



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation de l'angle de phase par impédancemétrie bioélectrique comme
facteur de risque de mauvaise tolérance de la chimiothérapie dans les
carcinomes bronchiques : étude prospective sur 55 patients au CH Béthune**

**Présentée et soutenue publiquement le jeudi 27 mars 2014 à 18 heures
Pôle Recherche**

Par Benoît TANGUY

Jury

Président : Monsieur le Professeur Jean Jacques LAFITTE

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL
Monsieur le Professeur Jean Marc LEFEBVRE
Monsieur le Docteur Alexandre AMPERE**

Directeur de THESE : Monsieur le Docteur Alexandre AMPERE

**Thèse préparée et finalisée dans le Service de Pneumologie du Centre Hospitalier de
Béthune (Pas de Calais, France)**

LISTE DES ABREVIATIONS

BIA : Bio Impedance Analysis

BIVA : Bio Impedance Vector Analysis

IMC : Indice de Masse Corporelle

FFM : Fat Free Mass (Masse maigre)

FFMI : Fat Free Mass Index (Fraction de masse maigre)

HAS : Haute Autorité de Santé

NRI : Nutritional Risk Index

NRS : Nutritional Risk Screening

SGA : Subjective Global Assessment

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

AUC : Area Under Curve (Aire sous la courbe)

ROC : Receiver Operating Characteristic

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

PA : Phase Angle

Alb. : Albuminémie

TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	1
1.1. Contexte	1
1.2. Evaluation nutritionnelle : méthodes standard	3
1.3. L'apport de l'impédancemétrie	5
1.3.1. Principe général	5
1.3.2. L'angle de phase	6
1.3.3. Le modèle BIVA.....	7
1.4. Applications cliniques	8
1.4.1. Impédancemétrie bioélectrique	8
1.4.2. Angle de phase et BIVA	9
1.5. Objectifs de l'étude	10
2. Matériels et Méthodes	11
2.1. Population étudiée	11
2.2. Les critères étudiés	12
2.3. Mesure de la composition corporelle, du FFMI, de l'angle de phase et du hand grip test	13
2.4. Définitions de la dénutrition : valeurs de référence de FFMI, d'IMC, d'albuminémie, et hand grip test	14
2.5. Les effets indésirables post chimiothérapie	14
2.6. Etude du schéma BIVA	15
2.7. Analyse statistique	16
3. Résultats	18
3.1. Analyse descriptive	18
3.1.1. Description de la population étudiée	18
3.1.2. Caractéristiques des cancers et des traitements	19
3.1.3. Complications	20
3.2. Corrélacion entre angle de phase et complications	22
3.3. Corrélacion entre albuminémie et complications	23
3.4. Relation entre angle de phase et albuminémie	25
3.5. Corrélacion entre les autres paramètres nutritionnels et la survenue de complications	26
3.6. Etude du schéma BIVA	27
3.7. Etude des différents paramètres nutritionnels dans le dépistage des complications.....	28

4. Discussion	32
4.1. <i>Résultats principaux et leur confrontation aux données de la littérature</i>	32
4.1.1. <i>Données générales</i>	32
4.1.2. <i>Angle de phase et complications</i>	33
4.1.3. <i>Détermination du seuil de l'angle de phase</i>	35
4.1.4. <i>Le schéma BIVA</i>	36
4.1.5. <i>Albuminémie et complications</i>	36
4.1.6. <i>Autres paramètres nutritionnels et complications : étude des Se, Sp, VPP et VPN</i>	37
4.2. <i>Place de la prise en charge nutritionnelle</i>	38
4.3. <i>Limites de l'étude et perspectives</i>	40
5. Conclusion	42
Bibliographie	43
Annexes	47

1. Introduction

1.1. Contexte

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde représentant 18 % des décès par cancer ^(1,5). Si les hommes restent majoritairement concernés, cette tendance tend à s'équilibrer notamment aux Etats – Unis. Ce cancer est même devenu la première cause de décès par cancer chez les femmes aux Etats – Unis, dépassant le cancer du sein. En France on a recensé 26 624 décès causés par cette pathologie en 2005, et 34 430 nouveaux cas en 2008 ^(1,2,3,5). Il est la première cause de décès par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme depuis 2005. L'âge médian au moment du diagnostic est de 65 ans.

Le type histologique prédominant s'est modifié progressivement avec une majorité d'adénocarcinomes bronchiques, supplantant le carcinome épidermoïde longtemps majoritaire ⁽¹⁾.

Un point commun à la plupart des cancers est la dénutrition. Elle est très présente dans le cancer pulmonaire ⁽⁴⁾. Le travail de Dewys et son équipe ⁽⁸⁾ avait montré que près de 15 % des patients atteints de cancer solide avaient une perte de poids de plus de 10 % de leur poids de forme au moment du diagnostic. D'autres études ont montré que la proportion de patients dénutris pouvait atteindre 40 % en cas de cancers pulmonaires ⁽⁴⁾. Cette dénutrition est d'ailleurs d'autant plus sévère que le stade carcinologique est avancé.

La dénutrition protéino-énergétique, selon la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS), résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires, notamment musculaires, qui ont des conséquences fonctionnelles délétères. La carence protéino-énergétique entraîne des conséquences fonctionnelles négatives. L'élément le plus visible, en particulier par le patient et son

entourage est la perte de poids. L'amaigrissement s'accompagne d'une perte de force musculaire, d'une diminution de la fonction d'organe et de l'altération de la fonction immunitaire exposant à un risque accru d'infections. Dans les cancers en général et dans le cancer pulmonaire en particulier, la dénutrition s'accompagne souvent d'une cachexie. L'altération du statut nutritionnel du patient n'est pas la seule résultante d'une inadéquation entre les apports et les besoins. Il existe également des mécanismes responsables de ces altérations, en particulier la cachexie responsable d'un phénomène de protéolyse musculaire et une inhibition de l'anabolisme ⁽⁴⁾.

L'altération de l'état nutritionnel a un impact majeur sur la qualité de vie des patients ⁽⁶⁾. Il existe une corrélation entre l'état de dénutrition et l'augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients même non cancéreux ⁽⁷⁾. Cette diminution des capacités de l'organisme à répondre à divers types d'agressions conditionne des éléments essentiels ayant une influence sur la survie du patient, comme une diminution de la résistance aux infections, une altération de l'état général, une perte d'autonomie, mais également sur le type de traitement proposé.

Une notion importante démontrée par plusieurs équipes dont celle de Dewys et al. ⁽⁸⁾ en 1980 ou celle d'Andreyev et al. ⁽⁹⁾ en 1998 est la corrélation entre la perte de poids et la mauvaise tolérance du traitement par chimiothérapie, avec une toxicité accrue se manifestant par des complications essentiellement hématologiques et digestives, ainsi qu'une altération de la qualité de vie. Ceci a été démontré dans les cancers colorectaux avec une relation retrouvée entre la dénutrition et l'augmentation de la toxicité des traitements par chimiothérapie ⁽³⁸⁾. Un travail sur des patients atteints de néoplasie ORL a démontré que l'effet néfaste perdurait après même l'arrêt du traitement ⁽⁶⁾. Peu d'études ont été menées sur la tolérance des traitements par rapport au statut nutritionnel des patients traités.

Pour le cancer pulmonaire, plusieurs études ont montré cette corrélation entre perte de poids et mauvaise tolérance aux traitements ^(11, 12). La perte de poids apparaît comme un facteur pronostique indépendant de la survenue de complications dans les cancers à petites cellules et non à petites cellules ^(8, 13, 14) et peut diminuer la réponse aux traitements ⁽¹⁴⁾.

Influençant de façon négative la tolérance au traitement par chimiothérapie mais également la qualité de la réponse aux traitements, la dénutrition apparaît comme un facteur important qu'il est nécessaire de dépister chez ces patients.

1.2. Evaluation nutritionnelle : méthodes standard

Différentes méthodes sont utilisées pour évaluer l'état nutritionnel d'un patient. Les paramètres anthropométriques et biologiques sont les plus fréquemment employés.

Sur le plan anthropométrique, les deux mesures importantes sont celles de la taille et du poids. Une diminution de poids de 10% par rapport au poids de forme en 6 mois ou de 5% en 1 mois est associée dans de nombreuses études à une augmentation de la morbi – mortalité ⁽¹⁰⁾. Cela apparaît donc comme un facteur de mauvais pronostic. La mesure de la taille est utilisée pour le calcul de l'indice de Quetelet ou Indice de Masse Corporelle. Il est défini selon la formule : $IMC = \text{poids(kg)} / \text{taille(m)}^2$. On parle de dénutrition s'il est inférieur à 18,5 kg/m² chez une personne de moins de 70 ans ou inférieur à 21 kg/m² chez une personne de plus de 70 ans (selon les recommandations HAS).

Le hand grip test est également utilisé. Il s'agit d'une méthode de mesure de la force musculaire. Des études ont démontré sa corrélation avec la survie des patients et la survenue de complications lors des cancers. La force musculaire est mesurée en kg. Des tables de

normes sont disponibles et dépendent de la main avec laquelle le test a été réalisé, du sexe et de l'âge du patient ⁽³⁶⁾.

Les critères biologiques mesurés sont le plus souvent l'albuminémie, la pré – albuminémie et la CRP. L'hypoalbuminémie est un critère de morbi – mortalité mais reste non spécifique pour statuer sur la dénutrition de façon isolée⁽¹⁰⁾. Le seuil de 39 g/L est retenu.

Certains outils spécifiques de dépistage sont utilisés en cancérologie. Ils se présentent sous forme de score. Le Nutritional Risk Index (NRI) ou index de Buzby utilisé depuis 1991 permet de classer les patients selon le degré de dénutrition. Son calcul est obtenu par une formule utilisant l'albuminémie, et la variation de poids entre le poids habituel et le poids actuel. Le poids habituel correspond au poids le plus élevé retrouvé dans les 2 à 6 mois avant l'évaluation nutritionnelle. La formule est la suivante : $NRI = (15,9 \times \text{albuminémie (g/L)} + [0,417 \times (\text{poids habituel} - \text{poids actuel}) / \text{poids habituel}]$. Le score est sur 100. On considère une dénutrition modérée en dessous de 97,5 ⁽¹⁰⁾.

Un bon reflet de la dénutrition est la perte de masse maigre ⁽⁷⁾. Cette donnée apporte une indication plus intéressante que la seule perte de poids. Il a été démontré que cette diminution de masse maigre était en relation avec une augmentation de la toxicité des traitements et une diminution de la survie des patients. La toxicité accrue vis à vis des traitements peut déboucher sur une modification de la posologie des produits utilisés, un changement ou même un arrêt du traitement ⁽⁶⁾. Pour quantifier la masse maigre, il faut pouvoir mesurer la composition corporelle. Un outil le permettant est l'impédancemétrie.

1.3. L'apport de l'impédancemétrie

1.3.1. Principe général

L'impédancemétrie est actuellement une méthode validée de mesure de la composition corporelle relativement aisée à réaliser en routine ^(16,21). Elle permet d'évaluer la composition corporelle en différenciant la part de masse grasse, masse maigre et masse hydrique ⁽¹⁵⁾.

Le principe ⁽¹⁷⁾ consiste en l'administration d'un courant électrique alternatif de très faible intensité à différentes fréquences à travers des électrodes placées sur les 4 membres.

L'effet capacitif de la peau, qui provoque un déphasage du courant par rapport à la tension appliquée, est évité en utilisant quatre électrodes collées sur la peau préalablement dégraissée en surface, par de l'éther par exemple. Deux données sont importantes ^(18,19) : la résistance et la réactance. Toutes les substances ont une résistance (R) naturelle au flux du courant électrique, défini selon la loi d'Ohm : $U = RI$ (avec U : la tension en Volts ; R : la résistance en Ohms ; et I : l'intensité en Ampères). Dans le corps, les tissus maigres et l'eau ont une faible résistance. Les tissus à haute résistance sont plutôt l'os et la masse grasse. La réactance (Xc) représente l'opposition au flux instantané de courant électrique causée par un condensateur. Elle est inversement proportionnelle à la fréquence. Si l'on considère la membrane cellulaire comme un condensateur, une réactance élevée signifie que la membrane cellulaire est épaisse et donc de bonne qualité. Une réactance élevée donne une indication sur la qualité et l'intégrité de la membrane cellulaire.

Quand la fréquence est élevée (à partir de 10 kHz), le courant peut d'autant plus facilement franchir la résistance membranaire. En effet, la cellule va se comporter comme un

condensateur grâce à sa membrane bi-lipidique en déphasant l'intensité et la tension. Ce courant à haute fréquence permet alors la mesure de l'eau totale, et à basse fréquence, la mesure du secteur hydrique extra – cellulaire. Un logiciel permet ensuite le calcul de la part d'eau, de masse maigre et de masse grasse à partir d'équations obtenues après la mesure des différents compartiments de l'organisme avec de l'eau tritiée ou du sodium marqué.

L'avantage de cette technique est sa simplicité d'utilisation, son caractère non invasif, sa rapidité de réalisation et son faible coût.

1.3.2. L'angle de phase

Une donnée importante en impédancemétrie est l'angle de phase ^(18, 19, 20, 21).

L'angle de phase est une méthode linéaire de la relation entre réactance et résistance. Il est calculé selon la formule : $(X_c/R) \times 180^\circ / \pi$ (figure 1).

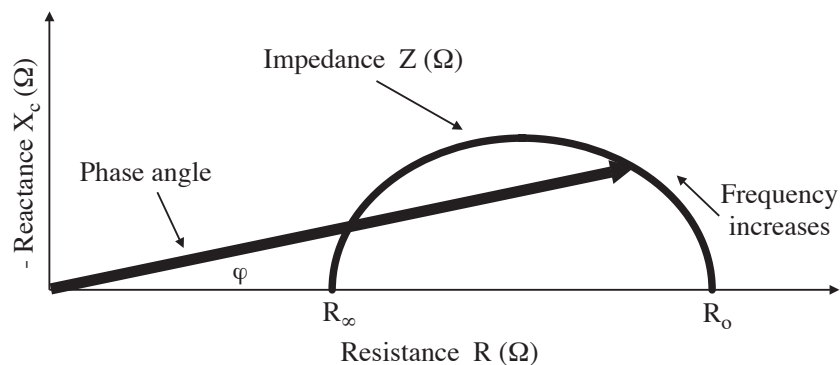


Figure 1. Diagramme représentant l'angle de phase ; Ses relations avec la résistance (R), la réactance (X_c), l'impédance (Z) et la fréquence du courant appliqué.

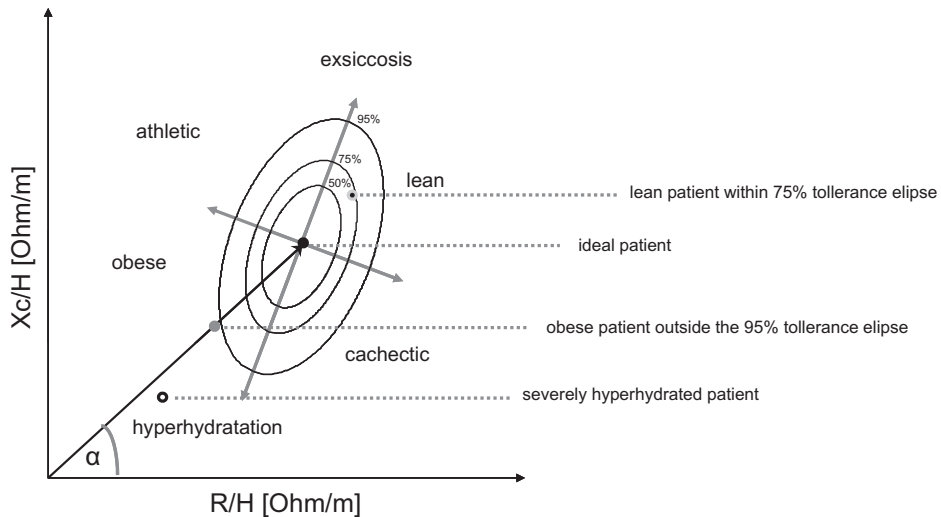
Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. Clin Nutr. 2004 Oct;23(5):1226-43.

Etant en rapport direct avec la réactance, il représente la qualité des tissus et donne une indication sur l'état des cellules, leur intégrité physique et leur état de fonctionnement. Plusieurs études ont montré que la valeur de l'angle de phase chez des personnes saines était comprise entre 5 et 7 ° en moyenne ^(18, 19). Un angle de phase bas est plutôt en faveur d'une altération des tissus.

L'angle de phase apparaît comme un indicateur du statut nutritionnel du patient, du fonctionnement d'organes, de l'état de santé du patient.

1.3.3. Le modèle BIVA (bio impedance vector analysis)

Le BIVA, mis au point par Piccoli et al. ⁽²³⁾, est une méthode graphique permettant d'évaluer de façon visuelle l'état d'hydratation et le statut nutritionnel d'un patient. Cette approche reprend les paramètres de l'angle de phase (résistance et réactance) mais normalisé par rapport à la taille du patient. En plus de la mesure qualitative de masse maigre, le vecteur donne une indication concernant l'état d'hydratation du patient. Sur un même graphique on peut donc retrouver facilement le statut hydrique, la masse cellulaire corporelle et l'état des cellules. Ces données sont plus informatives que l'angle de phase seul. En effet, différents points sur le vecteur peuvent correspondre à une même valeur de l'angle de phase. Le modèle BIVA peut aisément faire la différence entre un patient obèse et un patient athlétique et entre un patient cachectique et un patient ayant une masse musculaire élevée grâce à la longueur du vecteur pour une même valeur de l'angle de phase. Ce modèle est détaillé sur la figure 2.



. Different positions of the vector in the RXc graph indicating different body composition can theoretically produce comparable phase angles (α). Longitudinal changes in hydration and cell mass are therefore interpreted more reliably by BIVA than phase angle alone.

Figure 2. Schéma BIVA

Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis-- clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clin Nutr. 2012 Dec;31(6):854–61.

1.4. Applications cliniques

1.4.1. Impédancemétrie bioélectrique

La dénutrition entraîne des modifications au niveau de la membrane cellulaire et des fluides. Ces perturbations sont détectables par la méthode d'impédancemétrie bioélectrique. Plusieurs études ont montré l'apport de cette technique pour détecter les patients « à risque » comme par exemple, en situation préopératoire ⁽²²⁾. Dans le cancer du poumon, il a été montré que les paramètres de l'impédancemétrie donnaient plus d'informations sur l'altération des tissus que la seule mesure de la perte de poids en terme de pronostic ⁽²³⁾. Il en est de même dans des pathologies chroniques comme la Broncho

Pneumopathie Chronique Obstructive. L'impédancemétrie permet l'évaluation de la masse maigre qui est alors un facteur prédictif indépendant de mortalité ⁽²⁴⁾. Enfin elle peut être un outil de suivi des patients en cours de renutrition, mesurant les modifications de la composition corporelle ⁽²⁵⁾.

1.4.2. Angle de phase et BIVA

De nombreuses études concernant l'angle de phase ont été rapportées dans la littérature ^(26 - 30). Il existe une corrélation entre angle de phase et état nutritionnel. En comparant deux populations, l'une saine et l'autre dénutrie (selon les scores de dénutrition standard), l'angle de phase est diminué et associé à la dénutrition dans la population générale ⁽²⁶⁾. Ceci est démontré aussi dans certains contextes précis comme les pathologies hépatiques chroniques (cirrhose, hépatites, carcinome hépato cellulaire) ⁽²⁷⁾. L'angle de phase bas apparaît également comme un facteur pronostique de mortalité dans le cancer du sein ⁽²⁸⁾, le cancer du poumon ⁽²⁹⁾, le cancer colorectal ⁽³⁰⁾. Il est associé à une augmentation des complications (augmentation de la durée d'hospitalisation, complications infectieuses, diminution de la survie) chez les patients hospitalisés en secteur conventionnel ⁽³¹⁾ ou en réanimation ⁽³²⁾, les patients ayant subi une chirurgie cardiaque ⁽³³⁾ ou encore une greffe de cellules hématopoïétiques ⁽³⁴⁾.

Il n'existe pas à notre connaissance de travail étudiant la corrélation entre l'angle de phase et la tolérance des traitements dans le cancer du poumon.

1.5. Objectifs de l'étude

Cette étude a pour but d'évaluer l'intérêt de la mesure d'un angle de phase par impédancemétrie bioélectrique, témoin indirect d'une dénutrition, comme facteur de risque de mauvaise tolérance d'un traitement par chimiothérapie dans le carcinome bronchique, notamment par la survenue de complications hématologiques et digestives. Dans un deuxième temps, nous comparerons les paramètres obtenus par impédancemétrie (la masse maigre, l'indice de masse maigre ou l'angle de phase) aux critères de dénutrition standard utilisés.

2. Matériels et méthodes

2.1. Population étudiée

Cette étude prospective, monocentrique a été menée dans le service de pneumologie du Centre Hospitalier de Béthune (France) sur la période d'octobre 2012 à octobre 2013. L'ensemble des patients consécutifs présentant un cancer broncho – pulmonaire, tous types histologiques confondus, tous stades TNM confondus, et entrant nouvellement dans un protocole de chimiothérapie, en première, deuxième ou troisième ligne, ont été inclus. Chaque patient inclus venait de se voir découvrir un cancer broncho – pulmonaire (ou venait de bénéficier d'une réévaluation de son traitement), histologiquement prouvé, et pour qui un traitement par chimiothérapie exclusive ou associée à une autre thérapeutique (radiothérapie et/ou chirurgie) a été décidé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'Oncologie Thoracique du Centre Hospitalier.

Les traitements par chimiothérapie ont été différenciés en 3 groupes : le premier groupe comporte les traitements à base de sels de platine (doublet ou triplet), les deuxième et troisième groupes sont respectivement des bithérapies et monothérapies sans sels de platine. Les produits utilisés sont nombreux : cisplatine, carboplatine, pemetrexed, bevacizumab, docétaxel, topotécan, étoposide, vinorelbine et gemcitabine. La ligne de chimiothérapie a été précisée pour chaque patient.

Les critères d'exclusion étaient les patients porteurs d'un pace-maker (par contre-indication de réalisation de l'impédancemétrie), les patients bénéficiant d'un traitement par un autre schéma thérapeutique (thérapie ciblée, radiothérapie exclusive, chirurgie exclusive)

Chaque patient a été suivi durant le premier cycle de chimiothérapie jusqu'à réévaluation thérapeutique, cette période étant de 17 semaines au maximum, dans notre étude.

2.2. Les critères étudiés

Pour chaque patient nous avons recueilli des critères d'ordre démographique, clinique et biologique.

Les critères démographiques étudiés sont : l'âge et le sexe.

Les critères cliniques mesurés ou calculés sont : la taille, le poids, l'indice de masse corporelle, l'indice de performance (Performans Status), le type histologique, le stade TNM. L'indice de performance reposait sur le score OMS (annexe 1) évalué de 0 à 4 : normal (0), capacité physique diminuée mais n'entravant pas les activités quotidiennes (1), altération des capacités de travail avec alitement moins de 50% du temps (2), capacité physique uniquement pour quelques soins personnels avec alitement plus de 50% du temps (3), incapacité de prendre soin de soi – même et alité ou assis en permanence (4).

Le stade néoplasique repose sur la classification TNM selon le IASLC Staging (classification de 2007, révisée en 2009) (annexe 2). Elle évalue la tumeur selon sa taille (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence ou non de métastases (M).

Sur le plan biologique, l'albuminémie était mesurée sur un bilan sanguin réalisé avant la première cure de chimiothérapie soit au laboratoire du Centre Hospitalier, soit dans un laboratoire en ville.

2.3. Mesure de la composition corporelle, du FFMI, de l'angle de phase et du hand grip test

Le jour de réalisation de la première cure de chimiothérapie ou lors de la consultation d'annonce, les mesures du poids, de la taille, de la composition corporelle, de l'angle de phase et de l'indice de masse maigre (FFMI) ont été effectuées. Le consentement oral de chaque patient a été obtenu après l'avoir informé des principes de l'étude et des examens réalisés. La taille a été mesurée par une même toise dans le service et le poids par une balance à aiguille, patient dévêtu. L'angle de phase et le FFMI ont été déterminés directement par impédancemétrie (BIACORPUS RX 4000 – 0,8 mA ; 50 kHz) (annexe 3). Cette mesure a été effectuée chez un patient allongé, dévêtu, bras le long du corps, jambes légèrement écartées, et n'ayant aucun contact avec un objet métallique. Quatre électrodes sont utilisées : deux sont placées sur le dos des mains et deux sur la face dorsale des pieds. Le revêtement cutané a été préalablement nettoyé et dégraissé à l'Ether avant apposition des électrodes. La température du patient était relevée.

L'impédancemètre mesure alors la composition corporelle en masse grasse, masse maigre (FFM) et eau et mesure l'angle de phase. Afin d'ajuster la valeur de FFM selon les données morphologiques du patient, l'index de masse maigre (FFMI (kg/m^2)) a été calculé selon la formule suivante : $\text{FFM (kg)} / \text{taille (m)}^2$. (annexe 4)

La réalisation du hand grip test a été faite le même jour que l'impédancemétrie. Le patient est en position assise, détendu, les pieds touchant le sol. Il saisit le dynamomètre, avant – bras fléchi à 90°. Avec la main dominante, il effectue plusieurs tractions avant d'effectuer le test. La mesure (en kg) est relevée sur le cadran et reportée dans le dossier.

2.4. Définitions de la dénutrition : valeurs de référence de FFMI, de l'IMC, d'albuminémie, hand grip test

Les indicateurs de référence de dénutrition dans cette étude sont une valeur basse de FFMI, un IMC bas et une hypoalbuminémie. Les valeurs basses de FFMI sont définies comme inférieures à 18,7 kg/m² chez l'homme et à 14,9 kg/m² chez la femme, selon les études effectuées chez des sujets sains⁽³⁵⁾. La dénutrition est estimée à partir d'IMC inférieur ou égal à 21 kg/m² (critères HAS 2008). L'hypoalbuminémie est définie comme un taux sérique d'albumine inférieur à 35 g/L (valeur de référence en oncologie)⁽¹⁰⁾.

2.5. Les effets indésirables post chimiothérapie

Les effets indésirables post chimiothérapie ont été recueillis d'après les dossiers des patients durant la première phase de chimiothérapie. Les effets indésirables relevés sont ceux pouvant entraîner une perturbation (annulation, report, modification de dose) dans la réalisation de la cure donc essentiellement les effets hématologiques et digestifs. Les effets ont été classés selon leur gravité d'après la classification OMS (annexe 6). Sur le plan hématologique, nous avons relevé la survenue d'aplasie, d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie. Sur le plan digestif, les effets retenus sont l'apparition de nausées, de vomissements et de diarrhées. Le délai d'apparition des effets est défini comme la durée en semaines entre la première cure et l'apparition du premier effet indésirable. Par ailleurs, si le décès du patient est survenu durant la période d'observation, il a été relevé comme une complication.

Toutes les données ont été recueillies et rassemblées sur un formulaire (annexe 5).

2.6. Etude du schéma BIVA

Enfin, nous avons voulu étudier le schéma BIVA comme méthode visuelle rapide de dépistage des patients dénutris, pouvant être à risque de développer des complications. Chaque état de composition corporelle est représenté par un point dans le graphique. Tous les patients ayant un état de dénutrition importante, c'est à dire ayant un point en dehors du cercle et en dessous de la droite représentant l'angle de phase ont été recensés comme « à risque » (ou BIVA positif dans notre étude). Une relation avec la survenue de complications a ensuite été recherchée.

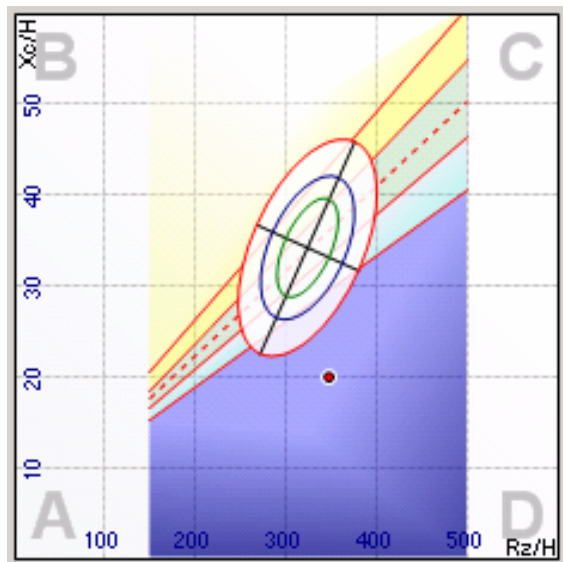


Figure 3. Schéma BIVA.
Exemple (point rouge) d'un patient dénutri, zone « positive »

2.7. Analyse statistique

Les données ont été recueillies sur tableur via le logiciel Excel® et les analyses statistiques réalisées avec le logiciel R version 3.2.0.

Après recueil des informations sur les données démographiques et cliniques des patients, le type histologique et le stade carcinologique, les caractéristiques des traitements et les complications survenues, une analyse descriptive a été réalisée.

La réalisation de courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) a permis de rechercher pour l'angle de phase et l'albuminémie les seuils les plus discriminants pour prédire la survenue de complications selon le paramètre étudié. Le seuil retenu était celui pour lequel l'aire sous la courbe (AUC) était la plus élevée.

Une analyse de survie a été réalisée pour rechercher les déterminants de la survenue de complications. La durée de survenue des complications est définie par le délai entre le moment d'entrée dans l'étude et la survenue de la première complication avec une durée maximale de suivi de 17 semaines.

Des courbes de Kaplan-Meier ont été réalisées pour représenter la survenue de complications selon les paramètres analysés ; pour discrétiser l'albuminémie et l'angle de phase en deux classes (valeurs normales et valeurs basses), nous avons retenu les seuils obtenus par l'analyse des courbes ROC.

Le lien statistique entre la survenue de complications et les paramètres considérés a été analysé, lorsque les courbes ne se croisaient pas, soit par un test du logrank, soit par un test de survie de Wilcoxon. La recherche de corrélation entre la survenue de complications (variable qualitative) et les différents paramètres de dénutrition (variables quantitatives) a également été réalisée en étude bivariée à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon

indépendant. La recherche de corrélation entre 2 variables qualitatives a été réalisée à l'aide du test du Khi-2. Le seuil de significativité retenu pour ces tests était de 5%.

Enfin, la recherche de la pertinence du schéma BIVA pour dépister des patients dénutris susceptibles de développer des complications a nécessité le calcul de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative. Il en est de même pour rechercher la pertinence de la FFMI, de l'IMC, du score NRI, de l'angle de phase et de l'albuminémie. Pour le FFMI, les calculs ont été effectués uniquement chez l'homme devant l'effectif trop faible de femmes. Le seuil retenu est 18,7 kg/m². Pour l'IMC et l'albuminémie, les seuils sont ceux de la littérature, soient respectivement 21 kg/m² et 35 g/L. Le seuil du score NRI est 97,5 correspondant à une dénutrition modérée. Enfin pour l'angle de phase, le seuil est celui étant le plus discriminant dans notre étude.

3. Résultats

3.1. Analyse descriptive

3.1.1. Description de la population étudiée

Pendant la période d'observation, sur les 60 patients évalués, 55 ont été inclus. Les 5 patients exclus l'ont été en raison de la non conformité de leur traitement initial avec l'étude ou du changement de traitement pendant la période d'observation. Aucun patient n'a refusé de participer à l'étude.

Sur cette cohorte, 80 % étaient des hommes avec un âge moyen de 62 ans. La majorité était cliniquement reconnue en bon état général car 29 (53%) étaient OMS 1 et 9 étaient OMS 0 (16 %). L'ensemble de ces données est regroupé dans le tableau 1.

		n	% ou moyenne +/- écart type
Patients :			
- sexe	hommes	44	80 %
	femmes	11	20 %
- âge (années)			62,4 +/- 9,6
- poids (kg)			69,2 +/- 15,2
Statut nutritionnel :			
- albuminémie (g/L)			34,8 +/- 6,4
- IMC (kg/m ²)			24 +/- 5,4
- angle de phase (°)			4,6 +/- 1,5
- FFMI (kg/m ²)			17,97 +/- 2,71
- hand grip test (kg)			30,6 +/- 13,2
- dénutrition selon score NRI	< 97,5	37	67 %
Performans status (score OMS) :			
	OMS 0	9	16 %
	OMS 1	29	53 %
	OMS 2	8	15 %
	OMS 3	9	16 %
	OMS 4	0	0 %

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée.

3.1.2. Caractéristiques des cancers et des traitements

Le type histologique le plus représenté est l'adénocarcinome avec 26 cas (47 %). Il est suivi par le carcinome épidermoïde et le carcinome à petites cellules comptant chacun 11 cas soit 20 %. Environ deux tiers des patients avaient un cancer métastatique à l'entrée dans l'étude : 37 patients (67 %) étaient classés stade IV à l'inclusion. Le stade IIIb est le deuxième le plus représenté avec 7 patients (13 %).

Concernant le traitement, 50 patients (91 %) sur les 55 inclus bénéficiaient d'un doublet ou triplet de chimiothérapie incluant des sels de platine associés à un ou deux autres produits. Les autres recevaient un doublet ou une monothérapie sans sel de platine. Pour la majorité il s'agissait d'une première ligne de traitement (93 %).

	n	pourcentage %
Type histologique :		
- adénocarcinome	26	47 %
- carcinome épidermoïde	11	20 %
- carcinome à petites cellules	11	20 %
- indifférencié	7	13 %
Stade tumoral :		
- Ia	0	0 %
- Ib	1	2 %
- IIa	4	7 %
- IIb	1	2 %
- IIIa	5	9 %
- IIIb	7	13 %
- IV	37	67 %
Type de chimiothérapie :		
- doublet ou triplet avec platine	50	91 %
- monothérapie	3	5,5 %
- doublet autre	2	3,5 %
Ligne de chimiothérapie :		
- 1 ^{ère} ligne	51	93 %
- 2 ^{ème} ligne	2	4 %
- 3 ^{ème} ligne	2	4 %

Tableau 2. Caractéristiques des cancers et des traitements

3.1.3. Complications (figure 4)

Dans la population étudiée, 34 patients (62 %) ont présenté au moins une complication. Parmi ces complications, on a recensé 22 complications hématologiques (40 % des patients), 14 complications digestives (25 % des patients), et 7 décès imputables à la chimiothérapie (13 % des patients) survenus durant la période de l'étude.

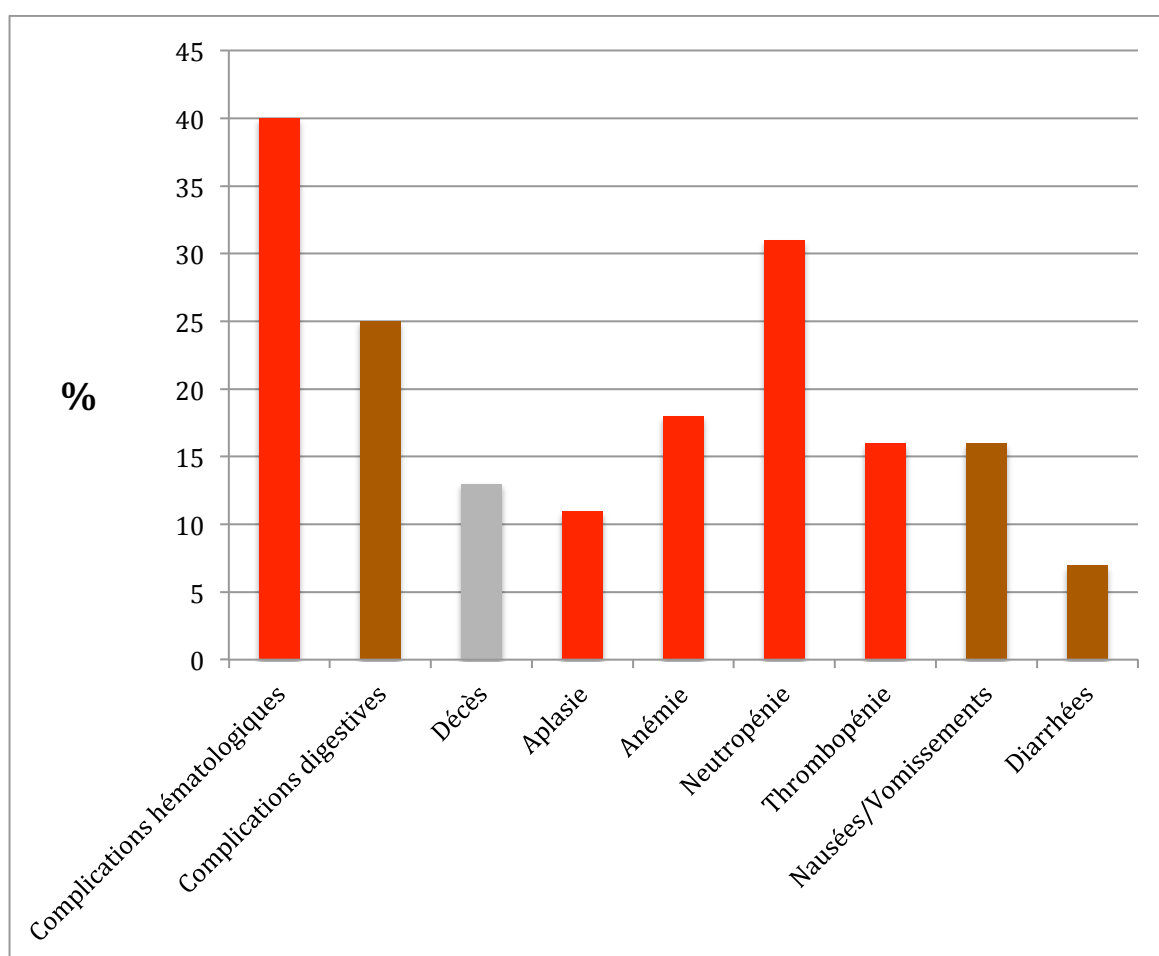


Figure 4. Survenue de complications en pourcentage de la population

Sur le plan hématologique, la complication la plus souvent retrouvée est la neutropénie (17 patients, 31 %) ; elle était le plus souvent grave, 14 patients (25,5 %) ayant présenté une neutropénie de grade 3-4 OMS. L'anémie et la thrombopénie étaient moins

fréquentes, mises en évidence respectivement chez 10 (18 %) et 9 patients (16 %). L'anémie était souvent de grade 1-2 (9 patients, 16 %). La thrombopénie était de grade 1-2 chez 3 patients (5,5 %) et de grade 3-4 chez 6 patients (11 %). Parmi ces patients, 6 (11 %) ont présenté une aplasie. (figure 5)

Sur le plan digestif, on a recensé 9 patients (16 %) ayant eu des nausées/vomissements, dont 7 de grade 1-2 et 4 patients ayant eu des diarrhées (7 %) dont 3 de grade 3-4 et 1 de grade 1-2. (figure 5)

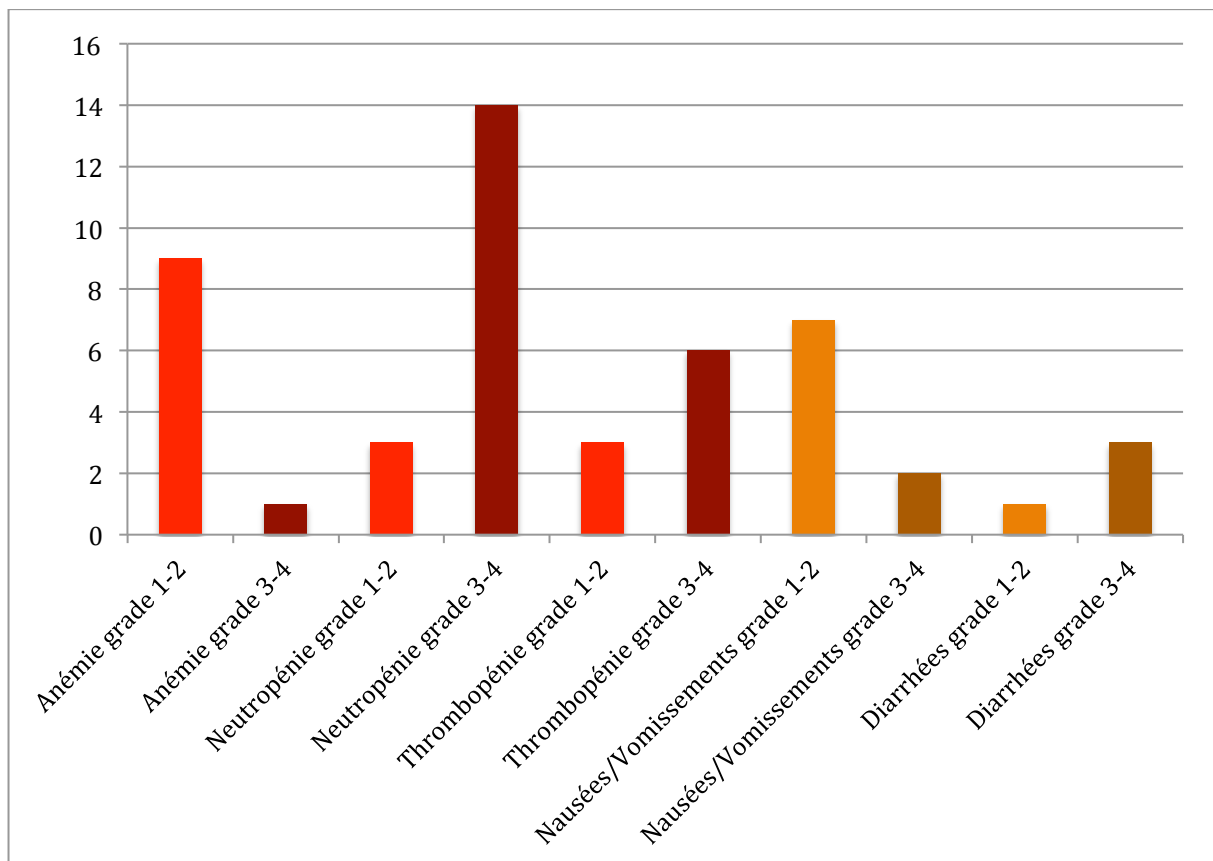


Figure 5. Complications selon le grade OMS (en effectifs)

3.2. Corrélation entre angle de phase et complications

En analyse bivariée, la valeur de l'angle de phase dans la population présentant des complications était plus basse ($4,118^\circ \pm 1,397$) que chez les patients sans complication ($5,324^\circ \pm 1,291$) ($p = 0,003$) (figure 6).

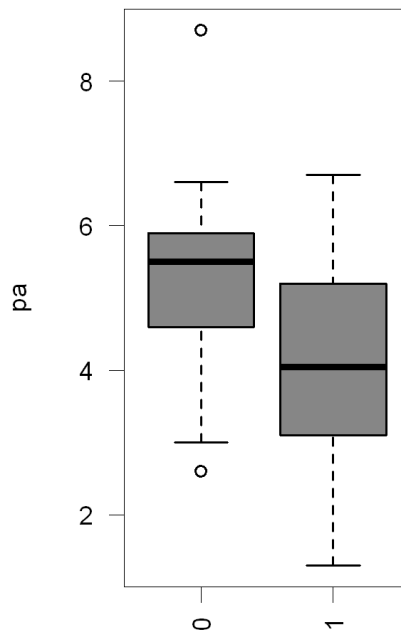


Figure 6. Valeurs moyennes de l'angle de phase en fonction des complications
pa = angle de phase ; 0 = pas de complication ; 1 = complication
(test de Wilcoxon indépendant, $p = 0,003$)

La réalisation d'une courbe ROC a permis de définir un seuil de l'angle de phase le plus discriminant pour déterminer la survenue de complications. Le seuil de $4,3^\circ$ se révèle être le plus représentatif avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,74. (annexe 7)

Une courbe de survie en fonction du seuil de l'angle de phase de $4,3^\circ$ a ensuite été réalisée. On retrouve une association significative entre la valeur de l'angle de phase bas ($< 4,3^\circ$) et la survenue de complications. Les patients ayant un angle de phase inférieur à $4,3^\circ$ développent davantage de complications que ceux étant au dessus du seuil. ($p = 0,03$). Les médianes n'ont pu être calculées en raison de l'effectif insuffisant de la population. (figure 7)

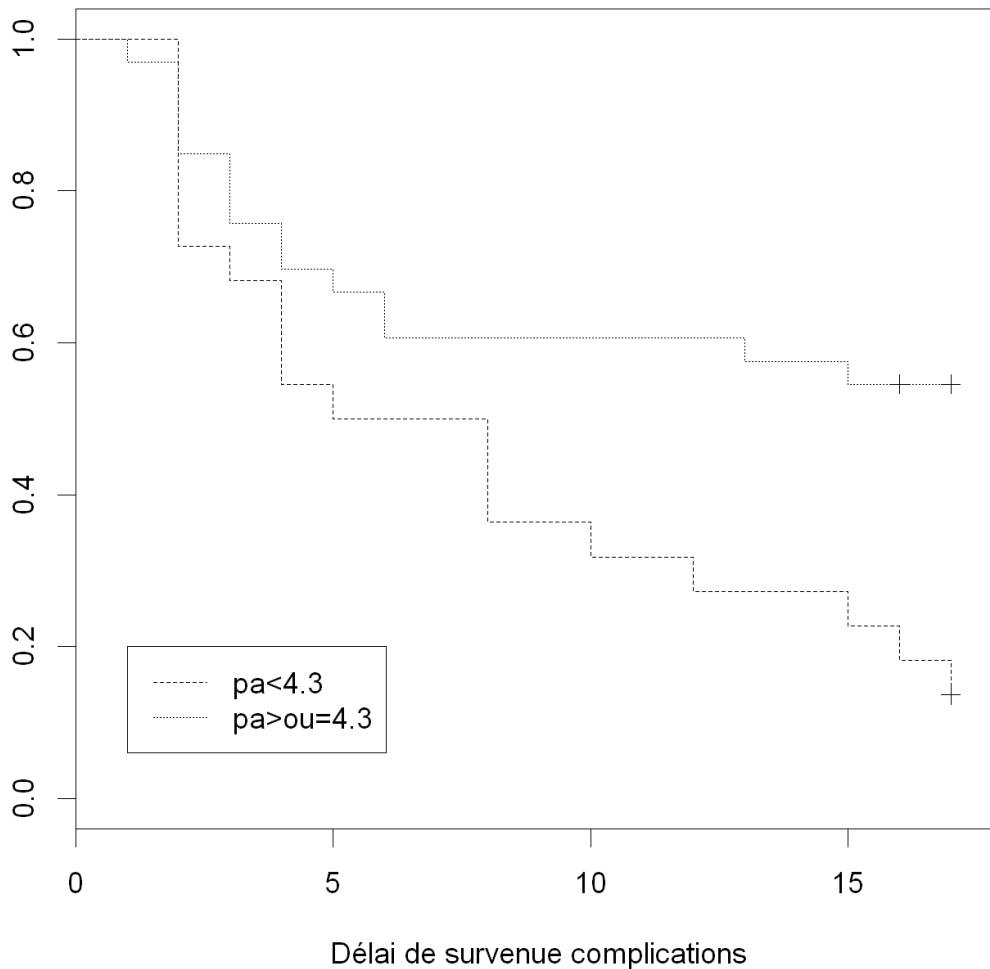


Figure 7. Courbe de survie en fonction de l'angle de phase au seuil de $4,3^\circ$ (délai de survenue de complications en semaines) (test du Log-rank, $p = 0,0316$)

3.3. Corrélation entre albuminémie et complications

De la même façon, il existe une relation significative entre le taux d'albumine et la survenue de complications. Le taux d'albumine est significativement plus bas dans la population avec complications ($32,906 \pm 6,575$) que dans la population n'ayant pas présenté de complications ($37,919 \pm 5,003$) ($p = 0,002$) (figure 8).

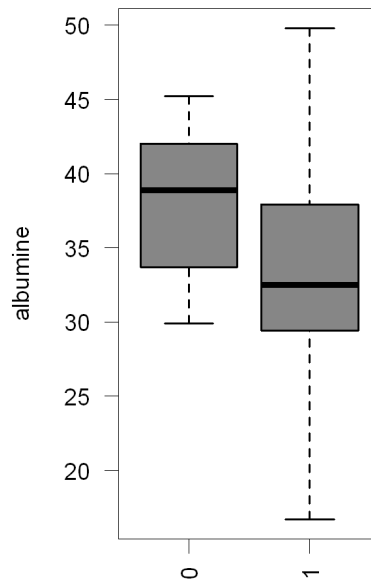


Figure 8. Valeurs moyennes de l'albuminémie en fonction des complications
 0 = pas de complication ; 1 = complication
 (test de Wilcoxon indépendant, $p = 0,0021$)

Le seuil le plus significatif pour la survenue de complications révélé par la courbe ROC est de 33 g/L avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,751 (annexe 8).

L'analyse en survie retrouve une association significative entre un taux d'albumine bas (< 33 g/L) et la survenue de complications ($p = 0,005$). En raison d'effectifs trop restreints, les médianes n'ont pas pu être calculées (figure 9).

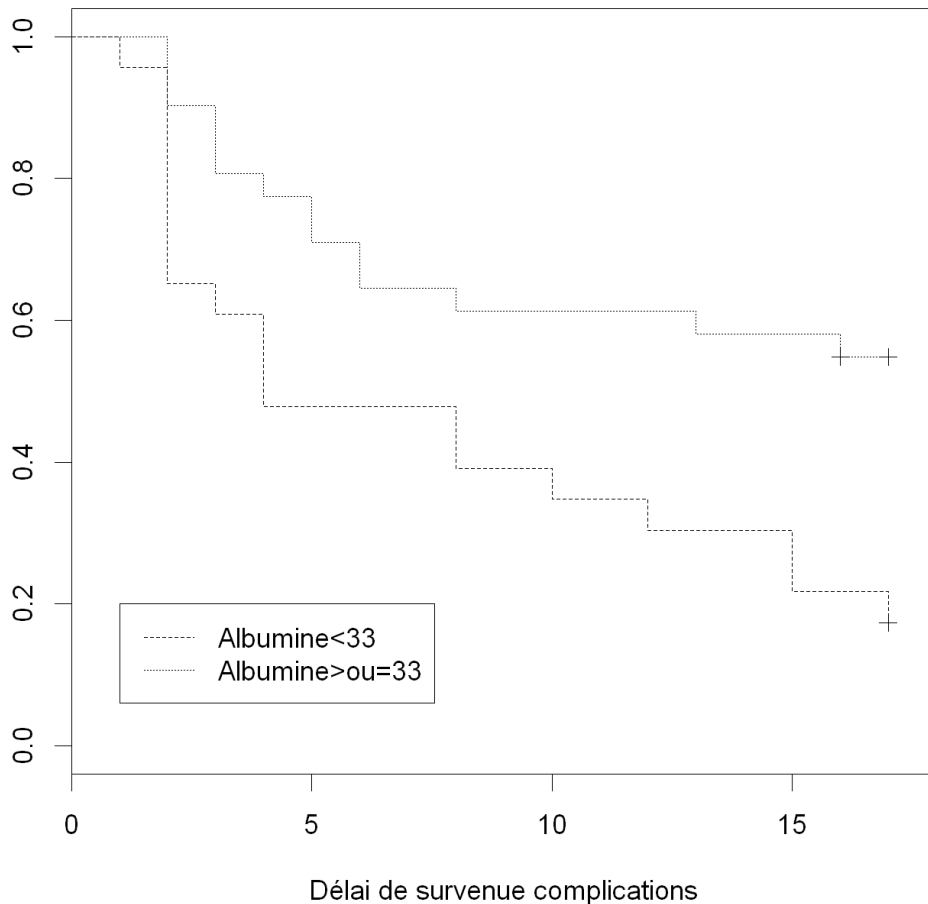


Figure 9. Courbe de survie en fonction de l'albuminémie au seuil de 33 g/L (délai de survenue de complications en semaines) (test du Log-rank, $p = 0,005$)

3.4. Relation entre angle de phase et albuminémie (figure 10)

Une étude a montré la relation entre l'angle de phase et l'albuminémie ⁽²⁶⁾. L'angle de phase est significativement plus bas chez les patients dont l'albuminémie est inférieure à 35 g/L. Dans notre étude, on retrouve cette relation. Elle est représentée par ce graphique mettant en avant la corrélation entre albuminémie et angle de phase selon le statut nutritionnel de chaque patient. Les patients dénutris ont plutôt un angle de phase et un taux d'albuminémie plus bas que les patients non dénutris.

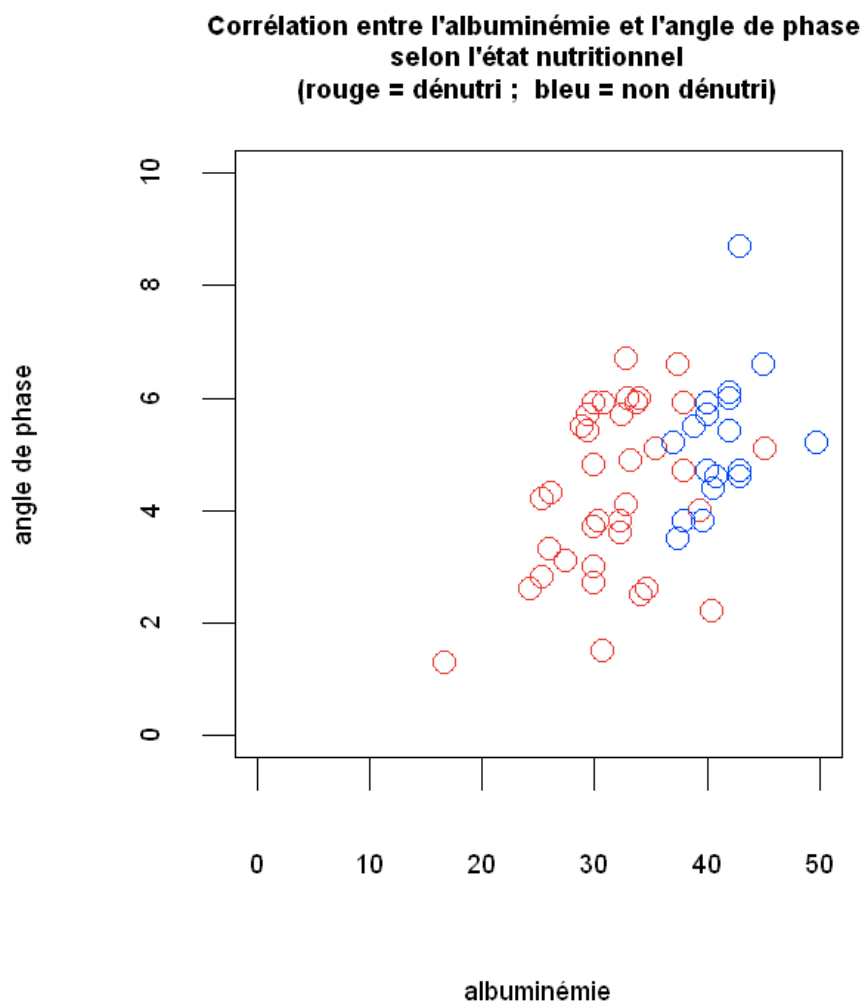


Figure 10. Représentation de la corrélation entre l'albuminémie et l'angle de phase selon l'état nutritionnel des patients

3.5. *Corrélation entre les autres paramètres nutritionnels et la survenue de complications*

En analyse de survie, il existe une relation significative entre la survenue de complications et la dénutrition définie selon le score NRI ($p = 0,023$) (annexe 9)

Il n'a pas été mis en évidence de relation significative entre l'IMC et la survenue de complications ($p = 0,06$). Il en est de même pour le hand grip test ($p = 0,729$) et l'indice de

performance OMS ($p = 0,225$). En revanche, il existe une différence significative pour les valeurs de la FFMI (fraction de masse maigre) : dans la population avec complications, la valeur de FFMI est plus basse ($17,524 \pm 2,621$) que dans la population sans complication ($18,696 \pm 2,745$) ($p = 0,05$).

Concernant l'analyse en survie, il n'a pas été mis en évidence de relation significative entre d'une part, la survenue de complications et le performans status et d'autre part, entre la survenue de complications et la mesure du hand grip test.

En revanche, on retrouve une corrélation entre la survenue de complications et l'IMC dans le sous – groupe de patients dont l'IMC est inférieur à 20 kg/m^2 . On retrouve une survie moins importante dans ce sous – groupe (médiane de survie = 4 semaines ; IC 95 %) que dans le groupe ayant un IMC supérieur à 20 kg/m^2 (médiane de survie = 16 semaines ; IC 95 %) ($p = 0,019$) (annexe 10).

3.6. Etude du schéma BIVA

Vingt et un patients avaient un BIVA se situant dans la zone de dénutrition du graphique, considérés alors comme positifs. Sur l'ensemble de l'échantillon, 34 patients ont présenté au moins une complication. Parmi eux, 17 patients avaient un BIVA considéré comme positif.

La sensibilité du test BIVA est de 50 %, la spécificité de 81 %, la valeur prédictive positive de 81 % et la valeur prédictive négative de 50 % (tableau 3).

Complications BIVA	OUI	NON	
	Positif	17	4
Négatif	17	17	34
	34	21	55

Tableau 3. Etude des Se, Sp, VPP et VPN du schéma BIVA dans les complications de chimiothérapie

Se = 50 % ; Sp = 81 % ; VPP = 81 % ; VPN = 50 %

3.7. Etude des différents paramètres nutritionnels dans le dépistage des complications

L'étude du FFMI a été réalisée sur les hommes uniquement, c'est à dire sur 44 patients. Vingt quatre patients avaient une valeur de FFMI inférieure à 18,7 kg/m². Parmi eux, 18 ont présenté au moins une complication.

La sensibilité de la FFMI est de 66,6 %, la spécificité de 64,7 %, la valeur prédictive positive de 75 % et la valeur prédictive négative de 55 % (tableau 4).

Complications FFMI	OUI	NON	
	Positif < 18,7	18	6
Négatif > 18,7	9	11	20
	27	17	44

Tableau 4. Etude des Se, Sp, VPP et VPN de la FFMI dans les complications de chimiothérapie

Se = 66,6 % ; Sp = 64,7 % ; VPP = 75 % ; VPN = 55 %

L'étude de l'IMC a été réalisée sur l'ensemble des patients. Dix sept patients avaient un IMC inférieur à 21 kg/m². Parmi eux, 14 ont présenté au moins une complication.

La sensibilité de l'IMC au seuil de 21 kg/m² est de 41,2 %, la spécificité de 85,7 %, la valeur prédictive positive de 82 % et la valeur prédictive négative de 47,3 % (tableau 5).

Complications IMC	OUI	NON	
	< 21 kg/m ²	14	3
> 21 kg/m ²	20	18	38
	34	21	55

Tableau 5. Etude des Se, Sp, VPP et VPN de l'IMC dans les complications de chimiothérapie
Se = 41,2 % ; Sp = 85,7 % ; VPP = 82 % ; VPN = 47,3 %

Concernant l'albuminémie, 30 patients avaient une hypoalbuminémie c'est à dire inférieure à 35 g/L. Parmi eux, 22 ont présenté au moins une complication.

La sensibilité de l'albuminémie au seuil de 35 g/L est de 64,7 %, la spécificité de 61,9 %, la valeur prédictive positive de 73,3 % et la valeur prédictive négative de 52 % (tableau 6).

Complications Alb.	OUI	NON	
	< 35 g/L	22	8
> 35 g/L	12	13	25
	34	21	55

Tableau 6. Etude des Se, Sp, VPP et VPN de l'albuminémie dans les complications de chimiothérapie
Se = 64,7 % ; Sp = 61,9 % ; VPP = 73,3 % ; VPN = 52 %

L'étude du score NRI a été réalisée avec le seuil de 97,5. Trente six patients avaient un présentaient une dénutrition modérée selon ce score. Parmi eux, 27 ont présenté au moins une complication.

La sensibilité du score NRI au seuil de 97,5 est de 79,4 %, la spécificité de 57 %, la valeur prédictive positive de 75 % et la valeur prédictive négative de 63 % (tableau 7).

NRI \ Complications	Complications		
	OUI	NON	
< 97,5	27	9	36
> 97,5	7	12	19
	34	21	55

Tableau 7. Etude des Se, Sp, VPP et VPN du score NRI dans les complications de chimiothérapie

Se = 79,4 % ; Sp = 57 % ; VPP = 75 % ; VPN = 63 %

Enfin, pour l'angle de phase, le seuil retenu est celui de notre étude, c'est à dire 4,3°. 24 patients avaient un angle de phase < 4,3°. Parmi eux, 22 ont présenté au moins une complication.

La sensibilité de l'angle de phase au seuil de 4,3° est de 58,8 %, la spécificité de 80,9 %, la valeur prédictive positive de 83,3 % et la valeur prédictive négative de 54,8 % (tableau 8).

PA \ Complications	OUI	NON	
	< 4,3°	20	4
> 4,3°	14	17	31
	34	21	55

Tableau 8. Etude des Se, Sp, VPP et VPN de l'angle de phase dans les complications de chimiothérapie

Se = 58,8 % ; Sp = 80,9 % ; VPP = 83,3 % ; VPN = 54,8 %

4. Discussion

4.1. *Résultats principaux et leur confrontation aux données de la littérature*

4.1.1. *Données générales*

Dans notre population, les critères démographiques sont semblables à ceux des données actuelles ^(1,2). On retrouve une majorité d'hommes et l'âge moyen est de 62,4 ans. Le type histologique le plus représenté est l'adénocarcinome concernant près de la moitié de nos patients. Cette tendance est observée depuis plusieurs années ⁽¹⁾. Elle peut être expliquée par les changements d'habitudes de la consommation de tabac comme certaines études ont pu le démontrer ⁽³⁸⁾. Selon la classification TNM, on a remarqué qu'un très grand nombre de nos patients (67 %) était à un stade métastatique dès l'entrée dans l'étude.

En ce qui concerne le statut nutritionnel, les patients considérés comme dénutris selon le score NRI dans notre cohorte avaient plus de complications que les patients non dénutris avec une association significative. Ceci rejoint les données déjà démontrées selon lesquelles un état de dénutrition expose à un risque accru de mortalité, de morbidité et une altération de la qualité de vie ⁽⁷⁾, et de mauvaise tolérance des traitements notamment une toxicité plus importante de la chimiothérapie ^(8, 9, 13, 14).

4.1.2. *Angle de phase et complications*

Dans cette cohorte prospective, nous constatons que les patients faisant des complications hématologiques et/ou digestives avaient une valeur de l'angle de phase plus significativement basse que les patients ayant une bonne tolérance de la chimiothérapie. La corrélation entre un angle de phase bas et une dénutrition était connue et démontrée dans la population générale ⁽²⁶⁾, ou dans certaines pathologies digestives notamment hépatiques ⁽²⁷⁾. Une valeur basse de l'angle de phase est corrélée également à une augmentation de la morbi – mortalité dans des pathologies néoplasiques ^(28, 29, 30). L'angle de phase a été comparé à différents indicateurs de dénutrition comme le Nutritional Risk Screening (NRS) et le Subjective Global Assessment (SGA) chez des patients sains et des patients hospitalisés. Il apparaît comme un outil de dépistage des patients à risque nutritionnel ⁽³¹⁾. Le même type d'étude a été mené chez une population de patients en contexte pré opératoire, montrant des résultats similaires ⁽³⁹⁾.

Son implication dans la survenue de complications a été démontrée dans différents domaines comme la réanimation ⁽³²⁾, la greffe de cellules souches chez les enfants et adolescents ⁽³³⁾.

Une notion importante est la détermination d'un seuil de l'angle de phase en dessous duquel les patients seraient considérés comme « à risque ». Ce seuil permettrait une application clinique concrète dans la pratique quotidienne de cette technique de BIA. Dans le cancer mammaire ⁽²⁸⁾, un seuil de 5,6° a été établi. Les patients ayant un angle de phase en dessous avaient une diminution significative de la survie. Dans le cancer colorectal ⁽³⁰⁾, le seuil est de 5,6° avec une augmentation de la mortalité en dessous de cette valeur. Dans le cancer pulmonaire deux études ont retenu notre attention : une étude menée par Gupta et al. ⁽²⁹⁾ établit un seuil à 5,3° et conclut qu'une valeur de l'angle de phase inférieure à 5,3°

est un facteur indépendant de mauvais pronostic ; une autre étude menée par Piccoli et al. ⁽²³⁾ montre une diminution de la survie pour un seuil inférieur à 4,5°.

Une étude proche de la nôtre, a été menée en chirurgie cardiaque ⁽³³⁾. Elle étudie l'angle de phase comme facteur prédictif de survenue de complications comme la durée de séjour prolongée, la survenue de complications infectieuses, le recours à des soins de réanimation lourde. La mesure de l'angle de phase a été effectuée en pré opératoire. Un angle de phase en dessous de 5,38° était associé de façon significative avec une dénutrition mais surtout avec un risque accru de survenue de complications post chirurgie cardiaque.

Il est donc démontré qu'un patient dont le statut nutritionnel est altéré est plus exposé la survenue de complications, a une qualité de vie diminuée, une survie diminuée mais également une augmentation de la toxicité à certains traitements comme la chimiothérapie. La mesure d'un angle de phase apparaît comme un outil intéressant, de part sa facilité d'utilisation, pour dépister les patients dénutris pouvant se substituer à des scores de dénitritions comme le NRS ou le SGA. Dans notre étude, il apparaît de plus comme plus précis et plus pertinent que la simple évaluation clinique (performans status) ou anthropométrique (poids, IMC...). L'utilisation de l'impédancemétrie bioélectrique apporte par ailleurs, en plus de la mesure de l'angle de phase, des indications importantes sur la composition corporelle détaillant la part de masse maigre, de masse grasse et d'eau. En cancérologie, l'angle de phase bas est corrélé dans plusieurs études à une diminution de la survie. Il n'existe pas de travail concernant la relation entre la valeur de l'angle de phase et la survenue de complications.

4.1.3. Détermination du seuil de l'angle de phase

La méthode pour définir un seuil significatif d'angle de phase en dessous duquel un patient serait considéré comme « à risque » diffère selon les études. Dans les études sur le cancer mammaire et le cancer pulmonaire ^(28,29), les auteurs ont utilisé la médiane comme valeur seuil. Dans l'étude sur la chirurgie cardiaque, les auteurs ont utilisé des courbes ROC pour le déterminer. Différentes valeurs de seuils étaient associées aux différents types de complications. Puis un seuil était créé en se basant sur le 5^e percentile du sexe, âge et BMI pour chaque patient. Le meilleur seuil était celui qui permettait d'obtenir la meilleure aire sous la courbe (AUC).

Dans notre étude, nous avons essayé de déterminer ce seuil par une courbe ROC. Celle – ci mettait en relation les valeurs de l'angle de phase avec la survenue de complications. Pour chaque valeur de l'angle de phase, étaient calculées la sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe. La valeur de 4,3° obtenait la meilleure AUC. Pour cette valeur, la sensibilité est de 58,8 % et la spécificité de 85,7 %. Avec ce seuil, il existe une relation significative entre valeur d'angle de phase bas et complications. L'inconvénient d'une faible sensibilité est que ce seuil est peu utilisable en dépistage, mais en étant spécifique, il a une bonne valeur diagnostique. Les conséquences sur une prise en charge clinique ne sont pas négligeables. Nous avons effectué les mêmes tests statistiques avec un seuil de l'angle de phase obtenant une meilleure sensibilité. Un seuil à 5,4° a une sensibilité à 79,4 % et une spécificité à 52,3 %. Ce seuil permettrait de dépister plus de malades. Cependant, avec ce seuil, l'analyse en survie ne retrouve pas d'association significative avec la survenue de complications ($p = 0,175$) (annexe 11)

4.1.4. Le schéma BIVA

Dans notre étude, l'utilisation du schéma BIVA obtient une spécificité de 80 % et une valeur prédictive positive de 80 %. Il existe donc peu de faux positifs. Cela signifie qu'un schéma BIVA positif permet de diagnostiquer vraiment les patients dénutris et donc à risque de mauvaise tolérance de la chimiothérapie. Cependant, la sensibilité et la valeur prédictive négative sont faibles. Il persiste donc, dans notre étude, le risque de ne pas dépister des patients vraiment dénutris (faux négatifs) et donc de ne pas leur proposer une prise en charge adaptée. Ce type de schéma semble donc applicable facilement dans la pratique quotidienne d'oncologie thoracique, mais doit être réétudié sur une population de patients plus importante pour en connaître sa réelle pertinence. Néanmoins, les valeurs de spécificité et de sensibilité sont comparables avec un seuil de 4,3°. Il semble exister une équivalence prédictive du risque de complications entre un angle de phase mesuré et un simple schéma, dont l'intérêt réside dans la comparaison avec un échantillon de population en bonne santé. Cependant, on peut imaginer que cette méthode, avec des résultats obtenus sur une population de patients de plus grande taille, puisse être une première approche pour repérer des patients à risque de ne pas tolérer la chimiothérapie qu'ils devraient recevoir, avant de réaliser éventuellement des examens complémentaires (dosages de l'albuminémie, de la pré – albuminémie).

4.1.5. Albuminémie et complications

Dans notre étude, nous avons montré que le taux d'albumine était significativement plus bas dans la population avec complications. Cette donnée est comparable aux données de la littérature. Une hypoalbuminémie est associée à une

augmentation de la morbidité et de la mortalité dans tous les cancers ⁽¹⁰⁾. Mais si l'hypo albuminémie est spécifique de la morbi – mortalité, elle ne l'est pas pour la dénutrition. Une étude dans le cancer pulmonaire ⁽⁴⁰⁾ mettait en relation des paramètres biologiques comme l'albuminémie avec le pronostic de la maladie. Une autre a retrouvé une survie diminuée chez les patients ayant une albuminémie inférieure à 35 g/L dans un contexte de cancers avancés ⁽⁴¹⁾. En chirurgie, l'hypo albuminémie apparaît comme un facteur prédictif de complications post – opératoires et comme déterminant de la morbi – mortalité ⁽⁴²⁾.

Nous avons voulu déterminer un seuil d'albuminémie le plus représentatif de notre cohorte. Le seuil de 33 g/L a été retenu comme ayant la meilleure aire sous la courbe. La sensibilité de cette valeur est de 60 % et la spécificité de 80 %. Avec ce seuil, 6 patients sur 10 présentant une complication par la suite pourront être dépistés. Cette valeur de 33 g/L est proche des valeurs de référence. En oncologie on parle d'hypo albuminémie en dessous de 35 g/L ⁽¹⁰⁾.

4.1.6. Autres paramètres nutritionnels et complications : étude des Se, Sp, VPP et VPN

L'étude des sensibilités, spécificités, VPP et VPN des différents paramètres étudiés permet d'avoir une vision globale comparative avec d'autres critères utilisés pour le dépistage de la dénutrition. L'ensemble de ces paramètres permet de diagnostiquer les patients considérés comme « à risque » de toxicité de la chimiothérapie. Les valeurs montrent que les paramètres obtenant les sensibilités les plus élevées sont le FFMI avec 66,6 % et le NRI avec 79,4 % mais en ayant une spécificité et une VPP plus faibles. Dans ce cas, on dépiste beaucoup de patients, en prenant le risque de considérer des patients comme « à

risque » à tort. Un test permettant un diagnostic de certitude c'est à dire permettant de repérer les patients « à risque » de complications en ayant un test positif, est un test avec une spécificité élevée, dans l'idéal proche de 100 %. L'angle de phase au seuil de $4,3^\circ$ remplit ces critères en ayant une spécificité élevée (80,9 %) tout en ayant une sensibilité correcte par rapport aux autres tests (58,8 %).

On peut penser au vu de ces résultats, qu'un score clinique combinant plusieurs paramètres pourrait être davantage discriminant pour dépister les patients réellement susceptibles de développer une complication, en diminuant le risque de ne pas dépister certains patients « à risque ».

4.2. Place de la prise en charge nutritionnelle

Le but du dépistage des patients à risque de complications liées à la mauvaise tolérance des traitements proposés est de pouvoir leur offrir une prise en charge adaptée pour limiter ces effets. La dénutrition n'est pas suffisamment recherchée chez les patients atteints de cancers en particulier pulmonaire ; ceci est probablement lié au fait qu'il n'existe pas actuellement de guidelines de prise en charge nutritionnelle chez ces patients. Or nombre de patients avec un état nutritionnel précaire se voient proposer des traitements lourds, pouvant entraîner des effets indésirables graves.

Une donnée importante est l'évaluation de la masse maigre (masse musculaire). En effet, un patient ayant un surpoids ou une obésité mais une masse musculaire faible ne sera pas détecté avec les seules mesures du poids et de l'IMC, d'où l'utilité d'outils comme l'impédancemétrie pour quantifier la perte de masse maigre et dépister les patients de façon plus fine.

Des études ont montré la relation entre la sarcopénie et la diminution de la survie moyenne dans les cancers digestifs ou pulmonaires ⁽⁷⁾. Une association entre sarcopénie et mauvaise tolérance des traitements de chimiothérapie a également été décrite ^(43, 44). Cette diminution de masse maigre est une réelle perte de chance pour les patients faisant des complications. Cette situation entraîne souvent des réductions de dose des traitements voire leur arrêt définitif.

Concernant les principes de la prise en charge nutritionnelle, il existe des recommandations (propositions de Plans Personnalisés de Soins) en oncologie mais essentiellement dans des domaines comme la chirurgie, l'ORL, la radiochimiothérapie ⁽⁴⁵⁾. Des données concernant la prise en charge en chirurgie cancérologique en gynécologie et viscérale n'ont pas montré de résultats très encourageants concernant les bénéfices d'une alimentation artificielle précoce sur la réduction des complications post opératoires. Les bénéfices apparaissent meilleurs dans les pathologies ORL avec un maintien du poids, une amélioration de la qualité de vie et une augmentation de la survie en cas de prise en charge très précoce ⁽⁶⁾.

Il n'existe pas de donnée spécifique dans la prise en charge du cancer pulmonaire pourtant pourvoyeur des cas de dénutritions parmi les plus sévères. Le bénéfice de prise en charge nutritionnelle par compléments alimentaires oraux, nutrition par sonde naso – gastrique ou par nutrition parentérale dans le cancer pulmonaire n'a pas fait l'objet d'études approfondies, ou sur de faibles échantillons ⁽⁴⁷⁾.

A contrario, d'autres études ne mettent pas en évidence de bénéfices avec des prises en charge nutritionnelles artificielles dans l'augmentation de la survie ou la meilleure tolérance aux traitements ⁽⁴⁶⁾. Ceci pourrait être la conséquence du phénomène de cachexie.

La question n'est donc pas tranchée, mais il est possible que le soutien nutritionnel puisse améliorer la qualité de vie des patients et la tolérance des traitements par chimiothérapie, comme cela a déjà été montré pour d'autres types de cancers solides (digestifs, ORL) ⁽⁴⁵⁾.

4.3. Limites de l'étude et perspectives

Les résultats de cette étude bien qu'étant significatifs pour l'objectif principal sont difficilement extrapolables à l'ensemble des patients atteints de cancer pulmonaire en particulier pour la détermination des seuils applicables en pratique courante. Les faibles effectifs n'ont pas permis d'obtenir des données statistiques suffisamment discriminantes, c'est à dire avec une meilleure sensibilité.

Concernant la survenue de complications, une donnée n'a pas été maîtrisée : celle de l'administration à certains patients de facteurs de croissance, notamment de la lignée blanche, l'information n'étant pas forcément visible dans le dossier pour tous les patients. Ce type de traitement a pu minimiser certains effets indésirables que les patients auraient développé sans ce dernier.

De nombreuses perspectives sont possibles à l'issue de cette étude afin de développer ce sujet. Dans un premier temps, afin de déterminer un seuil plus discriminant, il faudrait augmenter le nombre de patients inclus puis dans une deuxième étude, étudier le seuil comme facteur prédictif de survenue de complications.

D'autre part, pour évaluer l'impact de la nutrition sur la survenue de complications et la tolérance aux traitements chez les patients à risque dépistés par BIA, on pourrait proposer une étude randomisée comparative constituée de 2 bras : un premier bras « soutien nutritionnel renforcé » (nutrition spécifique de type oméga 3 avec activité physique) versus un deuxième

bras « soutien nutritionnel standard » (nutrition entérale et/ou parentérale et/ou orale avec activité physique par exemple). C'est probablement ces types de prises en charge spécifiques qui permettront dans un avenir proche l'amélioration des apports nutritionnels et la diminution de l'état inflammatoire et de la protéolyse chez ces patients ^(46, 47).

5. Conclusion

Cette étude a permis de montrer que, dans le cancer pulmonaire, un angle de phase bas mesuré en impédancemétrie bioélectrique (BIA) était associé à la survenue de complications hématologiques et/ou digestives dans le cadre d'une chimiothérapie. Il en est de même pour l'albuminémie. Des seuils ont pu être calculés mais nécessitent d'être évalués sur des effectifs plus conséquents.

La dénutrition a une part importante dans l'altération de la qualité de vie, l'augmentation de la morbi – mortalité, la diminution de la survie mais aussi sur la tolérance des traitements proposés. Il est nécessaire que ces patients soient dépistés tôt afin de leur proposer une prise en charge la plus adaptée possible. Il n'existe pour l'instant que très peu d'études concernant la nutrition dans le cancer du poumon. A l'instar des cancers ORL et digestifs, par exemple, il paraît souhaitable que des recommandations soient élaborées pour la prise en charge de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quoix E, Lemarié E. Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011 Oct;28(8):1048–58.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer*. 2010 Mar;46(4):765–81.
3. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M, et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. 2008 Apr 24 [cited 2014 Jan 3]
4. Antoun S, Besse B, Planchard D, Raynard B. Spécificités de la prise en charge nutritionnelle en oncologie thoracique. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2013 Jun;30(6):490–7.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Apr;61(2):69–90.
6. Raynard B, Antoun S. Peut-on améliorer la qualité de vie par une prise en charge nutritionnelle en cancérologie ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2014 Feb;28(1):65–9.
7. Thibault R, Pichard C. The Evaluation of Body Composition: A Useful Tool for Clinical Practice. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012;60(1):6–16.
8. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980 Oct;69(4):491–7.
9. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European Journal of Cancer*. 1998 Mar;34(4):503–9.
10. 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 ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):165–88.
11. 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 May 17;90(10):1905–11.
12. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001 Dec;34(3):433–40.
13. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980 Jul;65(1):25–32.

14. Tas F, Aydiner A, Topuz E, Camlica H, Saip P, Eralp Y. Factors influencing the distribution of metastases and survival in extensive disease small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 1999;38(8):1011–5.
15. Lichtenbelt WD van M, Westerterp KR, Wouters L, Luijendijk SC. Validation of bioelectrical-impedance measurements as a method to estimate body-water compartments. *Am J Clin Nutr.* 1994 Aug 1;60(2):159–66.
16. Pencharz PB, Azcue M. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1996 Sep;64(3 Suppl):485S–488S.
17. Rigaud D. L'impédancemétrie. <http://www.em-premium.com> [Internet]. 2009 Feb 17 [cited 2014 Feb 23];
18. S. Bayod, A. Hermant. Les applications de la bioimpédance. *Projet DESS, UTC, 98-99*, pp 53
19. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012 Dec;31(6):854–61.
20. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1226–43.
21. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr.* 1988 Jul;48(1):16–23.
22. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Post CLA, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition.* 2003 May;19(5):422–6.
23. Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition.* 2000 Feb;16(2):120–4.
24. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul 1;82(1):53–9.
25. Pencharz PB, Azcue M. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1996 Sep;64(3 Suppl):485S–488S.
26. Kyle UG, Soundar EP, Genton L, Pichard C. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clin Nutr.* 2012 Dec;31(6):875–81.
27. Peres WAF, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp.* 2012 Dec;27(6):2072–8.
28. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8(1):249.

29. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2009;9(1):37.
30. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6):1634–8.
31. Kyle UG, Soundar EP, Genton L, Pichard C. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):875–81.
32. S. Perbet, R. Thibault, Z. Wang, B. Pereira, J. Pascal, M. Jacaubon, R. Guérin, N. Cano, J.M. Constantin. La diminution de l'angle de phase mesuré par bio-impédancemétrie est associée à la gravité des patients et à la mortalité en réanimation.
33. Visser M, van Venrooij LMW, Wanders DCM, de Vos R, Wisselink W, van Leeuwen PAM, et al. The bioelectrical impedance phase angle as an indicator of undernutrition and adverse clinical outcome in cardiac surgical patients. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):981–6.
34. Farias CLA, Campos DJ, Bonfin CMS, Vilela RM. Phase angle from BIA as a prognostic and nutritional status tool for children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr*. 2013 Jun;32(3):420–5.
35. Coin A, Sergi G, Minicuci N, Giannini S, Barbiero E, Manzato E, et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20-80 year-old Italian population. *Clin Nutr*. 2008 Feb;27(1):87–94.
36. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Dec;21(12):3261–70.
37. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate J-M, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology*. 2011;81(5-6):395–402
38. Thun MJ, Lally CA, Calle EE, Heath CW, Flannery JT, Flanders WD. Cigarette Smoking and Changes in the Histopathology of Lung Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1997 Nov 5;89(21):1580–6.
39. Cardinal TR, Wazlawik E, Bastos JL, Nakazora LM, Scheunemann L. Standardized phase angle indicates nutritional status in hospitalized preoperative patients. *Nutr Res*. 2010 Sep;30(9):594–600.
40. Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res*. 1985 Jun;45(6):2878–82.

41. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):861–8.
42. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: Results from the national va surgical risk study. *Arch Surg.* 1999 Jan 1;134(1):36–42.
43. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1;13(11):3264–8.
44. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009 Apr 15;15(8):2920–6.
45. Senesse P, Hébuterne X. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : propositions de Plans Personnalisés de Soins (PPS) intégrant les recommandations. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2012 Dec;26(4):159–64.
46. Antoun S, Besse B, Planchard D, Raynard B. Spécificités de la prise en charge nutritionnelle en oncologie thoracique. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2013 Jun;30(6):490–7.
47. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer.* 2011 Apr 15;117(8):1775–82.

Performance Status OMS



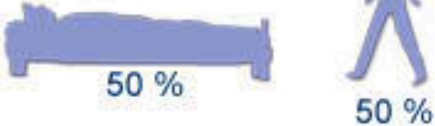
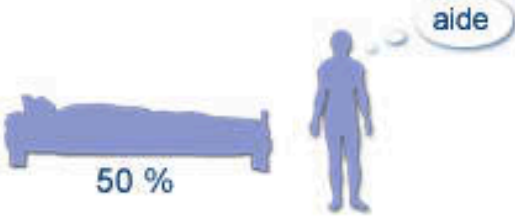
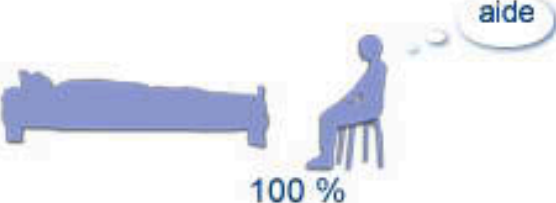
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.		0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.		1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.		2
Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.		3
Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.		4

TABLE 3. Proposed Definitions for T, N, and M Descriptors

T (Primary Tumor)	
TX	Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) ^a
T1a	Tumor ≤2 cm in greatest dimension
T1b	Tumor >2 cm but ≤3 cm in greatest dimension
T2	Tumor >3 cm but ≤7 cm or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if ≤5 cm) Involves main bronchus, ≥2 cm distal to the carina Invades visceral pleura Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumor >3 cm but ≤5 cm in greatest dimension
T2b	Tumor >5 cm but ≤7 cm in greatest dimension
T3	Tumor >7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus <2 cm distal to the carina ^a but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe
T4	Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N (Regional Lymph Nodes)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M (Distant Metastasis)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion ^b
M1b	Distant metastasis

^a The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximally to the main bronchus, is also classified as T1.

^b Most pleural (and pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple cytopathologic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor, and the fluid is nonbloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging element and the patient should be classified as T1, T2, T3, or T4.

TABLE 4. Descriptors, Proposed T and M Categories, and Proposed Stage Groupings

Sixth Edition T/M Descriptor	Proposed T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2–3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5–7 cm)	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

Cells in bold indicate a change from the sixth edition for a particular TNM category.

Annexe 2 Classification TNM cancer pulmonaire IASLC staging (version 2009 révisée)

Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007 Aug;2(8):694–705.



Annexe 3
BIACORPUS RX-4000

Rapport segmentaire: **FE, E**

Imprimé le: 18/03/2014
Mesure actuelle: 16/03/2011 10:09

Age: 24 Ans Taille (cm): 169 cm BMI: 18,0 Sexe: féminin BMR par Harris-Benedict 1 340 kcal

Bras droit:
MG: 0,3 kg
MM: 2,5 kg

Bras gauche:
MG: 0,3 kg
MM: 2,5 kg

Tronc:
MG: 20,5 %
MG: 5,6 kg
MM: 21,7 kg

Normal
18-26%

	BDPD	BDBG	PDPG	BGJG
Rz	637	703	550	646
Xc	57	52	54	56
AP	5,1	4,2	5,6	5,0

Jambe droite:
MG: 22,9 %
MG: 2,1 kg
MM: 7,2 kg

Jambe gauche:
MG: 22,9 %
MG: 2,1 kg
MM: 7,1 kg

Segmentalwerte beruhen auf statistischen Näherungen!

Composition corporelle actuelle

Modèle à trois compartiments:

- Masse grasse: 10,4 kg (20,3%)
Limites normales: 11,5 - 16,6 kg
- Masse maigre (MM): 41,0 kg (79,7%)
Eau corporelle (TBW): 29,6 l
- BCM: 19,0 kg (46,5%)
Limites normales: 19,1 - 26,8 kg
- ECM: 21,9 kg (53,5%)
Rapport ECM/BCM: 1,15

Résultats:

Poids corporel:	51,4 kg	
Masse grasse:	10,4 kg	
Masse cellul. active (BCM):	19,0 kg	
Angle de phase:	5,1 °	
% ECM de la TBW	50,1	
Equilibre hydrique	24,4	

L'interprétation repose sur des corrélations statistiques. Elle ne doit pas être utilisée à des fins de diagnostic. ©MEDICAL HealthCare GmbH * B-76133 Karlsruhe * Tel.: +49721 161780 | BCL: 1993

idiag AG · Mülistrasse 18 · CH-8320 Fehraltorf · www.idiag.ch

Annexe 4. Fiche de résultats de l'impédancemétrie BIACORPUS RX-4000

**TOLERANCE DES TRAITEMENTS DES CANCERS PULMONAIRES
ET INDICES NUTRITIONNELS**

ETIQUETTE DU PATIENT

- 1. Cancer pulmonaire et décision RCP :** date.....
- a. Histologie : mutation EGFR (+)
- b. Classification TNM initiale : T... N ... M.....
- i. Métastases : Surrénales Hépatiques
 Os Cérébrales
 Poumon autres
- c. Traitement décision RCP Chimiothérapie avec réduction dose
 TKI Radiothérapie → exclusive
→ concomitante
- d. Protocole chimiothérapie :
- e. Date de la 1^{ère} cure de chimiothérapie :
- 2. Indices nutritionnel**
- a. Poids :..... Taille..... IMC.....
- b. Performans status (OMS) :
- c. Masse maigre.....kg
- d. Masse grasse.....kg
- e. Indice de masse maigre.....kg/m²
- f. Angle de phase :
- g. BIVA : cf schéma
- h. Albuminémieg/L
- Hand-grip test :**

Main gauche :.....kg

Main droite :.....kg
- 3. Complications chimiothérapie et/ou radiothérapie**
- a. Aplasie après chimiothérapie : cure n°..... PNN..... /mm³ Hb.....
Plaquettes.....
- b. Complications digestives : diarrhées mucite vomissements
- c. Autres
- 4. Première réévaluation RCP (post-chimio):** date
- a. décision/devenir Soins de support
 modification protocole chimio → réduction dose → oui
 TKI décès → non
- b. indices nutritionnels :
- IMC.....kg/m²
- Performans status (OMS) :
- Masse maigre.....kg
- Masse grasse.....kg
- Indice de masse maigre.....kg/m²
- Angle de phase :
- BIVA : cf schéma
- Albuminémie.....g/L
- Hand-grip test :**

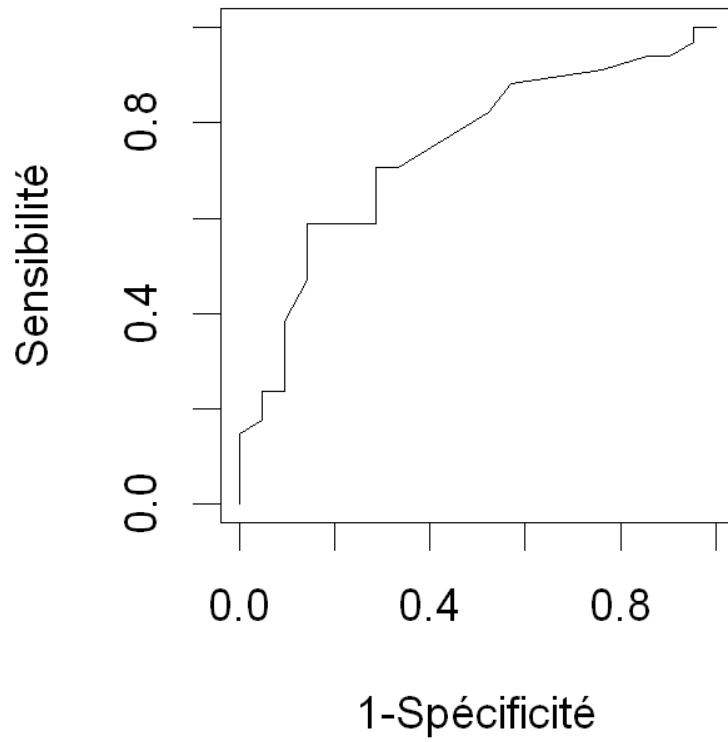
Main gauche :.....kg

Main droite :.....kg
- 5. Si décès : date :**

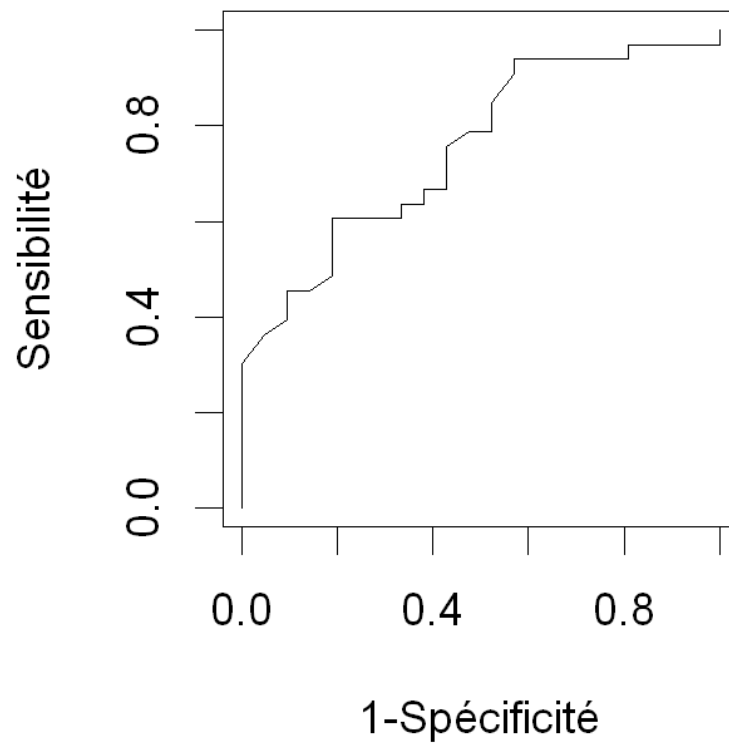
Organes atteints	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10 ⁹ /l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (10 ⁹ /l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10 ⁹ /l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion

Annexe 6

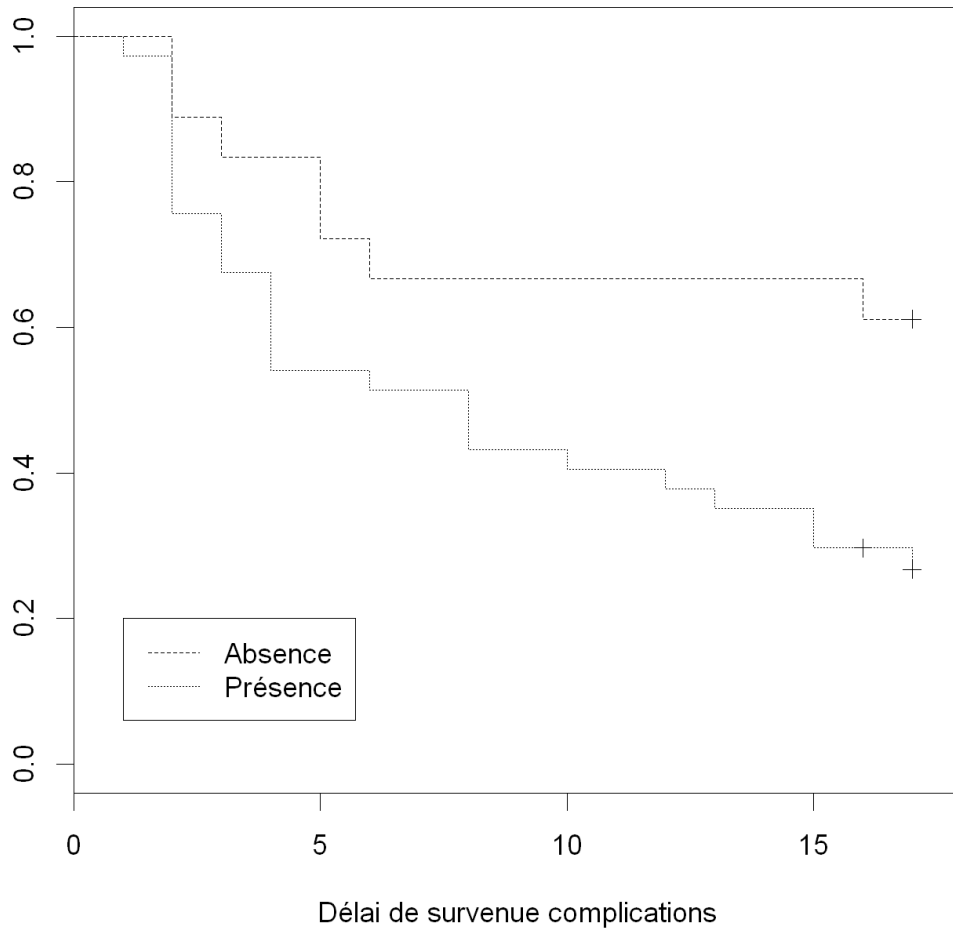
Classification de la toxicité des chimiothérapies selon l'OMS



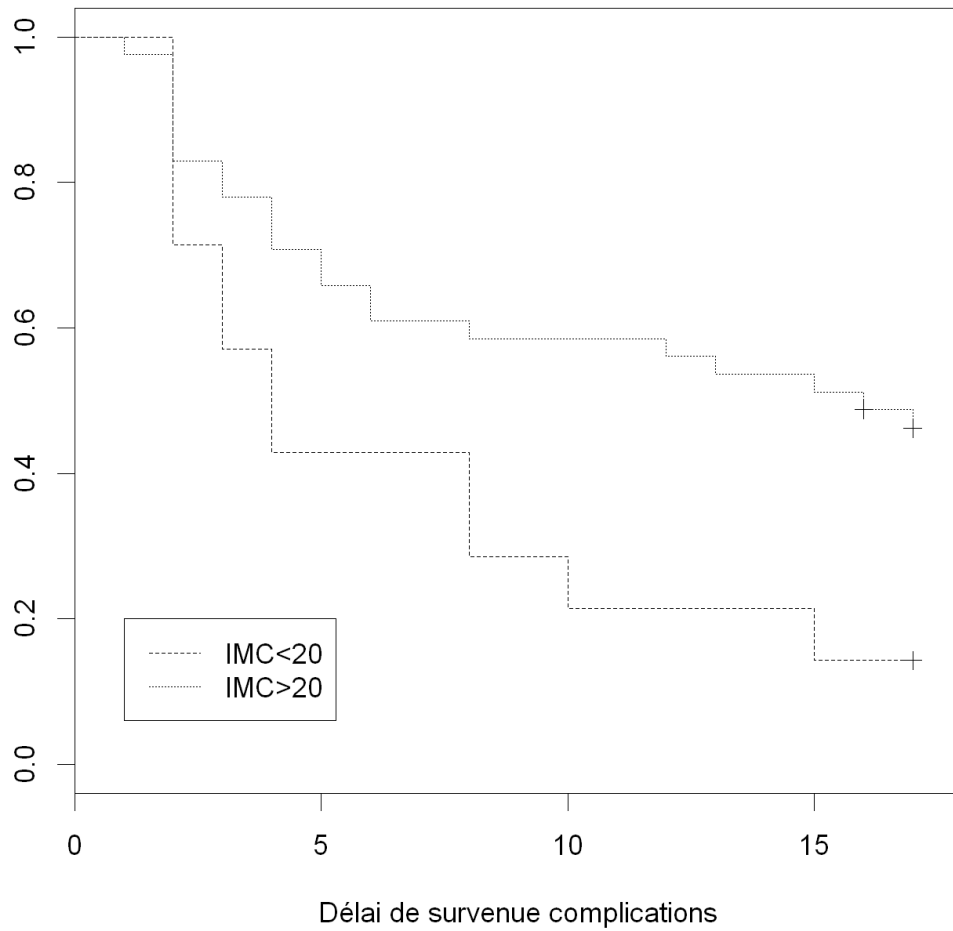
Annexe 7. Courbe ROC Angle de phase - Complications



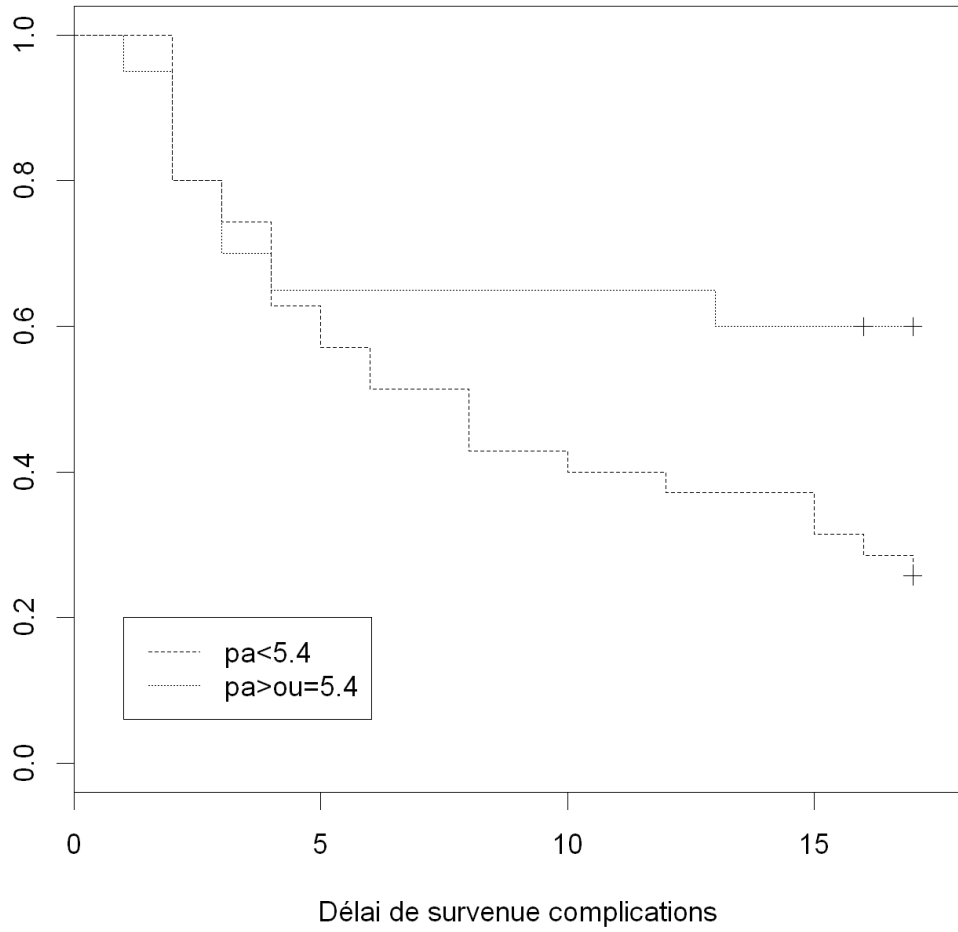
Annexe 8. Courbe ROC Albuminémie – Complications



Annexe 9. Courbe de survie en fonction de la dénutrition selon le NRI
 (délai de complications en semaines)
(test du Log-rank, $p = 0,0231$)



Annexe 10. Courbe de survie en fonction de l'IMC au seuil de 20 kg/m²
 (délai de complications en semaines)
 (test du Log-rank, $p = 0,019$)



Annexe 11. Courbe de survie en fonction de l'angle de phase au seuil $5,4^\circ$
 (délai de complications en semaines)
(test de Wilcoxon, $p = 0,175$)

AUTEUR : Nom : TANGUY

Prénom : Benoît

Date de Soutenance : Jeudi 27 mars 2014

Titre de la Thèse : *Evaluation de l'angle de phase par impédancemétrie bioélectrique comme facteur pronostique de mauvaise tolérance de la chimiothérapie dans le carcinome bronchique : étude prospective sur 55 patients au CH Béthune*

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : angle de phase, cancer bronchique, dénutrition, complications des chimiothérapies, impédancemétrie bioélectrique

RESUME :

Contexte/Introduction : La dénutrition est très souvent retrouvée chez les patients atteints de cancer pulmonaire. Elle a un impact sur la qualité de vie, la morbi-mortalité, la réponse au traitement et sur la survenue de complications par des traitements par chimiothérapie. La mesure de l'angle de phase par impédancemétrie bioélectrique (BIA) permet de dépister la dénutrition. L'objectif de cette étude est de rechercher s'il existe une corrélation entre la valeur de l'angle de phase et la mauvaise tolérance de la chimiothérapie dans les cancers pulmonaires.

Méthode : Une étude prospective, monocentrique portant sur les patients débutant un protocole de chimiothérapie (associant soit un doublet ou un triplet avec sels de platine, soit une bi- ou monothérapie sans sels de platine) pour carcinome bronchique, tous stades confondus, a été menée entre octobre 2012 et octobre 2013 au Centre Hospitalier de Béthune. Pour chaque patient, la mesure de l'angle de phase et de masse maigre par BIA, l'albuminémie, le score NRI (Nutritional Risk Index), l'indice de masse corporelle et le hand grip test a été réalisée et la survenue de complications hématologiques et digestives collectée. Une corrélation statistique entre les différents paramètres mesurés et la survenue de complications a été recherchée.

Résultats : 55 patients ont été inclus. La survenue de complications est plus importante dans le groupe de patients dénutris. L'angle de phase est significativement plus bas ($4,118^\circ \pm 1,397$) chez les patients présentant au moins une complication que chez ceux avec une bonne tolérance ($5,324^\circ \pm 1,291$) ($p = 0,003$). L'albuminémie suit la même tendance avec une valeur plus basse en cas de complications ($32,906 \pm 6,575$) versus sans complication ($37,919 \pm 5,003$) ($p = 0,002$). Les seuils ont été calculés à l'aide de courbes ROC avec des valeurs de $4,3^\circ$ pour l'angle de phase (Sensibilité = 58,8 % ; Spécificité = 85,7 % ; AUC 0,74) et 33 g/L pour l'albuminémie (Sensibilité = 60 % ; Spécificité = 80,9 % ; AUC 0,75). La corrélation entre survenue de complications et valeurs inférieures à ce seuil est également significative en survie.

Conclusion : Un angle de phase bas mesuré en BIA est associé à la survenue de complications hématologiques et /ou digestives chez les patients sous chimiothérapie pour cancer pulmonaire. Un seuil a pu être déterminé afin d'obtenir une valeur pouvant être appliquée en pratique clinique. Dans notre étude, un angle de phase inférieur à $4,3^\circ$ est associé à la survenue de complications.

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean Jacques LAFITTE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Monsieur le Professeur Jean Marc LEFEBVRE

Monsieur le Docteur Alexandre AMPERE (directeur de thèse)