16% (n=4)	18% (n=19)
PS 1	52.34% (n=67)	40% (n=10)	55% (n=57)
PS 2	23.44% (n=30)	40% (n=10)	19% (n=20)
PS 3	6.25% (n=8)	4% (n=1)	7% (n=7)
<b>HISTOLOGIE</b>			
Adénocarcinome	63.64% (n=84)	62% (n=16)	64% (n=68)
Carcinome épidermoïde	20.45% (n=27)	23% (n=6)	20% (n=21)
Autres	15.9% (n=21)	16% (n=4)	16% (n=17)
<b>VARIATION DE POIDS</b>	-7.58 +/- 7.87	-9.02 +/- 10.81	-7.22 +/- 6.99
<b>VARIATION DE POIDS 5%</b>	63.64% (n=84)	62% (n=16)	64% (n=68)
<b>ALBUMINE</b>	33.48 +/- 7.22	32.69 +/- 7.37	33.68 +/- 7.2
<b>ALBUMINE &lt; 30 G/L</b>	32.56% (n=42)	38% (n=10)	31% (n=32)
<b>PRÉ-ALBUMINE</b>	0.2 +/- 0.11	0.19 +/- 0.1	0.2 +/- 0.11
<b>PRÉ-ALBUMINE &lt; 0,15 G/L</b>	41.32% (n=50)	42% (n=10)	41% (n=40)
<b>CRP</b>	59.37 +/- 59.44	60.42 +/- 67.35	59.11 +/- 57.69
<b>NOMBRE CURES</b>	3.89 +/- 3.26	4.38 +/- 3.51	3.76 +/- 3.2
0	25% (n=33)	26,9% (n=7)	24,5% (n=26)
1	10,6% (n=14)	7,7% (n=2)	11,3% (n=12)
2	5,3% (n=7)	0% (n=0)	6,6% (n=7)
3	7,6% (n=10)	7,7% (n=2)	7,5% (n=8)
4	6,8% (n=9)	3,85% (n=1)	7,5% (n=8)
5	6,8% (n=9)	3,85% (n=1)	7,5% (n=8)
6	13,6% (n=18)	19,2% (n=5)	12,3% (n=13)
7	4,5% (n=6)	3,85% (n=1)	4,8% (n=5)
8	9,1% (n=12)	15,4% (n=4)	7,5% (n=8)
9	9,1% (n=12)	7,7% (n=2)	9,6% (n=10)
10	1,5% (n=2)	3,85% (n=1)	0,9% (n=1)
<b>MEILLEURE RÉPONSE LIGNE 1</b>			
Réponse complète	1.3% (n=1)	6% (n=1)	0% (n=0)
Réponse partielle	38.96% (n=30)	53% (n=9)	35% (n=21)

Stabilité	16.88% (n=13)	18% (n=3)	17% (n=10)
Progression	42.86% (n=33)	24% (n=4)	48% (n=29)
<b>DÉCÈS</b>	<b>84.84% (n=112)</b>	<b>73% (n=19)</b>	<b>87,7% (n=93)</b>
<b>SURVIE GLOBALE</b>	<b>7,79+/-7.39</b>	<b>10,23+/-69,37</b>	<b>7,19+/-6,73</b>
<b>SURVIE SANS PROGRESSION</b>	<b>4,24+/-3.58</b>	<b>5,58+/-4,55</b>	<b>3,91+/-3,25</b>

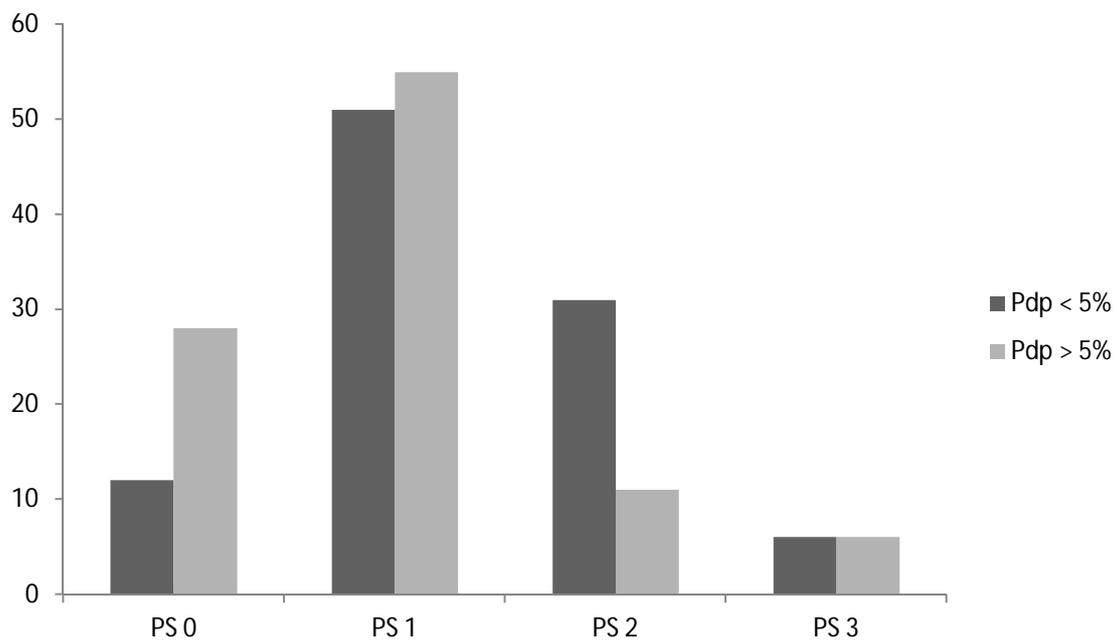
## B. Description des populations dénutrie et non dénutrie

Nous avons retenu dans ce travail, la définition de la dénutrition basée sur une perte de poids de 5% minimum. A partir de ce critère, deux populations sont différenciées. Les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec une variation de poids de moins de 5% sont au nombre de 48 soit 36,36% et donc les 84 patients dont la variation de poids est supérieure ou égale à 5% représentent 63,64% de la population totale.

Les hommes représentent 79% (n=38) de la population non dénutrie et 81% (n=68) de la population dénutrie.

Les Performance Status dans la population dénutrie se répartissent de la façon suivante PS 0 : 12% ; PS 1 : 51% ; PS 2 : 31% et PS 3 : 6% alors que dans la population non dénutrie la répartition est la suivante : PS 0 : 28% ; PS 1 : 55% ; PS 2 : 11% ; PS 3 : 6% (Figure 8).

**Figure 8 : Répartition des Performance Status en fonction du statut nutritionnel**



La SUV max sont respectivement sont de 13,2 +/- 6,53 chez les dénutris versus 12,76 +/- 6,02 chez les non dénutris.

**Tableau 5 : Tableau Descriptif des populations dénutrie et non dénutrie**

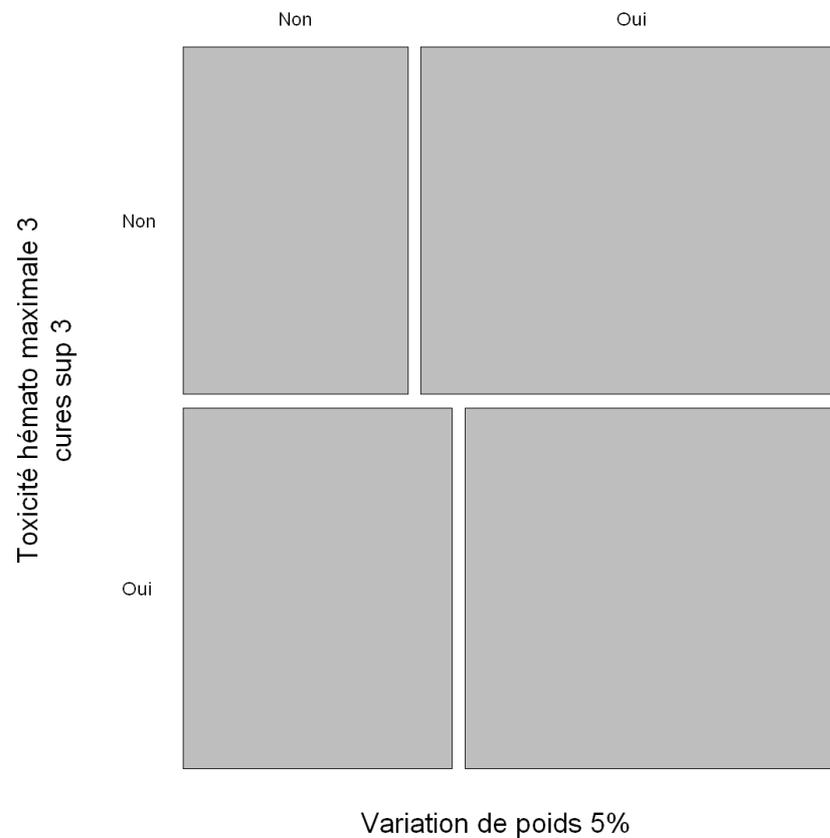
	vdp < 5 % n=48	vdp > 5 % n=84
<b>AGE</b>	59.6 +/- 8.5	62.49 +/- 10.41
<b>SEXE</b>		
Hommes	79% (n=38)	81% (n=68)
<b>ANTECEDENTS</b>		
Diabète	10% (n=5)	19% (n=16)
Dyslipidémie	25% (n=12)	38% (n=32)
Autres pathologies métaboliques	6% (n=3)	8% (n=7)
<b>TABAGISME</b>		
Non-fumeur	6% (n=3)	2% (n=2)
Tabagisme sévère	36% (n=17)	46% (n=37)
Tabagisme actif	57% (n=27)	52% (n=42)
<b>QUANTITÉ TABAC</b>	42.28 +/- 29.42	41.44 +/- 28.88
<b>PERFORMANS STATUS</b>		
PS 0	28% (n=13)	12% (n=10)
PS 1	55% (n=26)	51% (n=41)
PS 2	11% (n=5)	31% (n=25)
PS 3	6% (n=3)	6% (n=5)
<b>HISTOLOGIE</b>		
Adénocarcinome	69% (n=33)	61% (n=51)
Carcinome épidermoïde	15% (n=7)	24% (n=20)
Autres	16% (n=8)	15% (n=13)
<b>MUTATIONS</b>		
Mutation egfr	3% (n=1)	5% (n=2)
Mutation kras	37% (n=11)	47% (n=18)
Mutation braf	0% (n=0)	3% (n=1)
Mutation her	0% (n=0)	0% (n=0)
Mutation alk	14% (n=1)	7% (n=1)
<b>MÉTASTASE</b>		
M1b	85% (n=41)	90% (n=76)
<b>PLUS DE 2 MÉTASTASES</b>	36% (n=17)	38% (n=32)
<b>MÉTASTASES</b>		
Métastases médiastinale	46% (n=22)	45% (n=38)
Métastases osseuses	42% (n=20)	49% (n=41)
Métastases snc	46% (n=22)	46% (n=39)
Métastases foie / carcinose péritonéale	21% (n=10)	15% (n=13)
Métastases rétropéritonéales	23% (n=11)	30% (n=25)
Métastases adénopathies périphériques	11% (n=5)	25% (n=21)
Métastases téguments	6% (n=3)	11% (n=9)
<b>SUVMAX</b>	12.76 +/- 6.02	13.2 +/- 6.53
<b>ALBUMINE</b>	36.26 +/- 5.73	31.94 +/- 7.52
<b>ALBUMINE &lt; 30 G/L</b>	17% (n=8)	41% (n=34)
<b>PRÉ-ALBUMINE</b>	0.23 +/- 0.11	0.18 +/- 0.11
<b>PRÉ-ALBUMINE &lt; 0,15 G/L</b>	30% (n=13)	47% (n=37)
<b>CRP</b>	39.85 +/- 43.29	70.21 +/- 64.48
<b>NOMBRE CURES</b>	4.88 +/- 3.33	3.32 +/- 3.09
<b>NOMBRE LIGNES</b>	1.27 +/- 0.92	1 +/- 0.74
<b>MEILLEURE RÉPONSE LIGNE 1</b>		
Réponse complète	3% (n=1)	0% (n=0)
Réponse partielle	53% (n=18)	28% (n=12)
Stabilité	9% (n=3)	23% (n=10)
Progression	35% (n=12)	49% (n=21)
<b>DÉCÈS</b>	77% (n=34)	90% (n=71)

## II. Impact de la dénutrition sur la toxicité du traitement

Afin d'étudier l'impact de la dénutrition sur la toxicité du traitement, nous avons effectué des analyses bivariées sur différentes variables : toxicité clinique, biologique, hématologique à 3 cures et à 6 mois de traitement par chimiothérapie.

Les analyses bivariées réalisées entre amaigrissement et la toxicité d'un grade OMS supérieur ou égal à 3, quelle que soit son mode d'expression (clinique, biologique et hématologique) à 3 cures et à 6 mois ne permettent pas de conclure en une association statistiquement significative (respectivement,  $p = 0,704$  ;  $p = 0,763$  ;  $p = 0,636$  ;  $p = 0,636$  ;  $p = 0,49$ ) (Figure 9, Tableau 6). Analysées séparément, il existait une tendance à la survenue plus fréquente d'une toxicité hématologique à 6 mois de chimiothérapie (54,8% contre 45,16 %,  $p = 0,0567$ ) (Figure 10, Tableau 7).

**Figure 9 : Diagramme en mosaïque étudiant la toxicité hématologique maximale (Grade OMS supérieur ou égal à 3) à 3 cures de chimiothérapie pour une variation de poids de 5%**



N.B. : Un diagramme en mosaïque représente les effectifs des tableaux de contingence par des rectangles dont la surface est proportionnelle aux effectifs représentés. La ligne horizontale est fixée en faisant le ratio du total de la ligne sur l'effectif global, et la ligne verticale en fonction du ratio effectif de la cellule sur effectif total de la ligne.

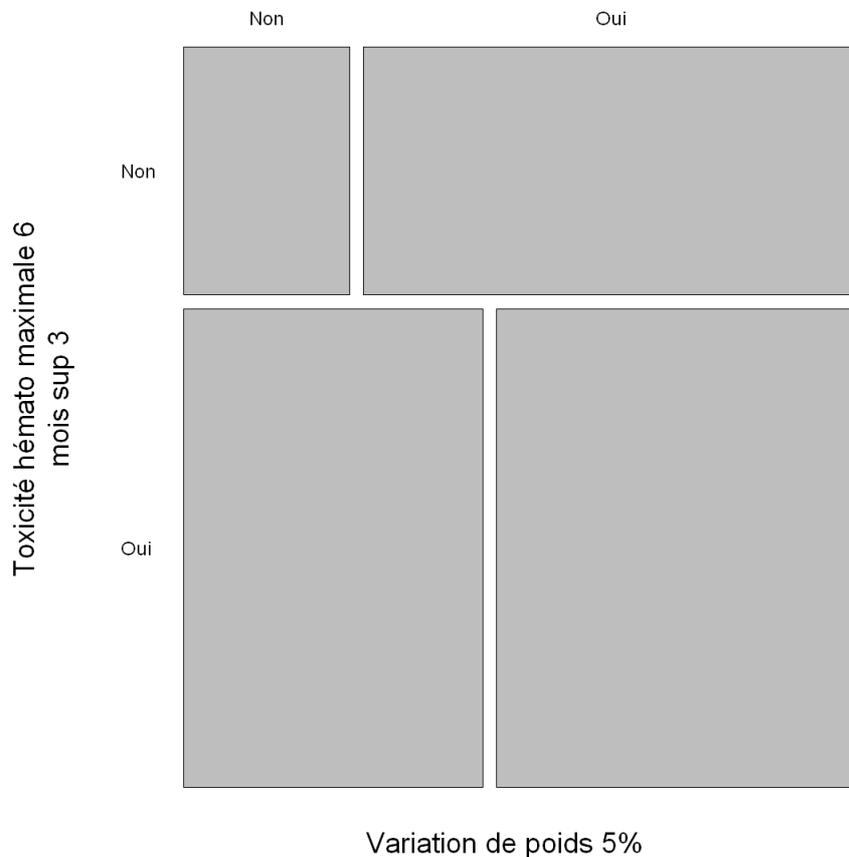
**Tableau 6 : Tableau de contingence des effectifs analysant la toxicité hématologique maximale à 3 cures supérieur à 3 (grade OMS) en fonction d'une variation de poids de 5% :**

Colonnes : Variation de poids 5% / Lignes : Toxicité hématologique maximale à 3 cures supérieure à 3 (grade OMS)

	Non	Oui	Total
Non	16 (34.78%)	30 (65.22%)	46
Oui	20 (41.67%)	28 (58.33%)	48
Total	36	58	94

Test du Chi2 :  $p = 0,492$

**Figure 10 : Diagramme en mosaïque étudiant la toxicité hématologique maximale (Grade OMS supérieur ou égal à 3) durant 6 mois de chimiothérapie pour une variation de poids de 5%**



**Tableau 7 : Tableau de contingence des effectifs analysant la toxicité hématologique maximale à 6 mois supérieur à 3 (grade OMS) en fonction d'une variation de poids de 5% :**

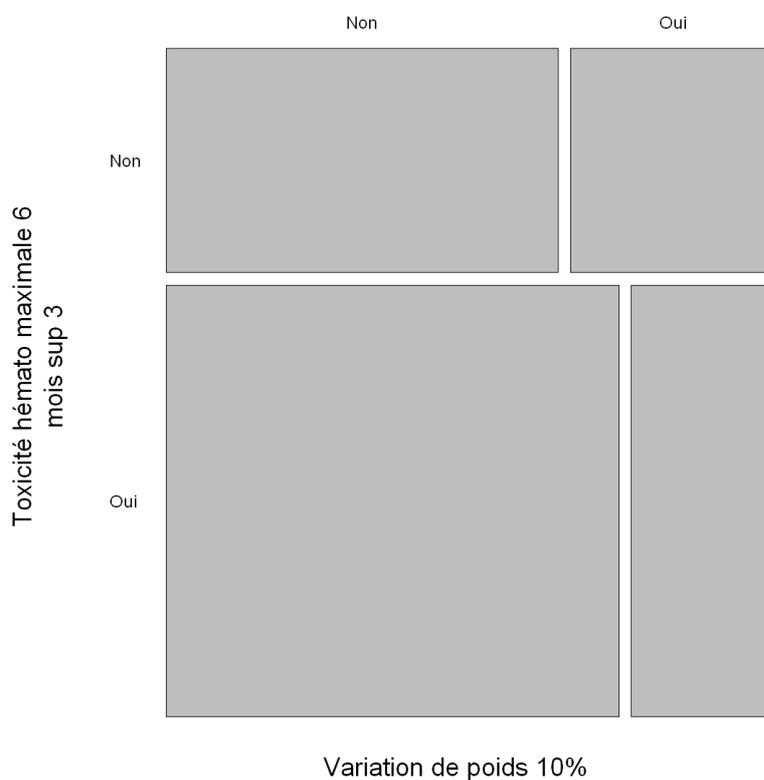
Colonnes : Variation de poids 5% / Lignes : Toxicité hématologique maximale à 6 mois supérieur à 3 (grade OMS)

	Non	Oui	Total
Non	8 (25%)	24 (75%)	32
Oui	28 (45.16%)	34 (54.84%)	62
Total	36	58	94

Test du Chi2 : **p = 0.0567**

A titre exploratoire, nous avons également analysé la survenue de toxicités (toxicités clinique, biologique, hématologique à 3 cures et à 6 mois de traitement par chimiothérapie) en utilisant d'autres paramètres de dénutrition tels que la perte de poids de 10% ou plus. Ces analyses ne permettent pas de conclure en une association statistiquement significative entre perte de poids de 10% et plus et survenue d'une toxicité qu'elle soit hématologique, biologique ou clinique à 3 cures ou à 6 mois de traitement (respectivement,  $p = 0,556$  ;  $p = 0,296$  ;  $p = 0,573$  ;  $p = 0,573$  ;  $p = 1$  ;  $p = 0,302$ ) (Figure 11, Tableau 8).

**Figure 11 : Diagramme en mosaïque étudiant la toxicité hématologique maximale (Grade OMS supérieur ou égal à 3) durant 6 mois de chimiothérapie pour une variation de poids de 10%**



**Tableau 8 : Tableau de contingence des effectifs analysant la toxicité hématologique maximale à 6 mois supérieur à 3 (grade OMS) en fonction d'une variation de poids de 10% :**

Colonnes : Variation de poids 10% / Lignes : Toxicité hématologique maximale à 6 mois supérieur à 3 (grade OMS)

	Non	Oui	Total
Non	21 (65,62%)	11 (34,38%)	32
Oui	47 (75,81%)	15 (24,19%)	62
Total	68	26	94

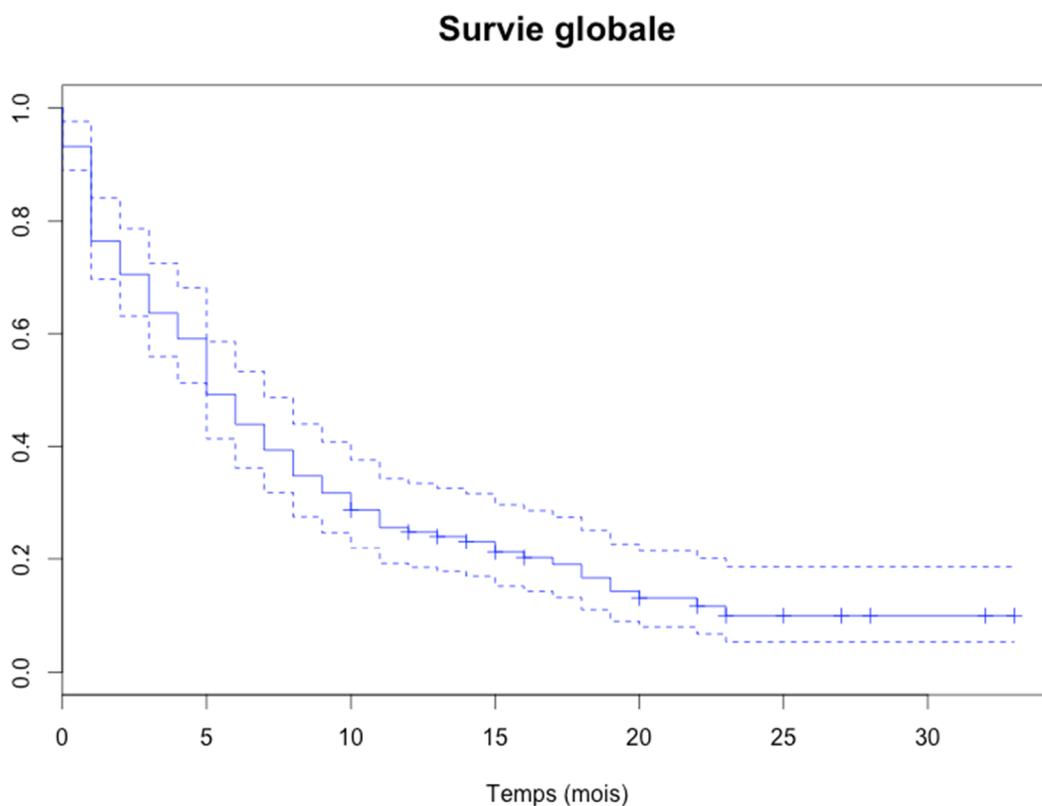
Test du Chi2 : **p = 0,296**

### III. Impact de la dénutrition sur la survie

#### A. Etude de la survie globale

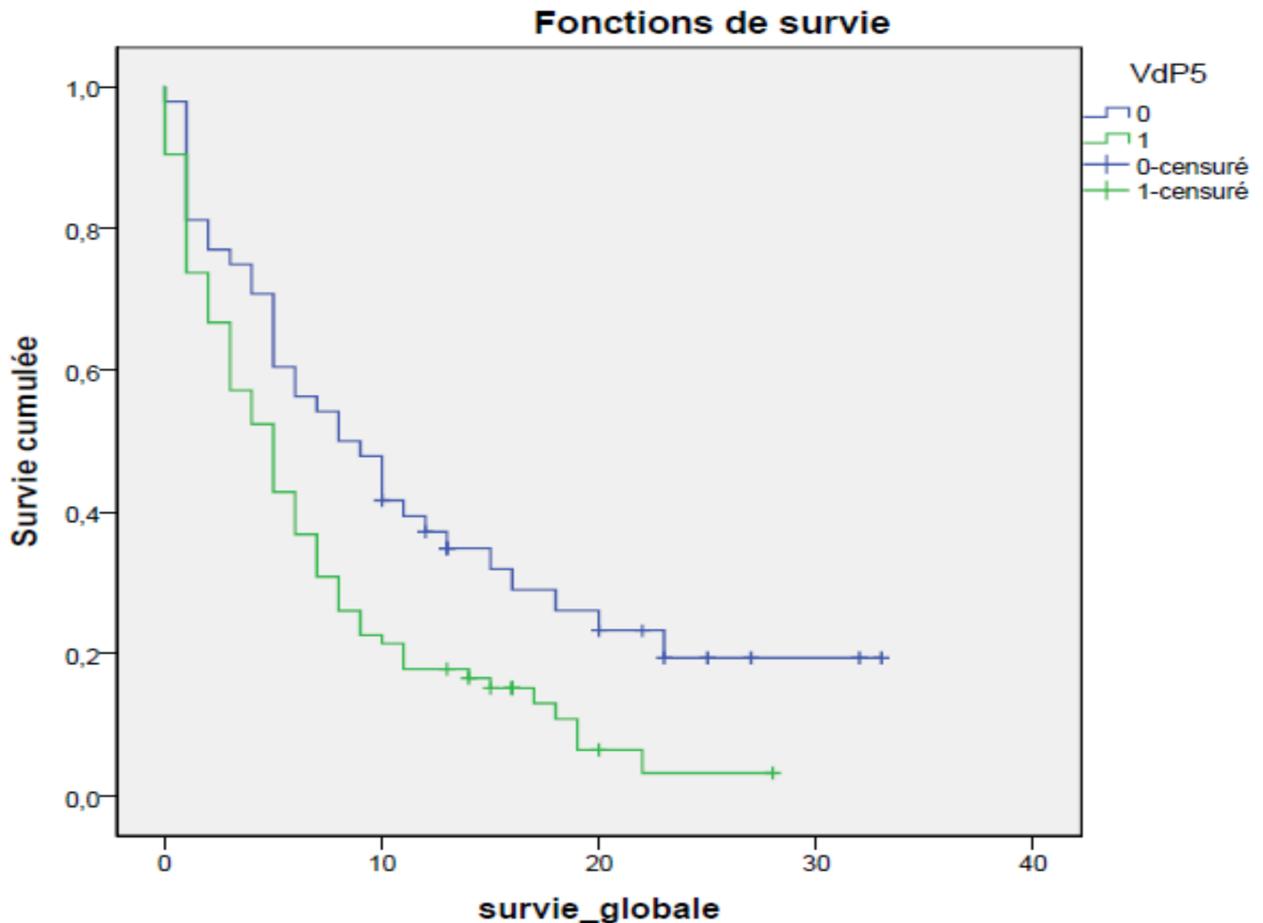
Lors de cette étude, nous avons tout d'abord analysé la survie globale dans la population générale étudiée. La médiane de la survie globale dans cette population était de 5 mois (Figure 12).

**Figure 12 : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier dans la population globale de l'étude**



Nous avons ensuite comparé la survie globale entre les populations ayant une perte de poids inférieure à 5% et celle avec une perte de poids supérieure ou égale à 5%. Une différence significative a été mise en évidence entre les survies globales de ces deux populations avec des survies médianes respectives de 5 mois et 8 mois ( $p = 0,003$ ) (Figure 13).

**Figure 13 : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier entre les populations dénutrie et non dénutrie (VdP5 0 : signifie variation de poids inférieure à 5%, VdP5 1 : signifie variation de poids supérieure ou égale à 5%)**



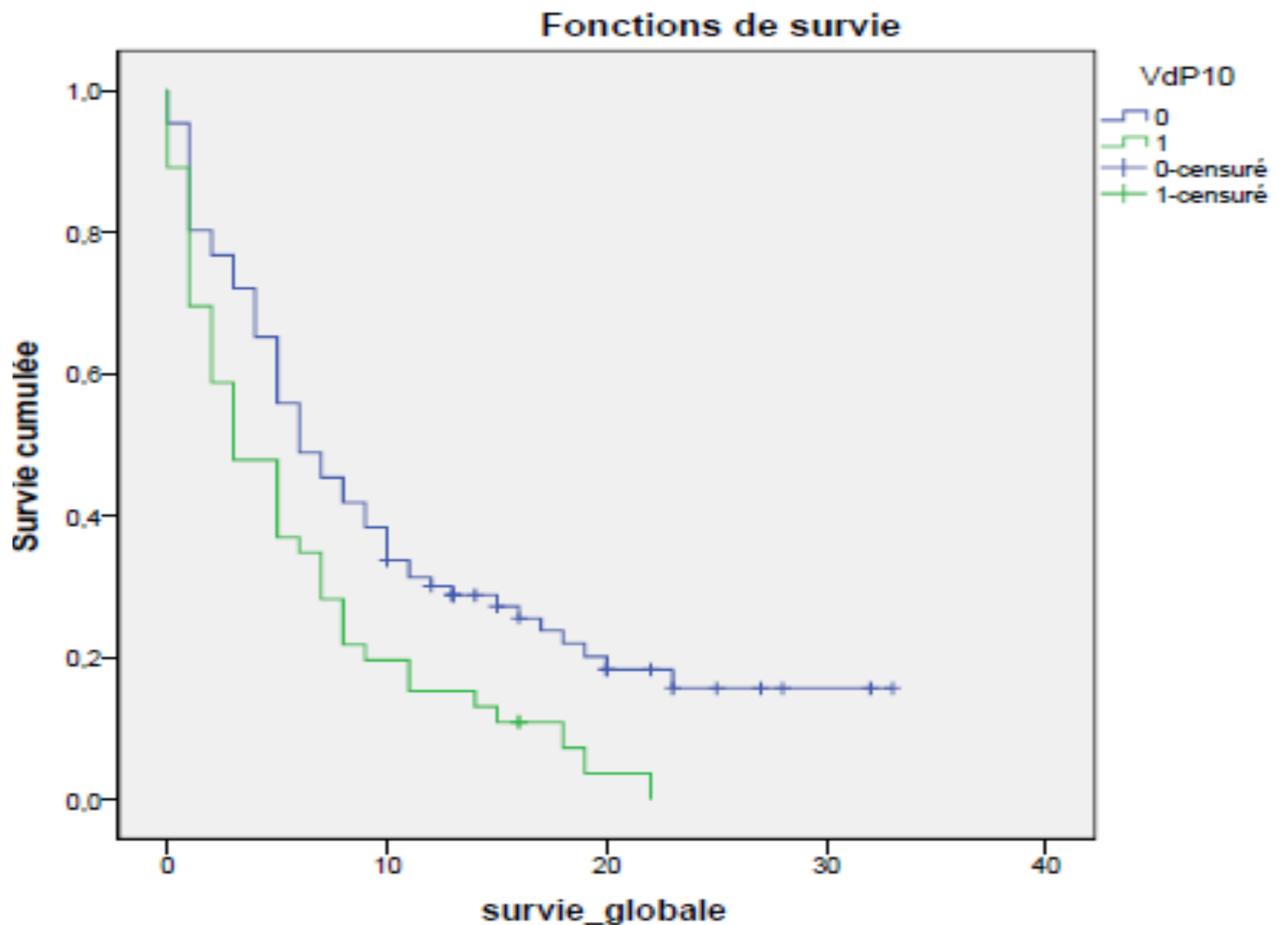
Et, à titre exploratoire, nous avons également étudié les survies globales dans :

- les populations ayant ou non une perte de poids supérieure ou égale à 10% du poids habituel,
- les populations ayant ou non une albuminémie inférieure à 30 g/L
- les populations ayant une pré-albumine (TTR) inférieure à 0,15 g/L.

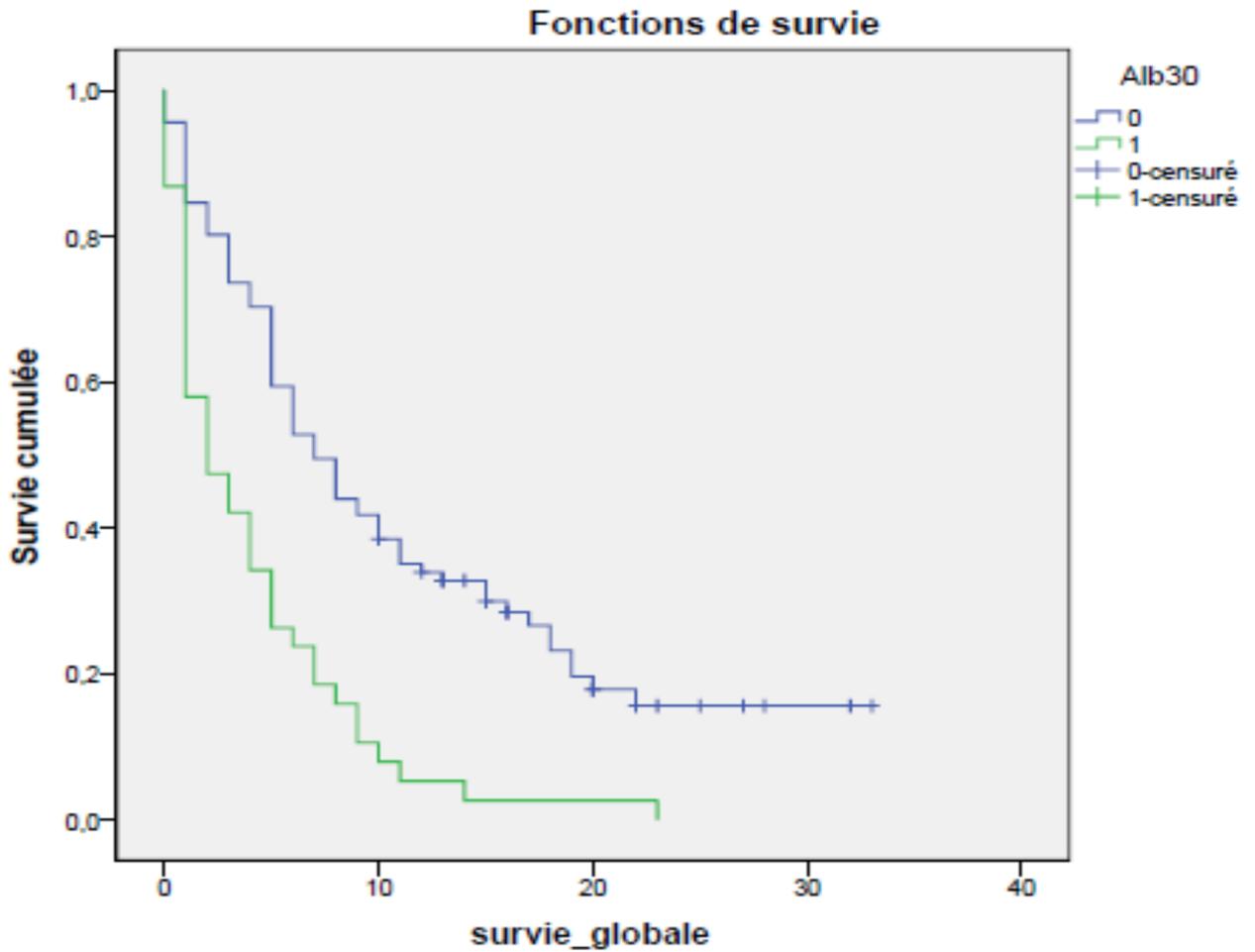
Ces survies sont significativement diminuées pour chacun des critères à savoir : une médiane de survie globale de 3 mois chez les patients ayant une perte de poids de 10% et plus contre 6 mois chez les patients dont la perte de poids est inférieure à 10% ( $p = 0,003$ ) (Figure 14), 2 mois pour les patients ayant une albuminémie inférieure à 30 g/L contre 7 mois chez les autres patients ( $p = 0,000$ )

(Figure 15) et enfin une survie médiane de 4 mois chez les patients ayant une pré-albumine inférieure à 0,15 g/L contre 7 mois chez les autres ( $p = 0,001$ ) (Figure 16).

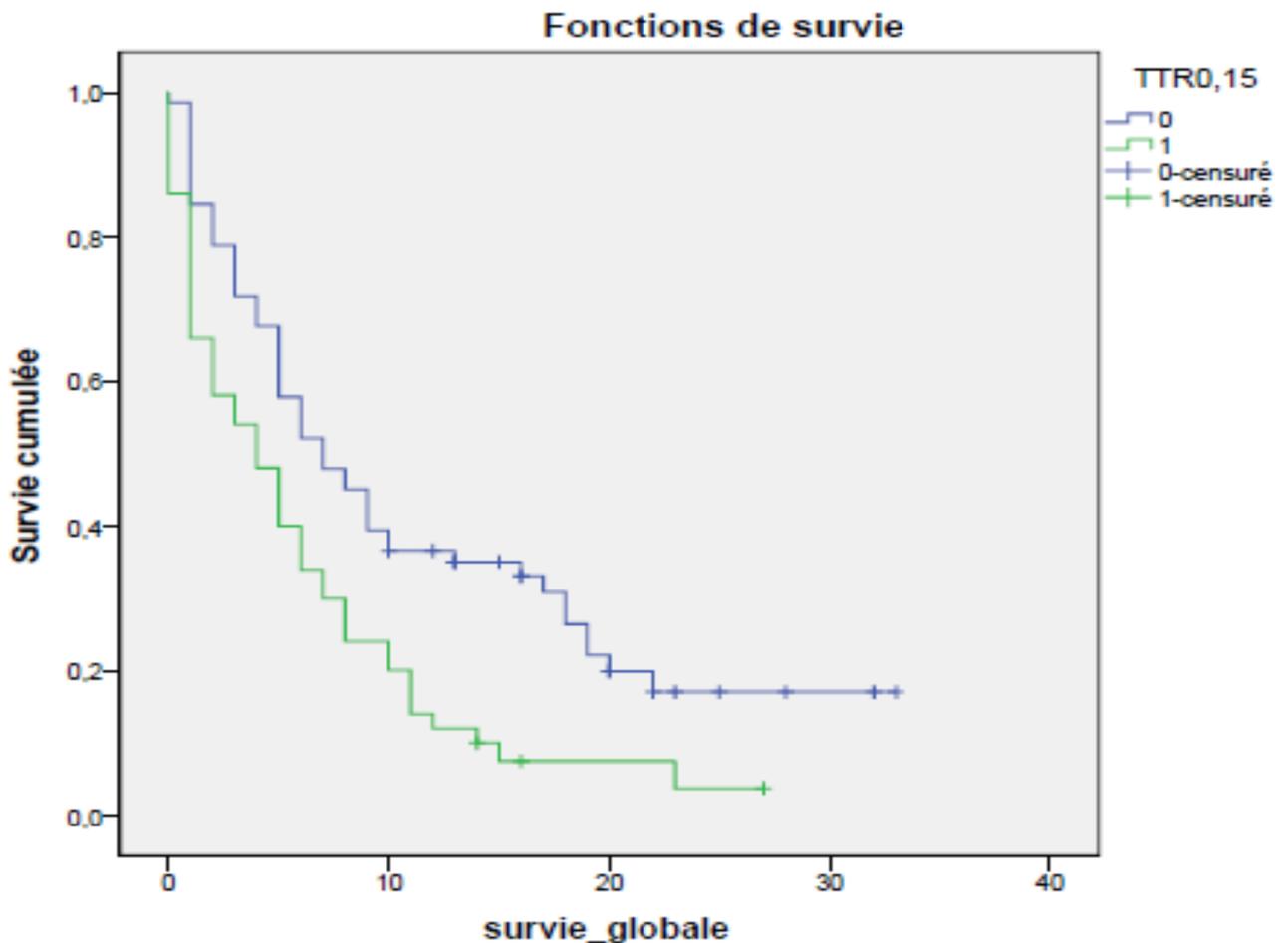
**Figure 14 : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier entre les populations dénutrie et non dénutrie (VdP10 0 : signifie variation de poids inférieure à 10%, VdP10 1 : signifie variation de poids supérieure ou égale à 10%)**



**Figure 15 : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier entre les populations dénutrie et non dénutrie (Alb30 0 : signifie une albuminémie supérieure à 30g/L, Alb30 1 : signifie une albuminémie inférieure à 30g/L)**



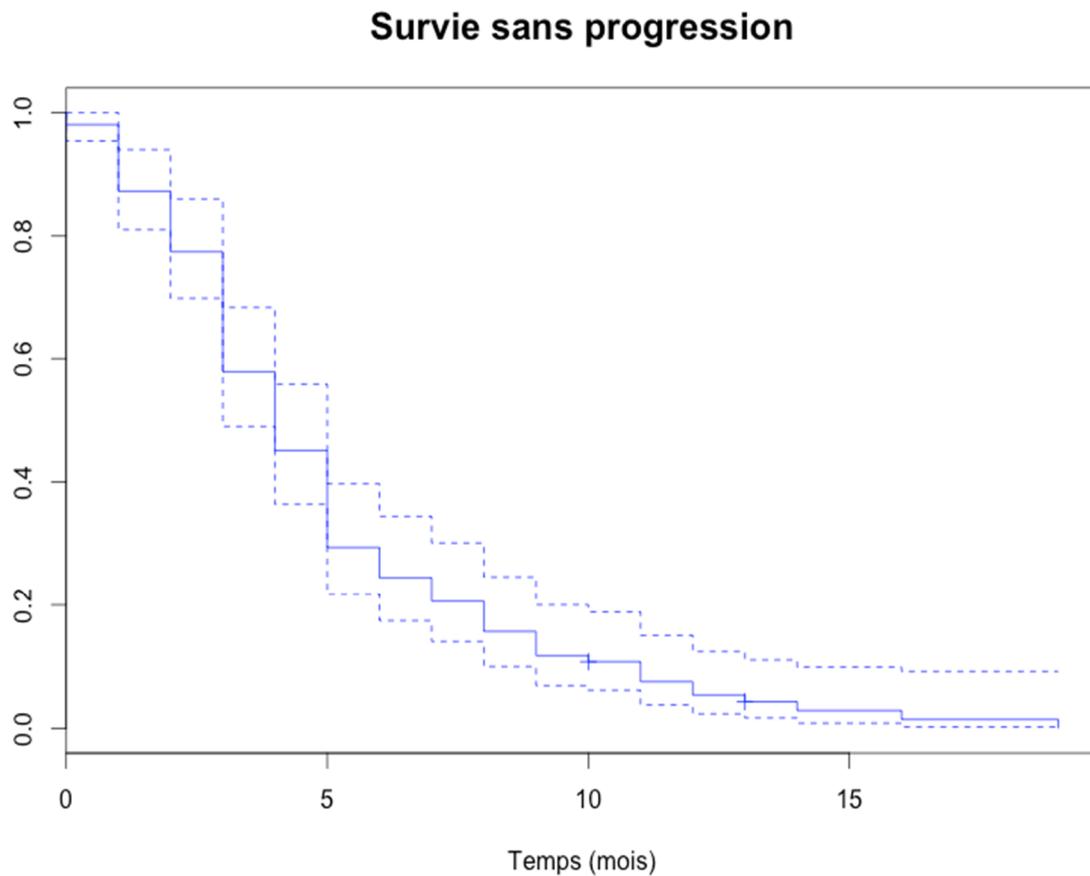
**Figure 16 : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier entre les populations dénutrie et non dénutrie (TTR0,15 0 : signifie une pré-albuminémie supérieure à 0,15 g/L, TTR0,15 1 : signifie une pré-albuminémie inférieure à 0,15 g/L)**



## B. Etude de la survie sans progression

Nous avons analysé la survie sans progression dans la population générale de cette étude. La médiane de la survie sans progression dans cette population était de 4 mois (Figure 17).

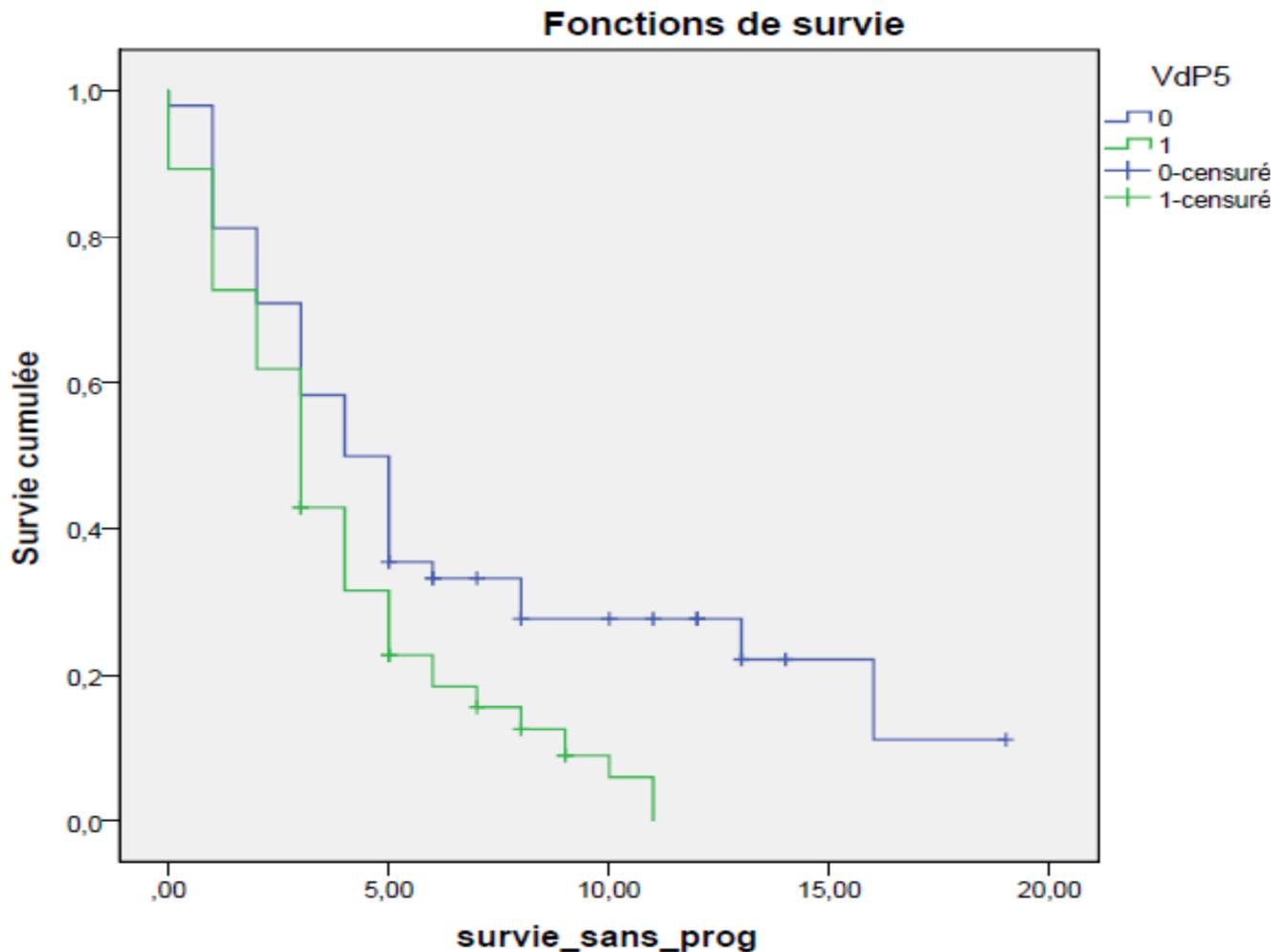
**Figure 17 : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier dans la population globale de l'étude**



Lors de l'analyse de la survie sans progression, on retrouve à nouveau une différence significative entre les populations dénutrie et non dénutrie ( $p = 0,003$ ).

La survie sans progression médiane chez les patients non dénutris est de 4 mois et 3 mois chez les dénutris (Figure 18).

**Figure 18 : Diagramme de survie sans progression Kaplan-Meier entre les populations dénutrie et non dénutrie (VdP5 0 : signifie variation de poids inférieure à 5%, VdP5 1 : signifie variation de poids supérieure ou égale à 5%)**



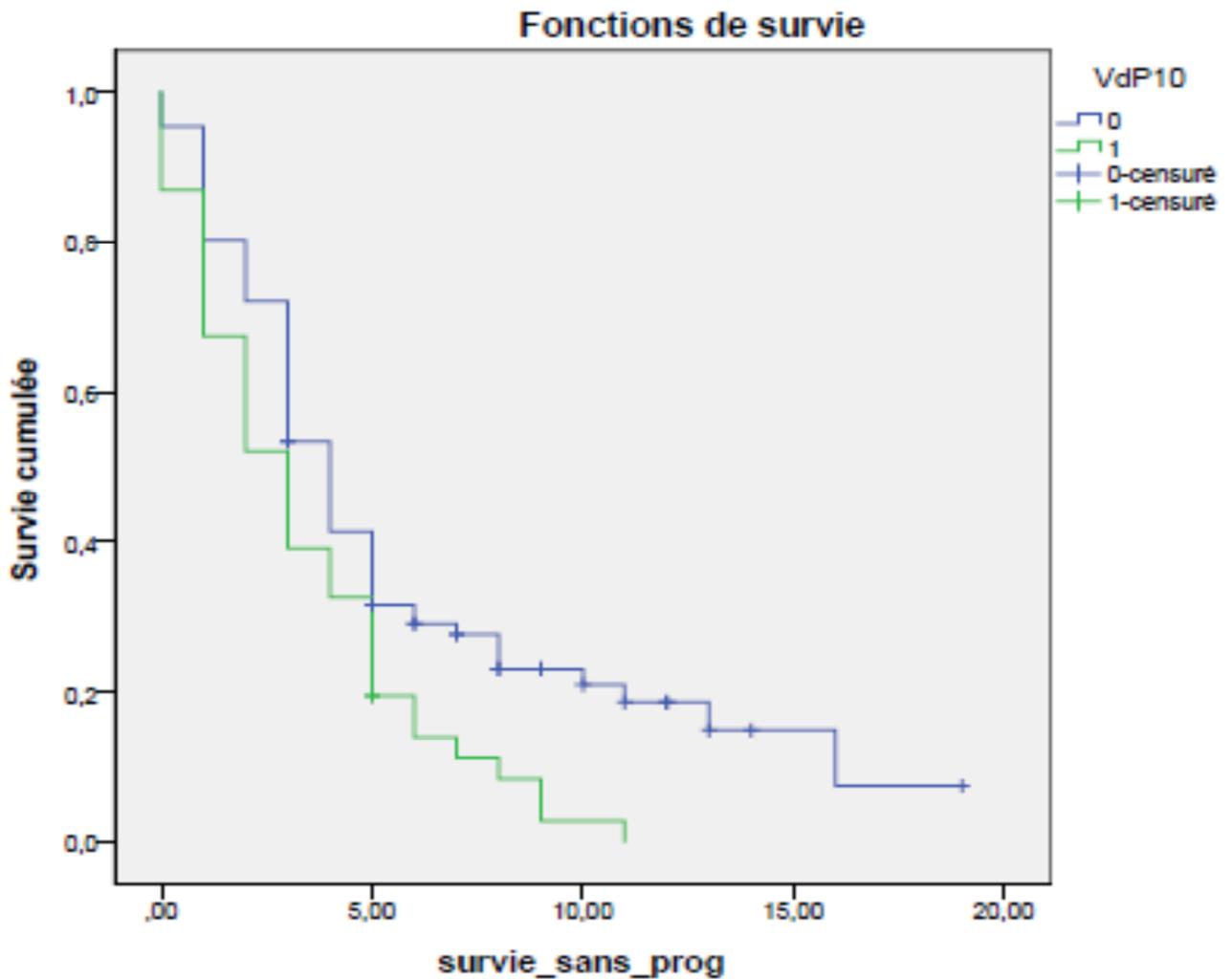
Comme précédemment, à titre exploratoire, nous avons étudié les survies sans progression dans :

- les populations ayant ou non une perte de poids supérieure ou égale à 10% du poids habituel,
- les populations ayant ou non un Albuminémie inférieure à 30 g/L
- les populations ayant une pré-albumine (TTR) inférieure à 0,15 g/L.

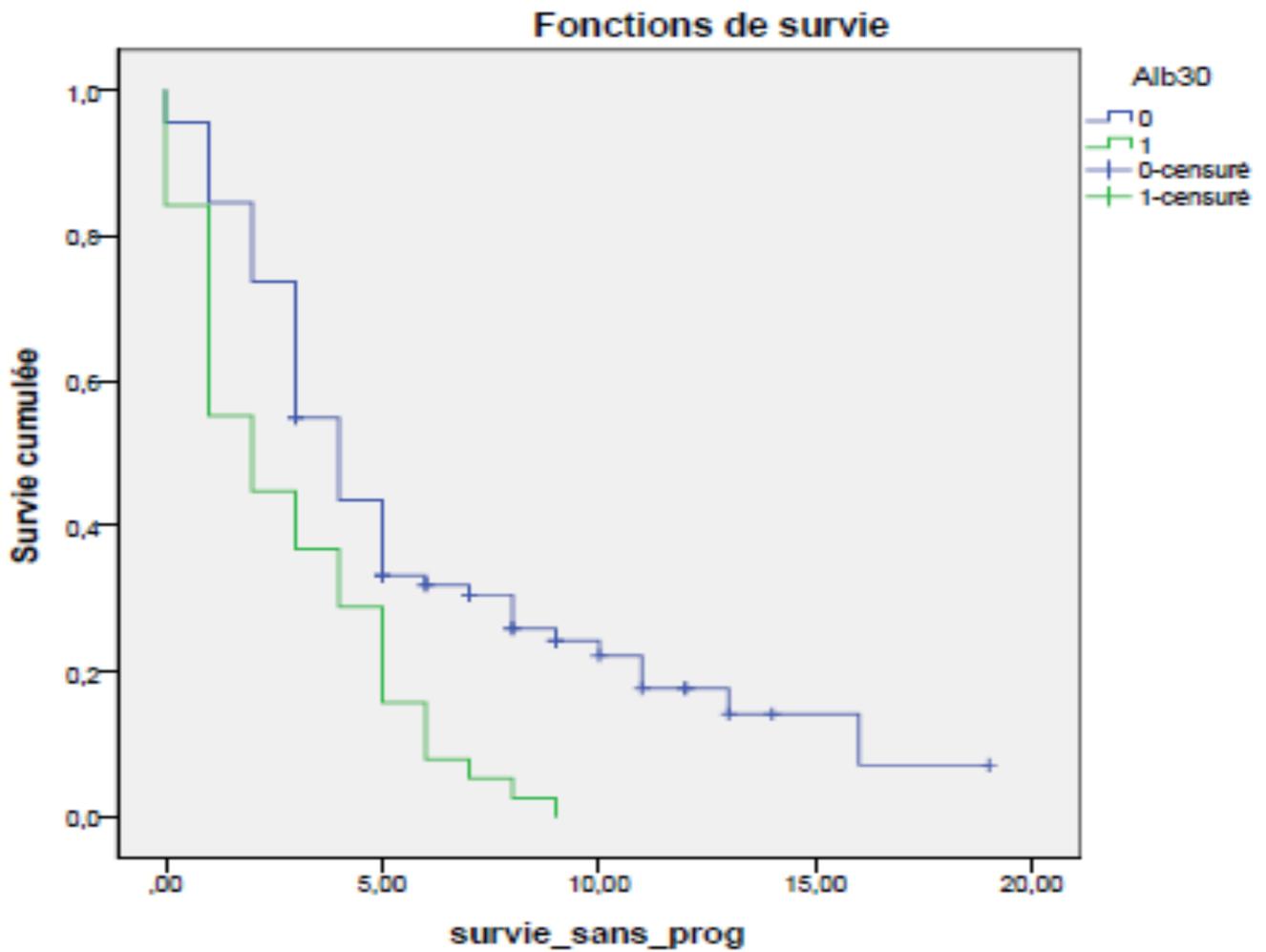
Ces survies sans progression sont significativement diminuées pour chacun des critères à savoir : une médiane de survie sans progression de 3 mois chez les patients ayant une perte de poids de 10% et plus contre 4 mois chez les patients dont la perte de poids est inférieure à 10% ( $p = 0,003$ ) (Figure 19), 3 mois pour les

patients ayant une albuminémie inférieure à 30 g/L contre 4 mois chez les autres patients ( $p = 0,001$ ) (Figure 20) et enfin une survie médiane de 4 mois chez les patients ayant une pré-albumine inférieure à 0,15 g/L contre 3 mois chez les autres ( $p = 0,001$ ) (Figure 21).

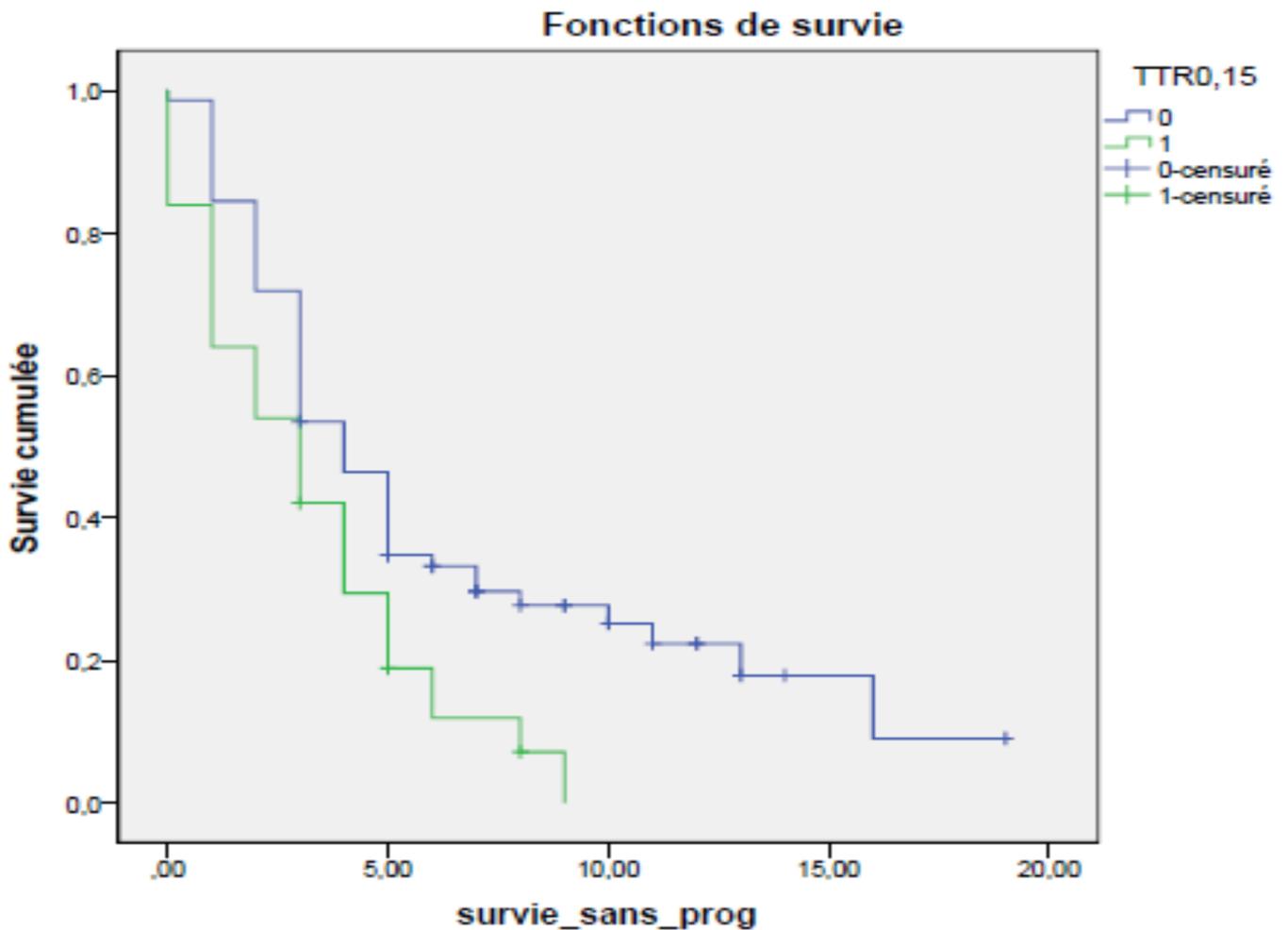
**Figure 19 : Diagramme de survie sans progression Kaplan-Meier entre les populations dénutrie et non dénutrie (VdP10 0 : signifie variation de poids inférieure à 10%, VdP10 1 : signifie variation de poids supérieure ou égale à 10%)**



**Figure 20 : Diagramme de survie sans progression Kaplan-Meier entre les populations dénutrie et non dénutrie (Alb30 0 : signifie une albuminémie supérieure à 30g/L, Alb30 1 : signifie une albuminémie inférieure à 30g/L)**



**Figure 21 : Diagramme de survie sans progression Kaplan-Meier entre les populations dénutrie et non dénutrie (TTR0,15 0 : signifie une pré-albuminémie supérieure à 0,15 g/L, TTR0,15 1 : signifie une pré-albuminémie inférieure à 0,15 g/L)**



## DISCUSSION

Afin d'étudier l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de Pneumologie et oncologie Thoracique du CHRU de Lille. 132 patients ont été inclus dans cette étude, et leurs caractéristiques cliniques et nutritionnelles ont été recueillies de façon quasi-exhaustive. Nos résultats montrent que la dénutrition est un événement fréquent dans cette population (63,64% des patients présentent une perte de poids de 5% et plus, 32,6% ont une albuminémie inférieure à 30 g/L, 41,3% ont une pré-albuminémie inférieure à 0,15g/L). Nous montrons également que la dénutrition est associée à une toxicité hématologique de la chimiothérapie plus fréquente et à une survie globale et survie sans progression diminuées.

Cette étude est importante et originale à plusieurs titres. Tout d'abord, aucune étude ne recherche de lien entre la dénutrition et la survenue de toxicité clinique ou biologique au cours des chimiothérapies. En effet, lors de la revue de littérature, une seule équipe, celle de Ross et al., a étudié, de façon rétrospective, l'impact de la dénutrition sur la chimio-toxicité (en termes d'anémie) dans le cadre des néoplasies pulmonaires. Les auteurs y ont inclus, entre 1994 et 2001, 780 patients tous types histologiques confondus, parmi lesquels on retrouve 418 patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules aux stades III et IV (16).

Notre étude se différencie de la précédente, de façon importante, non pas par le nombre de patients recrutés (132 patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV) mais par les critères de dénutrition retenus (perte de poids de 5% dans notre étude et 10% pour l'équipe de Ross et al.), la durée du suivi (3 cures dans l'étude précédente, 6 mois après la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie dans la nôtre) et le nombre de paramètres cliniques et biologiques recueillis (uniquement le poids dans l'étude précédente) ou encore les critères d'inclusion.

Lors de la mise en place, du protocole nous nous sommes tournés vers les patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules car ce sont les plus fréquents (80% des cancers bronchiques), de stade IV dans un souci d'homogénéiser la population car le diagnostic de cette pathologie est le plus souvent posé à ce stade. Du fait de son stade évolué, la dénutrition y est plus fréquente.

Au cours du recueil, le bilan du statut nutritionnel a été pris en compte le 1<sup>er</sup> jour de la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie (au stade IV) ou à défaut lors du diagnostic. Etant donné le délai entre le diagnostic et le premier jour du traitement par chimiothérapie, il nous a semblé plus adapté d'évaluer la perte de poids juste avant la prise en charge thérapeutique plutôt que lors du diagnostic (exception faite bien évidemment des patients qui n'ont pas pu bénéficier de traitement avant leur décès).

L'état nutritionnel des patients, au cours des chimiothérapies suivantes, n'a pas été recueilli au cours de cette étude. De plus, nous n'avons pas eu connaissance des patients ayant bénéficié de compléments alimentaires prescrits soit par l'Equipe Mobile de Nutrition soit par les médecins du service. Ces deux éléments induisent un biais de confusion étant donné que l'état nutritionnel du patient a pu évoluer positivement ou négativement au cours de la prise en charge. Néanmoins, la très grande majorité des patients bénéficiant d'une chimiothérapie dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique reçoivent la visite, dès la première cure de chimiothérapie, d'un diététicien qui conseille la prise en charge nutritionnelle adaptée à chaque patient. On peut donc émettre l'hypothèse que la majorité des patients dénutris se sont vus prescrire des compléments nutritionnels, ou ont eu recours, plus rarement, à une nutrition entérale.

Nous avons souhaité inclure tous les patients (bénéficiant ou non d'une chimiothérapie) afin d'induire le moins de biais de sélection possible, peut-être au profit d'une hétérogénéité de la population. De plus, dans les différentes études, seuls les patients bénéficiant d'un traitement par chimiothérapies intra-veineuses ont été inclus. On ne rend, donc, jamais compte dans les survies des patients n'ayant pas pu bénéficier de ces traitements.

L'exclusion des patients éligibles aux chimiothérapies orales en 1<sup>ère</sup> intention s'est décidée dans le but d'éviter un biais lié au meilleur pronostic de ces patients.

Comme vu précédemment, la majorité des cancers bronchiques sont découverts au stade IV, stade évolué de la maladie. La dénutrition est donc plus fréquente chez ce type de patients correspondant à la population que nous avons étudié. On constate qu'une perte de poids de 5% et plus est constatée chez 63,64% des patients. Lorsque l'on compare ce chiffre à une précédente étude, celle de Jeremic et al. traitant de la fréquence de la dénutrition (au sens « oncologique » du terme c'est-à-dire en prenant comme référence une perte de poids de à 5% et plus), on retrouve une perte de poids de 5% et plus lors du diagnostic chez 46,7% de cancers pulmonaires non à petites cellules de stade IV (17).

Nous pouvons donc constater qu'il existe une différence entre ces deux études. Pourtant, il est important de prendre en compte les différences de populations entre les deux études. En effet, dans notre étude, nous avons inclus le patient tout-venant (seuls les critères liés à l'impossibilité de classer le patient en dénutri ou non dénutri ont été pris en compte). En revanche, l'étude précédente (17) excluait un certain nombre de patients, notamment les patients ayant une perturbation du bilan sanguin (anémie), une pathologie rénale ou hépatique, la survenue d'une pathologie cardiaque, les patients porteurs d'une autre pathologie néoplasique, un Performance Status supérieur à 3 ou encore une espérance de vie inférieure à 3 mois. Ces différences de recrutement peuvent expliquer les variations observées dans les résultats des deux études.

Les patients, en stade IV, relèvent d'un traitement par chimiothérapie. Nous nous sommes alors intéressés à l'évaluation de l'impact de la dénutrition sur la survenue d'évènements indésirables chimio-induits.

Dans notre étude, il existe une tendance à la survenue plus fréquente d'une toxicité hématologique à 6 mois de chimiothérapie (54,8% contre 45,16 %,  $p = 0,0567$ ). L'étude ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre la dénutrition et la survenue des toxicités clinique, biologique, hématologique à 3 cures et à 6 mois de traitement par chimiothérapie (respectivement,  $p = 0,704$  ;  $p = 0,763$  ;  $p = 0,636$  ;  $p = 0,636$  ;  $p = 0,49$ ). Jusqu'à présent, aucune étude n'a évalué la survenue de toxicités cliniques ou biologiques en fonction du statut nutritionnel. L'étude de ces critères, originaux dans leur choix, n'a pas montré de différence

significative, ce qui peut être dû à la taille des effectifs, ou à l'absence d'association entre ces deux paramètres.

L'étude de Ross et al. a étudié la relation entre perte de poids et la survenue d'une seule toxicité hématologique : l'anémie. En effet, le paramètre étudié est non seulement différent mais les protocoles ne sont pas comparables. En effet, le poids a été évalué lors du diagnostic et après 3 cures de chimiothérapie. Les auteurs ont ensuite étudié la survenue d'une anémie (grade OMS) dans les populations ayant une perte de poids et n'en n'ayant pas eu. Aucun patient n'a eu de conseil diététique. Pour autant, dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, il existe un lien entre survenue d'anémie et perte de poids ( $p = 0,0003$ ).

Lors de l'inclusion des patients, aucune distinction n'a été faite entre les patients bénéficiant d'une prise en charge par l'Equipe Mobile de nutrition ou non. Seule le statut nutritionnel lors du diagnostic ou le jour de la première cure de chimiothérapie était pris en compte. Le protocole de l'étude ne prévoyait pas de reporter le poids à chaque cure. De plus, la traçabilité vis-à-vis des prescriptions de compléments alimentaires n'a pas été possible. Les pertes ou prises de poids n'ont donc pas été prises en compte.

De plus, nous avons initialement prévu une censure des patients traités par une chimiothérapie orale (en deuxième ligne) dans l'analyse de la survie. Ceci n'a pas été possible. Toutefois, le retentissement ne devrait pas être très important car cela ne représente que 6 patients (soit 4,5% de l'effectif global) parmi lesquels 5 patients étaient dénutris.

Dans la population globale de notre étude, on retrouve une médiane de survie de 5 mois. Nous avons mis en évidence que la dénutrition diminuait la survie globale. En effet, la population ayant une perte de poids inférieure à 5% a une survie significativement plus longue que la population dont la perte de poids est supérieure ou égale à 5% 6 mois contre 3 mois dans la population dénutrie,  $p = 0,003$

Plusieurs articles (Cullen et al. 1999, Bonomi et al. 2000, Kelly et al. 2001, Smith et al. 2001), étudiant des populations de patients porteurs de cancers pulmonaires de stade III et IV, retrouvent une médiane de survie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de 6 à 10 mois (16).

Les données de notre étude semblent en adéquation avec les précédentes.

Lorsque l'on s'intéresse à l'étude de Jeremic et al.(17), qui analyse une population de patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV, la médiane de survie est de 7 mois. Les auteurs ont également mis en évidence de façon significative un impact de la dénutrition sur la survie globale (avec comme critère de dénutrition la perte de poids strictement supérieure à 5% du poids habituel). Les médianes ainsi observées sont de 13 mois chez les patients non dénutris et 5 mois chez les patients dénutris ( $p = 0,0001$ ).

La différence de survie globale entre ces deux études, chez les patients non dénutris, peut s'expliquer par le recrutement. Contrairement au travail de Jeremic et al. qui excluait les patients anémiés, insuffisants rénaux, insuffisants cardiaques ou ayant une pathologie cardiaque récente (infarctus etc.), nos facteurs d'exclusion ne comportaient aucune co-morbidité. Seule l'absence d'informations concernant les paramètres nutritionnels (et donc l'établissement du statut nutritionnel était un facteur d'exclusion).

Cette étude présente un certain nombre de limites, principalement dues à son caractère rétrospectif et monocentrique. Néanmoins, le recueil des paramètres biologiques du statut nutritionnel a été presque exhaustif. En effet, nous pouvons constater qu'ils sont dosés de façon presque systématique durant le suivi d'un patient atteint de cancer pulmonaire. Les données manquantes sont peu fréquentes : seulement 3 patients inclus n'ont pas eu de dosage d'albuminémie et 11 patients n'ont pas bénéficié de dosage de pré-albumine. Le caractère monocentrique de l'étude pose le problème de la représentativité de l'échantillon, probablement accentué par le recrutement spécifique du CHRU de Lille qui accueille régulièrement des patients aux comorbidités nombreuses ou à l'état général précaire, ne pouvant pas être pris en charge dans d'autres structures.

Tous les protocoles de chimiothérapies intra-veineuses ont également été inclus (dans le critère sels de platine y sont regroupés les molécules suivantes : cisplatine, carboplatine n'ayant pas les mêmes toxicités). Pour les premières lignes, nous dénombrons 14 protocoles de chimiothérapies différentes, 7 protocoles différents pour les secondes lignes concernant 30 patients et 2 protocoles différents pour les troisièmes lignes concernant 4 patients. Afin de limiter le biais lié à la diversité des

protocoles de chimiothérapie utilisés, nous avons choisi d'étudier la toxicité de la chimiothérapie après les 3 premières cures. En effet, à cette date-là, les patients n'ont reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie (pas de risque de confusion liée aux multiples lignes de chimiothérapie ultérieures) et toutes les chimiothérapies utilisées sont à base de sels de platine. Nous avons par ailleurs analysé la survie sans progression qui, là encore, permet de ne rendre compte que d'une seule ligne de chimiothérapie, contrairement à la survie globale qui reflète les multiples traitements reçus par les patients.

Un autre biais que nous avons rencontré au cours de cette étude est celui de l'interprétation de la cotation des toxicités cliniques chimio-induites. En effet, il s'agit d'une cotation relativement subjective qui peut donc varier d'un médecin à l'autre, pouvant être à l'origine d'un biais d'évaluation. Néanmoins, la toxicité clinique, gradée selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) actuellement en vigueur, fait partie des données recueillies systématiquement lors de chaque cure de chimiothérapie. De plus, les paramètres d'évaluation de la toxicité biologique chimio-induite ne sont pas soumis aux mêmes variations d'interprétation.

Nous avons vu que la dénutrition était un facteur important dans la prise en charge des patients atteints de cancers et qu'elle présente chez la majorité des patients atteints de cancers bronchiques. L'anorexie est un des facteurs expliquant la dénutrition (cf. physiopathologie de la dénutrition). Elle est la conséquence des facteurs synthétisés par la tumeur. Le fait de « ne pas manger, ne pas avoir faim » dans la pathologie cancéreuse est anxiogène pour le patient et surtout pour son entourage. La renutrition à l'aide d'une sonde naso-gastrique est peu confortable et son acceptation reste difficile par les patients ou leur entourage. Le recours à une gastrostomie aurait alors un objectif double, renutrition et anxiolyse.

Il n'existe pas d'étude prospective traitant de la dénutrition dans le cadre des cancers bronchiques. Il pourrait être intéressant pour pallier aux biais cités précédemment de mettre en place des études prospectives.

Plusieurs types d'études pourraient avoir un intérêt :

Une étude dont le critère de jugement serait la survenue de toxicités biologiques notamment hématologiques (reproductibilité) en fonction du statut

nutritionnel non pas lors du diagnostic ou de la première cure mais à chaque cure de chimiothérapie. En effet, du fait du traitement anti-néoplasique et de ses effets indésirables, un patient non dénutri au début de son traitement pourrait en souffrir par la suite.

La comparaison d'une prise en charge conventionnelle (avec prescription de compléments alimentaires) avec une prise en charge plus « agressive » (via une gastrostomie dès le diagnostic dans cancer pulmonaire posé) simultanément à la pose du Port-A-Cat. Une telle étude est actuellement envisagée au CHRU de Lille. En effet, des travaux, réalisés en hématologie au CHRU de Lille chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement myéloablatif, montrent que la réalisation d'une nutrition entérale dès le lendemain de cette greffe, était un facteur indépendant de réduction de la mortalité précoce par infection, de la durée de neutropénie, de diminution de la gravité et de l'intensité de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) digestive. L'hypothèse est que la nutrition entérale limiterait la survenue de ces complications en luttant contre la dénutrition et contre l'atrophie de la muqueuse intestinale qui favorise la translocation bactérienne.

De récentes publications (12,22,28) montrent le bénéfice d'une approche multimodale, que l'on pourrait tout simplement qualifier de prise en charge globale du patient atteint de cancer.

Une étude pourrait comparer une approche multimodale (à savoir nutrition et exercice physique surtout étudié dans le cadre de la bronchopneumopathie chronique obstructive) à une approche conventionnelle (uniquement nutrition par complément alimentaire)

D'autres approches préconisent l'étude scanographique de la composition corporelle. En effet, l'équipe d'Edmonton a démontré l'intérêt de l'étude de la masse musculaire. Un patient atteint de cancer digestif ou pulmonaire, obèse et sarcopénique, aura une diminution moyenne de la survie de dix mois. A ce jour, il n'y a pas d'étude concernant le cancer pulmonaire et l'approche analysant la toxicité chimio-induite rapportée à la masse musculaire (22).

## CONCLUSION

Le cancer, et le cancer pulmonaire sont des pathologies fréquentes, graves dans lesquelles la dénutrition impacte de façon péjorative sur la survie globale, la survie sans progression, la qualité de vie. Cependant, même si de nouvelles données ont été publiées cette dernière décennie, beaucoup d'inconnues subsistent quant aux facteurs physiopathologiques et à la prise en charge thérapeutique de la dénutrition dans le cancer.

Dans le cadre d'une prise en charge globale des patients atteints de cancer, l'aspect nutritionnel est une problématique qui doit et commence à être centrale. Notre étude démontre que la dénutrition est un événement fréquent chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique et qu'elle a des conséquences péjoratives sur le devenir du patient. Cependant, la prise en charge nutritionnelle dans le cancer pulmonaire n'est pas encore bien définie. En effet, du fait de toutes les modifications physiologiques induites par la tumeur, le simple « comblement » d'un déficit énergétique ne semble pas suffisant pour le traitement de cette dénutrition. Diverses approches tendent à émerger, l'utilisation des AG3 pour leur effet de modulation de l'inflammation, la préconisation d'une activité physique dans le but de prévenir la sarcopénie, ou des approches basées sur la nutrition entérale.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. International Agency for Research on Cancer. World cancer report. Stewart BW, Kleihues P, editors. Lyon: IARC Press; 2003. 351 p.
2. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
3. Testard-Vaillant P. Nouveau regard sur une épidémie. [cited 2013 Sep 10]; Available from: <http://www2.cnrs.fr/presse/journal/4589.htm>
4. Dixsaut G. Cancer broncho-pulmonaire, nouvelle approche épidémiologique. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):581–90.
5. Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.
6. Danel C, Roussel J, Fabre A. Le rôle de l'anatomopathologiste en oncologie thoracique : classification, gestion des prélèvements. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):325–30.
7. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir [Internet]*. 2013 Dec [cited 2014 Feb 12]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0761842513009753>
8. Kaikani W, Bachmann P. Conséquences d'une comorbidité trop souvent négligée en cancérologie : la dénutrition. *Bull Cancer (Paris)*. 2009 Juin;96(6):659–64.
9. Senesse P, Vasson M-P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment évaluer l'état nutritionnel d'un malade atteint de cancer ? Comment faire le diagnostic de dénutrition et le diagnostic de dénutrition sévère chez un malade atteint de cancer ? Quelles sont les situations les plus à risque de dénutrition ? *Nutr Clin Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):165–88.
10. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):151–8.
11. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Dec;88(3):625–36.
12. Fearon KCH. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(8):1124–32.

13. Hebuterne X. Dénutrition et traitement en oncologie digestive [Internet]. Available from: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/344.pdf>
14. Antoun S, Merad M, Raynard B, Ruffie P. L'évaluation du statut nutritionnel du patient suivi pour un cancer bronchique est un élément important de la prise en charge. *Rev Pneumol Clin*. 2008 Apr;64(2):92–8.
15. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*. 2010 Feb 16;102(6):966–71.
16. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004 Apr 20;90(10):1905–11.
17. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 Feb;129(2):114–22.
18. Haute Autorité de Santé. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés [Internet]. 2003. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition\\_recos\\_2006\\_09\\_25\\_\\_14\\_20\\_46\\_375.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf)
19. Dénutrition : une pathologie méconnue en société d'abondance (PNNS 2) [Internet]. Available from: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure\\_denuitrition.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denuitrition.pdf)
20. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée [Internet]. 2007. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition\\_personne\\_agee\\_2007\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_personne_agee_2007_-_recommandations.pdf)
21. Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, Fini M, Pagani S, Giampietro O, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2013 Oct;67(8):807–17.
22. Antoun S, Besse B, Planchard D, Raynard B. Spécificités de la prise en charge nutritionnelle en oncologie thoracique. *Rev Mal Respir*. 2013 Jun;30(6):490–7.
23. Polycopié de cancérologie générale [Internet]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.1.2.2.html>
24. Senesse P, Hébuterne X. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : besoins nutritionnels, énergétiques et protéiques, au cours de la prise en charge du cancer chez l'adulte. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):189–96.
25. Cao D, Wu G, Zhang B, Quan Y, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr*. 2010 Feb;29(1):72–7.

26. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):445–54.
27. Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Gillbanks A, Thomas K, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial: Oral nutritional interventions in cancer and weight loss. *J Hum Nutr Diet.* 2011 Oct;24(5):431–40.
28. Payne C, Larkin PJ, McIlfratrick S, Dunwoody L, Gracey JH. Exercise and nutrition interventions in advanced lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol.* 2013 Aug 6;20(4):321.

## ANNEXES

## Annexe 1 : MNA

Âge :	Poids en kg :	Taille en cm :	Hauteur du genou en cm :
<b>Dépistage</b>			
<p>A. Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie <input type="checkbox"/></p>		<p>K. Consomme-t-il ? * Une fois par jour au moins des produits laitiers ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> * Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> * Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>B. Perte récente de poids (&lt; 3 mois) 0 = perte de poids &gt; 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids <input type="checkbox"/></p>		<p>L. Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes ? 0 = non 1 = oui <input type="checkbox"/></p>	
<p>C. Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile <input type="checkbox"/></p>		<p>M. Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>D. Maladies aiguës ou stress psychologique lors des 3 derniers mois 0 = oui 2 = non <input type="checkbox"/></p>		<p>N. Manière de se nourrir ? 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté <input type="checkbox"/></p>	
<p>E. Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique <input type="checkbox"/></p>		<p>O. Le patient se considère-t-il bien nourri (problèmes nutritionnels) ? 0,0 = malnutrition sévère 0,5 = ne sait pas ou malnutrition modérée 1,0 = pas de problème de nutrition <input type="checkbox"/></p>	
<p>F. Indice de masse corporelle (IMC = poids/taillé)<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup> 0 = IMC &lt; 19 1 = 19 ≤ IMC &lt; 21 2 = 21 ≤ IMC &lt; 23 3 = IMC ≥ 23 <input type="checkbox"/></p>		<p>P. Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>Score de dépistage (sous-total max. 14 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>		<p>Q. Circonférence brachiale (CB en cm) ? 0,0 = CB &lt; 21 0,5 = CB ≤ 21, CB ≤ 22 1,0 = CB &gt; 22 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>12 points ou plus normal pas besoin de continuer l'évaluation</p>		<p>R. Circonférence du mollet (CM en cm) ? 0 = CM &lt; 31 1 = CM ≥ 31 <input type="checkbox"/></p>	
<p>11 points ou moins possibilité de malnutrition continuez l'évaluation</p>		<p><b>Évaluation globale</b></p>	
<p>G. Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ? 0 = non 1 = oui <input type="checkbox"/></p>		<p><b>Évaluation totale (max 16 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></b></p>	
<p>H. Prend plus de 3 médicaments ? 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/></p>		<p><b>Score de dépistage <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></b></p>	
<p>I. Escarres ou plaies cutanées ? 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/></p>		<p><b>Score total (max. 30 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></b></p>	
<p>J. Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas <input type="checkbox"/></p>		<p><b>Appréciation de l'état nutritionnel</b></p>	
		<p>De 17 à 23,5 points risque de malnutrition <input type="checkbox"/></p>	
		<p>Moins de 17 points mauvais état nutritionnel <input type="checkbox"/></p>	

## Annexe 2 : PG-SGA

<b>Autoévaluation nutritionnelle globale subjective (Score d PG-SGA)</b>	<b>Situation :</b> Hospitalisé    Ambulatoire Hosp. à dom.    Hospice
	<b>Nom :</b>
	<b>Sexe :</b> Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> <b>Âge :</b>
<b>Histoire</b>	
<b>1) Poids :</b> Actuellement je pèse _____ kg Je mesure _____ m Il y a six mois je pesais _____ kg Il y a un mois je pesais _____ kg Au cours des deux dernières semaines mon poids a <input type="checkbox"/> diminué (1) <input type="checkbox"/> est resté stable (0) <input type="checkbox"/> a augmenté (0) (Cocher la case correspondante <input type="checkbox"/> ) <b>3) Symptômes :</b> Au cours des deux dernières semaines, les problèmes suivants m'ont empêché de manger suffisamment : (Cocher la case correspondante <input type="checkbox"/> )  <input type="checkbox"/> je n'ai pas de problème pour manger (0) <input type="checkbox"/> je n'ai pas d'appétit, je n'ai juste pas faim ou pas envie de manger (0) <input type="checkbox"/> j'ai des nausées (1) <input type="checkbox"/> je vomis (0) <input type="checkbox"/> j'ai des diarrhées (0) <input type="checkbox"/> je suis constipé (1) <input type="checkbox"/> j'ai des aphtes dans la bouche (0) <input type="checkbox"/> j'ai la bouche sèche (1) <input type="checkbox"/> j'ai mal : à quel endroit ? (0) _____ <input type="checkbox"/> les aliments ont un drôle de goût ou n'ont plus de goût (1) <input type="checkbox"/> les aliments ont une odeur désagréable (1) <input type="checkbox"/> je suis gêné par d'autres choses (les décrire SVT) (déprimé, manque d'argent, problèmes de dents, etc.) _____ (1)	<b>2) Prise alimentaire :</b> Comparée à ce que je mangeais normalement, je quantifierais mon alimentation durant le mois écoulé comme : <input type="checkbox"/> inchangée (0) <input type="checkbox"/> je mange plus que d'habitude <input type="checkbox"/> je mange moins que d'habitude (1)  maintenant je mange : <input type="checkbox"/> de la nourriture normale mais moins que d'habitude (1) <input type="checkbox"/> peu de nourriture solide (0) <input type="checkbox"/> seulement des liquides (0) <input type="checkbox"/> uniquement des suppléments nutritionnels (0) <input type="checkbox"/> très peu de chose (0) <input type="checkbox"/> seulement produits pour sonde ou intraveineux  <b>4) Capacité fonctionnelle :</b> Au cours du dernier mois, je quantifierais mon activité comme généralement : <input type="checkbox"/> normale, sans limitation (0) <input type="checkbox"/> pas comme d'habitude, mais je suis capable de me lever et de faire presque ce que je faisais normalement (1) <input type="checkbox"/> je n'ai pas le courage de faire la plupart des choses mais je reste moins de la moitié de la journée au lit (0) <input type="checkbox"/> je peux avoir quelques activités mais la plupart du temps je suis au lit, au fauteuil (0) <input type="checkbox"/> je suis presque toujours couché, rarement hors du lit (0)

Signature du patient : \_\_\_\_\_

La partie ci-dessous sera complétée par votre médecin, infirmière, diététicien

**5) Maladie et besoins nutritionnels en rapports :**

Diagnostic primitif (précisez) :

\_\_\_\_\_

Stade évolutif (si connu) :

\_\_\_\_\_

Besoins métaboliques :

 normaux  légèrement augmentés  moyennement augmentés  élevés**Examen physique**

Pour chaque item précisez : 0 = absent    + = faible    ++ = moyen    +++ = sévère

\_\_\_ perte de graisse sous-cutanée (thorax)    \_\_\_ fonte musculaire (triceps, quadriceps, deltoïde)

\_\_\_ œdèmes des chevilles    \_\_\_ œdèmes des hanches, ascite

**Classement**

Sélectionnez un :

 A = bien nourri     B = modérément dénutri (ou suspecté tel)     C = sévèrement dénutri

**AUTEUR : Nom : VANDENHOVE**

**Prénom : Laurent**

**Date de Soutenance : Mardi 18 Mars 2014**

**Titre de la Thèse : Etude rétrospective de l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement : Pneumologie**

**DES + spécialité : Médecine Générale**

**Mots-clés : dénutrition ; cancer ; bronchique ; pulmonaire ; non à petites cellules ; stade IV**

**Résumé : Contexte :** La fréquence et la mortalité élevées font du cancer pulmonaire un enjeu de santé publique. Son diagnostic est tardif (20% des patients au stade II et 40 à 55% au stade IV). La dénutrition y est d'autant plus fréquente que le stade est évolué. Paradoxalement, il existe peu de données concernant l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des cancers bronchiques. **Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHRU de Lille. Les patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV et suivis dans ce service entre le 1er Janvier 2011 et le 31 Décembre 2012 ont été inclus. L'objectif principal était l'étude de l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des cancers bronchiques en évaluant la survie globale, la survie sans progression, la survenue de toxicités à 3 cures et à 6 mois de traitement. **Résultats :** Cette étude a permis d'inclure 132 patients divisés en 2 groupes : ceux ayant une perte de poids inférieure à 5% du poids habituel (n= 48, 36%) et ceux dont la perte de poids est supérieure ou égale à 5% (n= 84, 64%). Les hommes représentaient 79% de la population non dénutrie et 81% de la population dénutrie. Le Performance Status (PS) était plus souvent altéré dans la population dénutrie (37% de patients PS 3 ou 4) par rapport à la population non dénutrie (17% de patients PS 3 ou 4). La variation de poids dans le groupe de patients dénutris était en moyenne de -11,95% +/- 5.98. La survie globale et la survie sans progression étaient significativement meilleures pour les patients non dénutris que pour les patients dénutris (médianes de survie globale 8 vs. 5 mois, p = 0,003 ; survie sans progression 4 vs. 3, p = 0,003). En analyse bi-variée, il existait une tendance en faveur d'une hémato-toxicité (grade  $\geq$  3) à 6 mois de traitement plus fréquente chez les patients dénutris (45% contre 54,8%, p=0,0567). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre la survenue de toxicités cliniques et biologiques à 3 cures et à 6 mois de traitement. **Conclusion :** La dénutrition des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatiques est fréquente et associée à un moindre bénéfice de la chimiothérapie et à un pronostic péjoratif.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur LAFITTE Jean-Jacques

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur SCHERPEREEL Arnaud

Madame le Docteur MENAGER-TRICART Joëlle

Monsieur le Docteur DANIEL BUHL Nicolas

**Directeur de Thèse :** Monsieur le Docteur CORTOT Alexis