



**HAL**  
open science

# Dénutrition et toxicités des chimiothérapies dans le traitement du cancer bronchopulmonaire

Marion Abelleira

► **To cite this version:**

Marion Abelleira. Dénutrition et toxicités des chimiothérapies dans le traitement du cancer bronchopulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01216377

**HAL Id: dumas-01216377**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01216377v1>**

Submitted on 16 Oct 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2015

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme D'Etat

Par

**Marion ABELLEIRA**

Née le 15 Octobre 1987 à Saint Maur des fossés (94)

Présentée et soutenue publiquement le 18 Septembre 2015

**Dénutrition et toxicités des chimiothérapies  
dans le traitement du cancer broncho-  
pulmonaire**

Président du jury : Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Mathieu SALAÛN

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Jean-François MUIR

Monsieur le Docteur André PETIT

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfán <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie

Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique



<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation.SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Thiberville,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

De m'avoir accueillie dans votre service.

Veillez recevoir Monsieur, l'expression de ma sincère considération et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Muir,**

Pour avoir accepté de juger mon travail.

Merci de m'avoir enseignée la pneumologie au lit du malade de façon hebdomadaire.

Veillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Salaün,**

D'avoir accepté d'encadrer cette thèse,

D'avoir eu l'honneur d'être ta padawan pendant quelques semestres.

**A Monsieur le Docteur Petit,**

De me faire l'honneur de juger cette thèse.

De l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail.

Veillez recevoir l'expression de ma gratitude et de ma considération.

**A Monsieur le Professeur Cuvelier,**

D'avoir accepté de m'encadrer pour mon mémoire et de toute l'attention que vous avez pu y porter.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

**A Madame le Docteur Bota,**

De m'avoir enseignée la pneumologie avec passion.

Pour ton exemple de dévouement envers les patients, les équipes médicales et paramédicales.

**Au Docteur Morisse-Pradier,**

D'avoir été une chef toujours présente et disponible.

De m'avoir enseignée la pneumologie avec rigueur.

“Never say never”

**Aux autres chefs, praticiens hospitaliers, chefs de cliniques, assistants, de pneumologie, d'oncologie et de radiothérapie,**  
D'avoir pris le temps de m'encadrer et d'avoir partagé vos connaissances.

**A Maxime R.,**

D'avoir été LE co-interne rêvé, mon binôme.  
D'avoir pu compter sur toi en toutes circonstances.  
D'avoir partagé d'aussi bons moments durant ces quatre années.

**A Laurie,**

D'avoir partagé tous ces bons moments aux journées DES.

**A mes co-internes de pneumologie, de radiothérapie et de réanimation**

Laure, Amira, Jennifer, Marie N., Agathe, Marie B., Ludovic, Florian, Astrid, Stéphanie, Marie-Anne, Samuel, Diane, Sophie, Elise, Deborah, Maxime P., Lucie, Emilie, Simon, Geoffrey, Kevin, Quentin R., Edouard, Juliette, Richard, Mouad, Julien.

D'avoir traversé tous ces semestres ensemble, avec de bons et de mauvais moments.

D'avoir lié avec certains d'entre vous, des liens profonds d'amitié.

**Aux équipes paramédicales de pneumologie,**

Notamment aux infirmières d'HDJ et d'HDS (Françoise, Angélique, Delphine, Adeline, Céline, Aurélie, Sophie) sans qui le recueil pour ce travail aurait été plus compliqué.

**A l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation médico-chirurgicale du Havre,**

D'avoir passé six mois géniaux, tant sur les plans intellectuel qu'humain.

**A Cécile,**

D'avoir toujours fait l'effort de rester en contact et de participer aux moments les plus importants.

**A Julo, Le Dehay, Fabou, La Pierrasse,**

Pour votre bonne humeur quotidienne pendant toutes ces années cristoliennes.

**A Marie,**

D'avoir toujours été présente pour prendre soin de moi et me chouchouter quand il le fallait. Merci copine.

**A ma famille**, toujours disponible quand il faut, notamment **Jérémy**, pour avoir réglé mes problèmes informatiques toujours le plus rapidement possible.

**A mes parents et mon Yule**,  
De m'avoir toujours encouragée et soutenue.  
D'être toujours présents dans les moments difficiles.  
D'avoir facilité mon quotidien depuis toujours.

**A Quentin**,  
De me supporter au quotidien (et je sais que ce n'est pas facile), de me soutenir depuis plusieurs années maintenant de façon inconditionnelle. Je suis épanouie depuis que tu es rentré dans ma vie.  
D'avoir fait autant de kilomètres pour venir me retrouver pendant toutes ces années.  
D'avoir été aussi impliqué pour mon mémoire et pour ma thèse. Merci de les avoir relus et corrigés.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	12
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	15
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	16
<b>INTRODUCTION</b> .....	17
Cancer broncho-pulmonaire : généralités.....	17
Traitements par chimiothérapies et leurs toxicités .....	22
Dénutrition.....	25
Dénutrition et toxicité des chimiothérapies.....	32
Objectif de l'étude .....	34
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	35
Sélection des patients, choix des groupes .....	35
Critères d'inclusion.....	35
Critères d'exclusion .....	36
Recueil des données.....	36
Analyses statistiques.....	37
<b>RESULTATS</b> .....	38
Caractéristiques et évolution des patients ayant un pourcentage de perte de poids supérieur à 10%.....	39
Données démographiques .....	39
Marqueurs nutritionnels.....	39
Tolérance et efficacité du traitement par chimiothérapie .....	39
<b>DISCUSSION</b> .....	45
<b>CONCLUSION</b> .....	50
<b>REFERENCES</b> .....	51
<b>ANNEXES</b> .....	54
<b>RESUME</b> .....	58



## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

BPCO : Broncho pneumopathie chronique obstructive

CBNPC : Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

CBPC : Cancer broncho-pulmonaire à petites cellules

CHU : Centre hospitalier universitaire

CRP : C reactive protein

EPO : Erythropoïétine

GCSF : *Granulocyte Colony Stimulating Factor*

HAS : Haute autorité de santé

IMC : Indice de masse corporel

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MNA : *Mini Nutritional Assessment*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNN : Polynucléaire neutrophile

PET-TDM : Tomographie d'émission de positon associée à une tomодensitométrie

# INTRODUCTION

## **Cancer broncho-pulmonaire : généralités**

### *Épidémiologie*

Le cancer pulmonaire est le quatrième cancer en terme de fréquence dans l'Union Européenne (après les cancers du sein, de la prostate et colorectal) avec 288 100 nouveaux cas estimés en 2008.

En 2012, en France métropolitaine il a été recensé 39 495 nouveaux cas (28 211 hommes et 11 284 femmes). L'âge moyen au diagnostic était de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.

Il s'agit de la première cause de décès par cancer en France et dans le monde. En 2012 en France, 29 949 décès (21 326 hommes et 8 623 femmes) étaient attribués au cancer pulmonaire. Ils représentaient 20,1% de l'ensemble des décès par cancer. L'âge médian lors du décès était de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme. (1)

En 2011 le sexe ratio était de 2,3 hommes pour une femme. (2) Chez l'homme, le taux d'incidence a légèrement augmenté jusqu'en 2000 puis et diminue progressivement depuis. Par contre chez la femme, le taux d'incidence n'a fait que croître depuis 1980 avec pour conséquence une augmentation majeure de la mortalité. Ces évolutions inverses sont liées en grande partie à la consommation tabagique, le tabac étant le principal facteur de risque du cancer broncho-pulmonaire. Ainsi, sa consommation a stagné chez l'homme et augmenté chez

la femme.(1) De plus, à niveau de consommation tabagique équivalente les femmes ont un risque accru de développer un cancer du poumon que les hommes. (3)

En France, le taux de survie tous stades confondus à un an, tous stades confondus, était estimé à 42%, 15% à trois ans et 9% à dix ans. Les meilleurs taux de survie étaient observés pour les stades les plus précoces : la survie à 5 ans des patients diagnostiqués entre 1999 et 2005 était estimée à 52,6% pour un stade local contre 3,5% pour un stade métastatique. (4)

### *Diagnostic*

Les circonstances diagnostiques d'un cancer pulmonaire sont multiples. Il peut être suspecté devant une symptomatologie thoracique, générale ou extra-thoracique (liée à une atteinte métastatique ou à un syndrome paranéoplasique). Plus rarement, il sera découvert fortuitement par une imagerie réalisée pour un autre motif.

Les signes respiratoires les plus fréquents au moment du diagnostic sont la toux (8 à 75%), la dyspnée (3 à 60%), la douleur thoracique (20 à 49%) et l'hémoptysie (6 à 35%). (5,6) Des évènements infectieux à répétition, ne cédant pas aux antibiotiques, une modification de la toux ou de la dyspnée chez un patient atteint de BPCO, une dysphonie, une dysphagie, un syndrome cave supérieur doivent également faire rechercher un cancer pulmonaire. Les signes généraux sont totalement aspécifiques et regroupent l'anorexie, l'amaigrissement et l'asthénie.

Les signes extra-thoraciques sont principalement liés à une atteinte métastatique. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le cerveau, l'os, le foie, les poumons, les surrénales. Les

douleurs osseuses ou les signes neurologiques sont les symptômes extra-thoraciques conduisant souvent au diagnostic. (6)

Les syndromes paranéoplasiques associés au cancer du poumon sont, l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique, l'hypercalcémie, le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique, le syndrome de Cushing et le syndrome de Lambert-Eaton.

Le bilan initial d'un cancer pulmonaire, repose sur :

- l'interrogatoire avec recherche des facteurs de risque de cancer pulmonaire, l'existence de comorbidités,
- l'examen clinique avec la recherche des principaux signes de localisation métastatique avec un examen neurologique, abdominal, palpation des aires ganglionnaires, examen cutané. Il permet également d'évaluer l'état général par l'évaluation du *performance status*,
- une radiographie thoracique qui sera complétée rapidement par un scanner thoracique avec injection de produit de contraste et des coupes abdomino-pelviennes. Il permettra de guider le prélèvement nécessaire à l'analyse histologique.

Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire repose sur une preuve anatomopathologique.

Cette preuve peut être obtenue par prélèvement de la tumeur principale, des adénomégalies locorégionales ou des métastases. Quelque soit le site prélevé et la technique envisagée, il faudra choisir ceux qui offrent le rapport risque/bénéfice.

Sur le plan histologique, on distingue les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) et les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC), dont le pronostic et les modalités de prise en charge diffèrent.

## *Bilan d'extension*

### *Bilan d'extension des CBNPC*

Le bilan d'extension permet de déterminer le statut T (*tumor/tumeur*), N (*nodes/ganglions*), M (*metastasis/métastase*). Cette classification des tumeurs pulmonaires nous permet d'établir le stade du cancer (Annexe 1), et repose sur l'analyse du scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral injecté, parfois associé à une TEP-TDM (Tomographie d'émission de positon associée à une tomodensitométrie).

Au moment du diagnostic, entre 40 et 55% des patients ayant un CBNPC présentent des métastases dont 90% sont symptomatiques. (2) En cas de signes cliniques, radiologiques ou biologiques évocateurs des examens complémentaires sont nécessaire selon la localisation suspectée et l'incidence thérapeutique.

### *Bilan d'extension des CBPC*

Le cancer pulmonaire à petites cellules représente environ 15% des cancers du poumon. Comme pour le cancer pulmonaire non à petites cellules l'objectif du bilan d'extension est de connaître le stade de la maladie selon la classification TNM en Annexe 1. (7) Elle distingue les cancers localisés au thorax pour lesquels une radio-chimiothérapie concomitante pourra être proposée et les cancers disséminés qui seront dans un premier temps traités par chimiothérapie seule.

Lors du diagnostic, environ 66% des patients présentent au moins une localisation secondaire.

L'évaluation du statut T et N repose essentiellement sur le scanner thoracique avec injection de produits de contraste comme pour les cancers non à petites cellules.

L'évaluation du statut M repose sur le scanner thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste avec une lecture en fenêtre osseuse et d'un scanner ou d'une IRM cérébraux. Si aucune lésion secondaire n'a été objectivée, une TEP-TDM sera alors réalisée. Elle permet, selon le cas, en plus de définir les champs d'irradiation pour la radiothérapie si aucune lésion métastatique n'a été trouvée.

L'exploration de la moelle osseuse ne sera réalisée qu'en cas de perturbation de l'hémogramme.

## Traitements par chimiothérapies et leurs toxicités

La plupart des patients au moment du diagnostic de cancer du poumon, ont une maladie localement avancée (Stade III) 20% ou déjà métastatique (Stade IV) 40 à 55%.

La majorité de ces patients recevront de la chimiothérapie. Elle pourra être selon les cas associée à d'autres traitements, locaux (radiothérapie, chirurgie, geste endo-bronchiques... pour des métastases symptomatiques) ou systémiques (biphosphonates, anti-angiogéniques).

Les principales chimiothérapies utilisées dans le cancer broncho-pulmonaire en première ligne sont :

- les sels de platine : cisplatine ou carboplatine associés à
- pemetrexed ou
- paclitaxel ou
- vinorelbine ou
- gemcitabine ou
- etoposide

Cependant leurs principales toxicités restent les toxicités hématologiques, digestives, neurologiques, rénales. (Tableau 1) (8)

La cotation OMS des effets toxiques aigus et subaigus des médicaments anticancéreux sont répertoriés dans l'annexe 2. (9)

Le carboplatine et le cisplatine sont des dérivés de platine agissant par formation d'adduits de platine bifonctionnels sur l'ADN.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 à 25%) pour le carboplatine alors qu'elle est forte et irréversible pour le cisplatine (90%). L'élimination du carboplatine est principalement urinaire (60 à 80%) sans sécrétion tubulaire. Le cisplatine est majoritairement éliminé par voie rénale par sécrétion tubulaire sous forme métabolisée. La demi vie du platine ultrafiltrable pour le carboplatine est de 2 à 8 heures et de 30 min pour le cisplatine.

Le pemetrexed est un antifolate polyvalent qui inhibe la thymidilate synthase, la dihydrofolate réductase et les enzymes folates dépendantes entraînant la perturbation de la synthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. La liaison aux protéines plasmatiques est de 80%. Le métabolisme est hépatique et l'élimination est majoritairement rénale sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est de 3,5 heures.

Le paclitaxel se lie à la tubuline favorisant sa polymérisation en microtubules. Cette fixation stabilise les microtubules et inhibe leur capacité de dépolymérisation. Cela entraîne l'interruption de la mitose, la réplication cellulaire et conduit à l'apoptose. Sa liaison aux protéines plasmatiques est très forte (95%). Il est métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P450. Son élimination est principalement biliaire et sa demi-vie d'élimination est de 19 heures.

La vinorelbine appartient à la famille des alcaloïdes de la pervenche et est un poison du fuseau. Elle interagit avec la tubuline, inhibe sa polymérisation, bloque la mitose et provoque ainsi la mort cellulaire. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 50 à 80%, son métabolisme est hépatique, son élimination est majoritairement biliaire sous forme inchangée et sa demi-vie d'élimination est de 40 heures.



La gemcitabine est un analogue nucléosidique. Ses dérivés actifs inhibent la synthèse de l'ADN et ses processus de réparation. C'est un antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire. Sa liaison aux protéines plasmatiques est négligeable, son élimination est principalement urinaire sous forme de métabolite inactif, sa demi-vie d'élimination est d'environ de 50 minutes.

L'etoposide inhibe la topoisomérase II, perturbant ainsi les phénomènes de réplication, de transcription et de réparation de l'ADN. Sa liaison aux protéines plasmatiques est très forte (94%), son élimination est principalement urinaire et sa demi-vie d'élimination est de 3 à 12 heures.

Tableau 1. Principales toxicités et grades de sévérité induites par les chimiothérapies.

	<b>Carboplatine</b>	<b>Cisplatine</b>	<b>Pemetrexed</b>	<b>Paclitaxel</b>	<b>Vinorelbine</b>	<b>Gemcitabine</b>	<b>Etoposide</b>
<b>Toxicités</b>							
Hématologiques	très fréquent	fréquent	très fréquent	très fréquent	très fréquent		très fréquent
Anémie	G2	G2		G1-G2	G1	G2-G3	
Leucopénie	G2-G3	G1-G2	G2-G4	G3-G4	G3-G4	G2-G3	G3
Thrombopénie	G3-G4	G1-G2		G1-G2	très rare	fréquent	G3
Digestive	très fréquent	fréquent	très fréquent	fréquent	très fréquent	très fréquent	très fréquent
Nausées vomissements	G3-G4	G3	G0-G3	G1-G2	G1-G3	G1-G3	G1-G2
Neurologique	fréquent	fréquent	très fréquent	fréquent	fréquent		rare
Neuropathie	G2	G2	G1-G2	G1-G4	G2		
Rénales							
Insuffisance rénale						G1-G2	
Nécrose tubulaire		très fréquent					

G1 : Grade 1 de sévérité

G2 : Grade 2 de sévérité

G3 : Grade 3 de sévérité

G4 : Grade 4 de sévérité

## Dénutrition

### *Définition*

La dénutrition est un état pathologique provoqué par l'inadéquation entre les besoins métaboliques de l'organisme et la bio-disponibilité en énergie et/ou protéines et/ou micronutriments. (10) Elle se caractérise par une perte de masse maigre associée souvent à une perte de masse grasse. Elle induit des changements des fonctions corporelles physiologiques responsables d'une aggravation de la morbi-mortalité de la plupart des pathologies, avec une atteinte de la qualité de vie, des capacités fonctionnelles, des fonctions immunes, aggravent les effets secondaires des différentes thérapies, majorent les coûts de prise en charge. (11–13)

La prévalence de la dénutrition est d'environ de 45% chez les patients ayant un cancer du poumon. Elle est respectivement de 5% chez les patients qui ont une maladie localisée, 22% avec un cancer localement avancé et 73% avec une maladie métastatique. (14)

### *Etiologie de la dénutrition associée au cancer*

La dénutrition associée au cancer est multifactorielle. Elle est liée à une diminution des apports nutritionnels et/ou à une augmentation des besoins métaboliques. (15)

-La carence d'apport a un rôle majeur dans la survenue de la dénutrition. Elle-même est multifactorielle (16) :

- anorexie d'origine centrale (une perturbation des voies neuroendocrines agissant sur l'hypothalamus régulant lui-même la satiété).

- modification du goût (dysgueusie, xérostomie)

- modification de l'odorat
- impotence fonctionnelle
- douleurs lors de la mastication, déglutition
- traitements antalgiques (anorexigène, responsable d'une érosion gastro-intestinale et de constipation)
- obstruction mécanique : envahissement tumoral, compression, carcinose péritonéale
- manifestations dépressives ou d'anxiété
- réduction de l'activité physique
- pertes par voie digestive : maldigestion, malabsorption, diarrhées, vomissements

#### - Hypermétabolisme

La production de cytokines pro inflammatoires par la tumeur (interleukines, interferon- $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , NF $\kappa$  $\beta$ ) serait le mécanisme principal initial de la survenue d'une dénutrition dans le cancer. Ces cytokines agissent sur les métabolismes lipidique, protéique et glucidique. Elles entraînent une augmentation de la lipolyse, une diminution de la synthèse protéique, une augmentation de la néoglucogénèse avec une insulino-résistance au niveau des tissus périphériques et donc une augmentation des besoins énergétiques. (17)

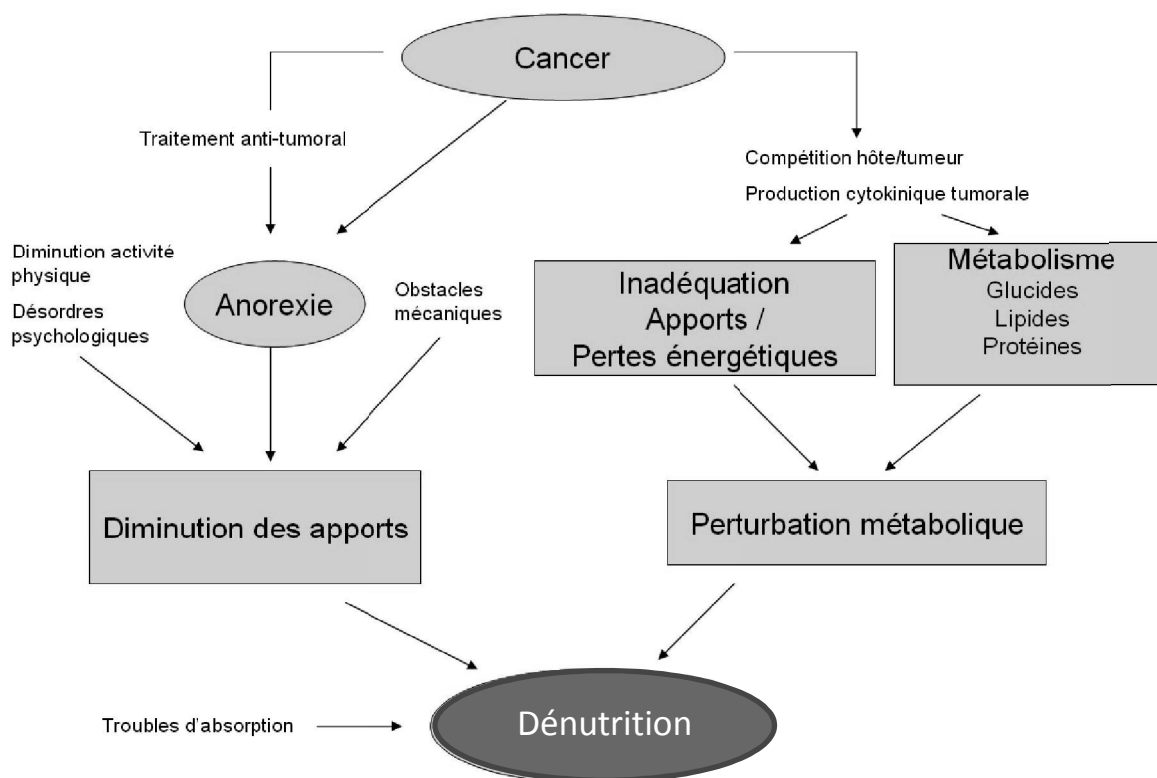


Figure 1 : Causes multifactorielles de la dénutrition liée au cancer. (18)

### *Evaluation et diagnostic de la dénutrition*

Chaque marqueur nutritionnel pris isolément manque de sensibilité et de spécificité et seul le recours à des combinaisons de marqueurs permet de repérer le maximum de patients dénutris ou à risque de dénutrition. (10)

Il n'existe actuellement pas de méthode simple et précise réalisable en pratique clinique courante dont la mise en œuvre pourrait être recommandée pour le dépistage et le diagnostic de la dénutrition. (10)

### Signes physiques et anthropométriques :

-Poids : la variation de poids chez un même sujet est une donnée nécessaire

Perte pondérale (%)=100x (poids habituel-poids actuel)/poids habituel

Valeurs seuil : baisse de 5% du poids en 1 mois ou de 10% du poids en 6 mois

-Indice de masse corporelle (IMC) :

$IMC \text{ kg/m}^2 = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$

La mesure ou l'estimation de la taille est donc nécessaire pour le calculer.

Le seuil de dénutrition proposé par l'OMS pour les sujets de moins de 65 ans est un IMC inférieur à 18,5kg/m<sup>2</sup>, pour les sujets âgés de plus de 70 ans, la Haute Autorité de Santé (HAS) propose un seuil de 21kg/m<sup>2</sup>.

Ces deux marqueurs ne peuvent pas être pris isolément. En effet chez des patients obèses ou œdémateux, ils sont difficilement interprétables.

-Pli cutané : La reproductibilité et la précision de ce type de mesure sont très variables selon l'examineur, l'état du patient et le type de compas.

-Circonférence brachiale : elle estime la masse grasse et dépend également de l'opérateur. Elle serait sous-estimée en cas d'obésité et surestimée en cas de dénutrition.

#### Marqueurs biochimiques et biologiques

Il existe de nombreux marqueurs, plasmatiques qui reflètent la synthèse protéique, biochimiques urinaires reflètent le catabolisme protéique.

Les principaux utilisés sont :

-Albumine plasmatique: sa synthèse est hépatique et sa demi-vie est longue (environ 20 jours). Elle est difficilement interprétable dans les situations diminuant sa production ou

augmentant sa perte: syndrome inflammatoire, insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, brûlures étendues, pertes digestives. Du fait de sa longue demi-vie, elle est également peu interprétable dans les situations aiguës.

Selon les recommandations de l'HAS, les seuils utilisés pour l'évaluation de la dénutrition sont : albumine inférieure à 30g/l pour les sujets âgés de moins de 65 ans et inférieure à 35g/l pour les sujets de plus de 70 ans, avec une CRP < 15mg/l.

- Pré-albumine ou transthyrétine plasmatique : sa synthèse est également hépatique et sa demi-vie plasmatique est courte (deux jours). Son taux plasmatique diminue en cas de syndrome inflammatoire, de jeûne, de grossesse, d'hyperthyroïdie, ou de syndrome néphrotique et augmente en cas d'insuffisance rénale, d'hypothyroïdie, ou de syndrome néphrotique. La valeur seuil associée à une dénutrition est de 0,2g/l et de 0,1g/l pour une dénutrition sévère. C'est le marqueur à préférer pour l'évaluation d'une renutrition récente.

Les autres marqueurs sont la protéine vectrice du rétinol, la transferrine, *l'insulin-like growth factor-1* (IGF-1), la créatinurie des 24h, la 3 méthyl-histidine (3-MH) urinaire. Ceux-ci sont peu utilisés en pratique courante.

### Index nutritionnels

-Indice de risque nutritionnel (*Nutritional Risk Index – NRI*) ou index de Buzby : est un index utilisé pour identifier les patients dénutris en préopératoire. C'est un index prédictif des complications en post opératoire et d'interprétation difficile en cas de syndrome oedémateux.

Il prend en compte l'albuminémie et le pourcentage de perte de poids :

$NRI = 1,519 \text{ albuminémie (g/l)} + 0,417 [\text{poids actuel/poids habituel}] (\%)$ .

Les patients dénutris ont un NRI inférieur à 100 et les patients ayant une dénutrition sévère ont un NRI inférieur à 83,5.

-*Mini Nutritional Assessment* (MNA) : est un questionnaire comprenant 18 items concernant des données de l'interrogatoire et anthropométriques. (Annexe 3)

Il évalue le risque de dénutrition et a été validé chez des sujets de plus de 60 ans.

Les patients à risque de dénutrition ont entre 17 et 23,5 points. Les patients ayant moins de 17 points sont dénutris.

L'étude de Gioulbasanis *et al.* en 2010 (19) montrait que le MNA avait sa place dans le diagnostic de la dénutrition chez des patients atteints de cancer du poumon. En effet le MNA prédisait mieux que la perte de poids la réponse au traitement de première ligne et plus le score du MNA était faible plus la survie l'était également. Un an plus tard, le même auteur montrait qu'il existait une relation significative entre le MNA et les marqueurs biologiques de dénutrition chez les patients ayant un cancer pulmonaire. (20)

-*Advanced lung cancer inflammation index* (ALI) : il associe l'indice de masse corporelle à des marqueurs systémiques : l'albuminémie et le rapport entre les PNN et les lymphocytes.

$ALI = (IMC \text{ (kg/m}^2\text{)} \times \text{albuminémie (g/dl)}) / (\text{rapport neutrophile/lymphocytes})$

Il a été montré que les patients ayant un cancer pulmonaire avec un ALI inférieur à 18 ont un plus mauvais *performance status*, progressent plus vite et ont une survie moins longue. (21)

-*Patient generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA) : il comprend plusieurs items, dont la perte de poids, l'anorexie, la limitation des capacités physiques, la présence d'un stress métabolique et un examen physique (perte de masse musculaire et graisse sous cutanée,

présence d'œdème). Les patients sont catégorisés en 3 groupes : A –non dénutris B –modérément dénutris C –sévérement dénutris. (22)

Il existe d'autres marqueurs nutritionnels bien corrélés au pronostic et à la survie des patients avec un cancer pulmonaire, par exemple la force de la poignée de main évaluée par un dynamomètre (23), la mesure de la phase d'angle par impédancemétrie (différence dans les propriétés électriques des tissus des patients ayant un cancer du poumon *versus* les patients sains) (24), ou l'estimation de la sarcopénie grâce à la tomодensitométrie. (25)

Il n'existe pas dans la littérature critères diagnostiques recommandés de dénutrition pour diagnostiquer la dénutrition chez les patients atteints de cancer et notamment de cancer pulmonaire.



## Dénutrition et toxicité des chimiothérapies

Certains auteurs suggèrent que la dénutrition dans le cancer est associée à une diminution de la tolérance des traitements anti-cancéreux, de la qualité de vie et l'augmentation de la morbi-mortalité liée à ces traitements. (12)

Dans l'étude d'Alexandre *et al.* en 2003 (26), il était montré que le statut nutritionnel (évalué par l'albumine, la préalbumine) et inflammatoire (évalué la CRP et la glycoprotéine acide alpha-1) était lié à la survenue de toxicités hématologiques (neutropénie ou thrombopénie) chez des patients traités par des chimiothérapies principalement pour des cancers du sein ou gastro-intestinaux.

En 2011, Barret *et al.* (27) ont montré que la dénutrition était diagnostiquée (par l'index de Buzby) chez 65% des patients pris en charge pour un cancer colorectal métastatique. Elle était associée à significativement plus de toxicités liées à la chimiothérapie et une diminution significative de la survie (14 *versus* 36 mois  $p < 0,02$ ).

Dans une autre de ses études publiées en 2014, prospective, portant sur 51 patients ayant un cancer colorectal métastatique, il montrait que la sarcopénie (évaluée grâce à des images tomодensitométriques) était observée chez 71% d'entre eux. Les toxicités de grades 3 et 4 liées à des chimiothérapies étaient observées chez 28% des patients. La sarcopénie était significativement liée à la présence de toxicités sévères des chimiothérapies. (28)

A notre connaissance, peu d'études ont cherché à trouver une relation entre la dénutrition et la toxicité des chimiothérapies dans le cancer bronchique.

Dans une étude prospective menée entre 1994 et 2001 chez 720 patients ayant un cancer bronchique à petites cellules, un cancer bronchique non à petite cellule ou un mésothéliome, il était montré que la perte de poids (plus de 10%), rapportée respectivement chez 59, 58 et 76% des patients, était associée à une toxicité hématologique sur l'anémie significativement plus importante et une survie significativement moindre. (29)

Une autre étude prospective parue en 2010 (30), montrait que sur 100 patients ayant un cancer bronchique non à petite cellule stade IV traités par cisplatine-paclitaxel, 50% d'entre eux étaient dénutris avant tout traitement (dénutrition établie grâce à l'index PG-SGA). Ces patients présentaient significativement plus de toxicités après deux cures de chimiothérapie (nausée, neuropathie, anémie, leucopénie), avaient une albuminémie et un indice de masse corporelle significativement plus bas.

## **Objectif de l'étude**

L'objectif principal de notre travail était d'étudier la relation entre dénutrition et toxicités des chimiothérapies pour les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire à petites cellules ou non à petites cellules localement avancé ou métastatique. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la dénutrition sur la mortalité.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle effectuée entre juin 2014 et janvier 2015 au sein des services de Pneumologie de Charles Nicole et de Bois Guillaume au CHU de Rouen (Pr L. Thiberville et Pr J.-F. Muir).

### **Sélection des patients, choix des groupes**

Tous les patients pris en charge pour un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique hospitalisés en hôpital de jour ou de semaine pour la réalisation d'une première ligne de chimiothérapie étaient sélectionnés. Nous recueillions des données des patients inclus jusqu'à la fin de leur première ligne de chimiothérapie. Une première ligne de chimiothérapie pouvait se terminer par :

- une progression de la maladie avec un changement de ligne de traitement
- une stabilité ou une réponse du traitement avec une poursuite par une maintenance
- la fin d'un traitement curatif par radiothérapie et chimiothérapie concomitante
- le décès prématuré du patient

Les patients ont été comparés en fonction de leur pourcentage de perte de poids. Les patients ayant un pourcentage de perte de poids supérieur à 10% ont constitué le groupe 1 les autres le groupe 2. Les données démographiques, les marqueurs nutritionnels, la tolérance et l'efficacité des chimiothérapies ainsi que la survie ont été comparés.

#### *Critères d'inclusion*

- Tout patient avec cancer broncho-pulmonaire (non à petites cellules ou à petites cellules) de stade III ou IV

- Ayant reçu au moins une cure de chimiothérapie de première ligne entre le 1<sup>er</sup> juin 2014 et le 31 janvier 2015

#### *Critères d'exclusion*

- Antécédent de chirurgie carcinologique ou radiothérapie thoraciques
- Chimiothérapie ou thérapie ciblée au préalable pour tout type de cancer
- Mésothéliome pleural
- Néoplasie extra-pulmonaire dans les 5 ans précédents

### **Recueil des données**

Pour chaque patient lors de la première cure de chimiothérapie, ont été recueillis les antécédents mentionnés dans les différents comptes rendus d'hospitalisation, le poids au premier jour de la première cure de chimiothérapie, le poids habituel, la taille, ainsi que l'albuminémie, la CRP, le score MNA lorsqu'ils étaient disponibles, le performance status, les produits de chimiothérapie reçus. Le score de Buzby et le pourcentage de perte de poids étaient calculés. Les données de toxicités des chimiothérapies étaient recueillies à la fin de la première ligne de chimiothérapie à la fin de la première ligne de chimiothérapie, à partir des informations contenues dans les comptes rendu d'hospitalisation. Elles étaient classées selon la cotation OMS des effets aigus et subaigus des médicaments anticancéreux. Les données ont été recueillies jusqu'en juin 2015.

## **Analyses statistiques**

Les données ont été analysées avec le logiciel GraphPad Prism version 5.03, les paramètres quantitatifs ne respectant pas la loi normale étaient analysés avec le test de Mann-Whitney.

Les paramètres qualitatifs ont été analysés avec le test de Fischer. Les données de survie ont été analysées avec le test de Wilcoxon. Il existait une différence statistiquement significative lorsque la valeur de p était  $< 0,05$ .

## RESULTATS

Cette étude a inclus 60 patients pris en charge pour un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique traités par une première ligne de chimiothérapie.

Parmi ces 60 patients, 46 (76,5%) avaient un cancer bronchique non à petite cellules (dont 33 (72%) avaient un adénocarcinome) et 14 (23,5%) un cancer à petites cellules.

Quinze patients ont été traités par une radio-chimiothérapie concomitante.

La durée moyenne de suivi de ces patients était de 6,7 ( $\pm$  2,7) mois.

## **Caractéristiques et évolution des patients ayant un pourcentage de perte de poids supérieur à 10%**

Les patients avec un cancer pulmonaire ayant bénéficié d'un traitement par chimiothérapie avec un pourcentage de perte de poids supérieur à 10% ont constitué le groupe 1 (n= 15, 25%). Les patients n'ayant pas un pourcentage de perte de poids supérieur à 10% ont constitué le groupe 2 (n=45, 75%).

### *Données démographiques*

Les patients ayant une perte de poids supérieure à 10% avaient significativement plus fréquemment un diabète, un nombre de paquets-années plus élevé et un *performance status* plus altéré. (Tableau 2)

Les caractéristiques concernant le cancer pulmonaire ne différaient pas entre les 2 groupes.

### *Marqueurs nutritionnels*

Les patients du groupe 1 avaient significativement un poids habituel plus élevé et un index de Buzby abaissé. Ils avaient également une albuminémie, une transthyrétinémie significativement plus abaissées ainsi qu'une CRP plasmatique plus élevée. (Tableau 3)

### *Tolérance et efficacité du traitement par chimiothérapie*

Les patients du groupe 1 bénéficiaient de significativement moins de chimiothérapies par cisplatine et pemetrexed ; pour le cisplatine, 1 patient (6,5%) dans le groupe 1 *versus* 16 (35,5%) (p=0,0458) et pour le pemetrexed, 2 patients (13,5%) *versus* 26 (57,5%) dans le



groupe 2 ( $p=0,0031$ ). Aucun des patients du groupe 1 n'était traité par une radio-chimiothérapie concomitante.

Le nombre de cures de chimiothérapie réalisé n'était pas significativement différent entre les deux groupes,  $3,600 \pm 0,43$  cures *versus*  $3,978 \pm 0,24$  ( $p= 0,4937$ ).

En analyse univariée, les patients du groupe 1 ont présenté plus fréquemment une toxicité hématologique (anémie grades 3 et/ou 4 ; thrombopénie grades 3 et/ou 4).. La neutropénie, ainsi que le nombre d'infections et le nombre d'hospitalisations n'étaient pas significativement différents. (Tableau 4)

Tableau 2. Caractéristiques des patients pris en charge pour un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique traités par une première ligne de chimiothérapie (n=60). Les patients ayant un pourcentage de perte de poids supérieur à 10% constituent le groupe 1 les autres patients le groupe 2.

	Total 60	Groupe 1 15 (25)	Groupe 2 45 (75)	p
Homme, n (%)	41 (68)	11 (73)	30 (66,5)	0,7549
Age (ans)	59,6 ± 9,2	61,17 ± 1,72	59,04 ± 1,47	0,5559
Patients avec statuts OMS 0/1	47 (78,5)	2 (13,5)	42 (93)	0,0003
Diabète, n (%)	9 (15)	6 (40)	3 (6,5)	0,0053
Tabagique actif non sevré, n (%)	34 (56,5)	8 (53)	26 (57,5)	0,773
Tabagique sevré, n (%)	23 (38,3)	7 (46,5)	16 (35,5)	0,5436
Ethylisme chronique, n (%)	11 (18,3)	4 (26,5)	7 (15,5)	0,4423
Nombre de paquets-année (PA)	39,7 ± 19,1 (n=55)	47,33 ± 5,34	34,23 ± 3,01 (n=43)	0,0302
Patients ayant un adénocarcinome, n (%)	33 (55)	5 (33,25)	28 (62,5)	0,0734
Patients ayant un carcinome épidermoïde, n (%)	9 (15)	3 (20)	6 (13)	0,6777
Patients ayant un carcinome indifférencié, n (%)	4 (6,5)	2 (13,5)	2 (4,5)	0,258
Patients ayant un carcinome à petites cellules, n (%)	14 (23,5)	5 (33,25)	9 (20)	0,3086
Patients métastatiques (stade IV), n (%)	41 (68)	12 (80)	29 (64,5)	0,346
Métastase cérébrale, n (%)	14 (23)	3 (20)	11 (24,5)	1
Métastase osseuse, n (%)	11 (18)	3 (20)	9 (20)	1
Métastase surrénalienne, n (%)	14 (23)	5 (33,25)	9 (20)	0,3086
Métastase hépatique, n (%)	10 (16,5)	4 (26,5)	6 (13)	0,2496
Métastase pulmonaire, n (%)	20 (33)	6 (40)	14 (31)	0,5424
Creatininémie (µmol/L)	77 ± 56	87,67 ± 18,69	73,71 ± 7,44	0,6204
Clairance de la créatinine (ml/min)	97 ± 41	92,50 ± 8,49	99,07 ± 6,67 (n=44)	0,8618

Statut OMS : indice de performance status de l'OMS

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type

Tableau 3. Marqueurs nutritionnels des patients pris en charge pour un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique traités par une première ligne de chimiothérapie (n=60). Les patients ayant un pourcentage de perte de poids supérieur à 10% constituent le groupe 1 les autres patients le groupe 2.

	Total 60	Groupe 1 15 (25)	Groupe 2 45 (75)	p
Poids (kg)	69,7 ± 15,9	68,13 ± 2,98	69,94 ± 2,61 (n=44)	0,9653
Poids habituel (kg)	73,8 ± 16,1	79,07 ± 3,23	70,98 ± 2,57 (n=42)	0,0423
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,8 ± 4,5	23,37 ± 0,93	23,82 ± 0,73 (n=44)	0,9792
Dépistage MNA	9,7 ± 2,2 (n=36)	8,40 ± 1,17 (n=5)	9,90 ± 0,38 (n=31)	0,2031
MNA	21,7 ± 2,8 (n=31)	20,90 ± 1,09 (n=5)	21,88 ± 0,56 (n=26)	0,6667
Index de Buzby	86,7 ± 16,6 (n=59)	80,66 ± 1,85	88,71 ± 2,73	0,0022
Albuminémie (g/l)	32,5 ± 6,6 (n=56)	29,47 ± 1,25	34,77 ± 1,04 (n=41)	0,0057
Transthyrélinémie (g/l)	0,21 ± 0,08 (n=52)	0,17 ± 0,02 (n=14)	0,23 ± 0,01 (n=38)	0,0212
CRP (mg/l)	57 ± 70	77,28 ± 18,18 (n=13)	49,29 ± 11,70 (n=37)	0,0594

IMC : Indice de masse corporelle

MNA : *Mini Nutritional Assessment*

CRP : Protéine C réactive plasmatique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type

Tableau 4. Tolérance et efficacité du traitement par chimiothérapie des patients pris en charge pour un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique traités par une première ligne de chimiothérapie en fonction de leur statut nutritionnel (n=60). Les patients ayant un pourcentage de perte de poids supérieur à 10% constituent le groupe 1 les autres patients le groupe 2.

	Total 60	Groupe 1 15 (25)	Groupe 2 45 (75)	p
Nombre de cures réalisées	3,9 ± 1,6	3,600 ± 0,43	3,978 ± 0,24	0,4937
Patients ayant reçus du cisplatine, n (%)	17 (28)	1 (6,5)	16 (35,5)	0,0458
Patients ayant reçu du paclitaxel, n (%)	9 (15)	4 (26,5)	5 (11)	0,2083
Patients ayant reçu du pemetrexed, n (%)	28 (46,5)	2 (13,5)	26 (57,5)	0,0031
Patients ayant reçu de la gemcitabine, n (%)	5 (8,5)	3 (20)	2 (4,5)	0,0943
Patients ayant reçu de la vinorelbine, n (%)	8 (13,5)	0	8 (17,5)	0,1824
Patients ayant reçu de l'etoposide, n (%)	15 (25)	6 (40)	9 (20)	0,1693
Patients traités par radio-chimiothérapie concomitante, n (%)	12 (20)	0	12 (26,5)	0,0269
Toxicité de l'hémoglobine grades 3 et/ou 4, n (%)	6 (10)	4 (26,5)	2 (4,5)	0,0298
Toxicité des PNN grades 3 et/ou 4, n (%)	19 (32)	6 (40)	13 (29)	0,5247
Patients traités pour au moins une infection, n (%)	20 (33)	4 (26,5)	16 (35,5)	0,7529
Toxicité plaquettaire grades 3 et/ou 4, n (%)	5 (8)	4 (26,5)	1 (2,25)	0,0118
Patients hospitalisés au moins une fois, n (%)	29 (48)	8 (53,5)	21 (46,5)	0,7685
Toxicité digestive (nausée/vomissement) grades 3 ou 4, n (%)	7 (11,5)	2 (13,5)	5 (11)	1
Annulation d'au moins d'une cure, n (%)	15 (25)	5 (33,25)	10 (22)	0,4935
Réduction de dose de chimiothérapie, n (%)	17 (28)	6 (40)	11 (24,5)	0,3235
Utilisation de compléments alimentaires oraux, n (%)	18 (30)	6 (40)	12 (26,5)	0,3471
Utilisation de GCSF, n (%)	40 (66,5)	13 (86,5)	27 (60)	0,0672
Utilisation d'EPO, n (%)	23 (38)	10 (66,5)	13 (29)	0,0141
Patients en progression, n (%)	28 (46,5)	8 (53,5)	20 (44)	0,5672
Patients décédés, n (%)	23 (38)	11 (73)	12 (26,5)	0,0021

PNN : Polynucléaires neutrophiles

GCSF : *Granulocyte Colony Stimulating Factor*

EPO : Erythropoïétine

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type

Lorsque l'on comparait la survie à partir de la première cure de chimiothérapie, on retrouvait une différence significative entre les deux groupes (Figure 3). La médiane de survie pour les patients du groupe 1 était de 4,5 mois *versus* 11 mois pour les patients du groupe 2.

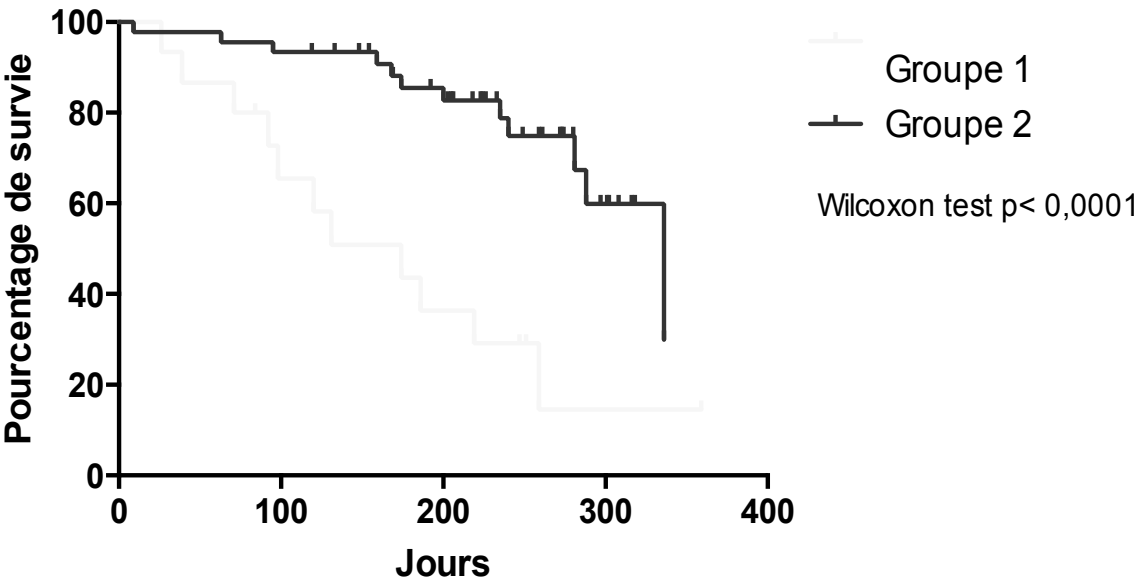


Figure 3. Courbes de survie à partir de la première cure de chimiothérapie. Les patients ayant un pourcentage de perte de poids supérieur à 10% constituent le groupe 1 les autres patients le groupe 2.

## DISCUSSION

Cette étude rétrospective observationnelle monocentrique a inclus 60 patients hospitalisés en hôpitaux de jour ou de semaine pour la réalisation d'une première ligne de chimiothérapie pour un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique.

Dans notre population, un quart des patients avait une perte de poids supérieure à 10% et était considéré comme dénutri. Ces derniers présentaient plus fréquemment une toxicité hématologique (anémie grades 3 et/ou 4 ; thrombopénie grades 3 et/ou 4) que les patients à l'état nutritionnel conservé.

La survie des patients ayant une perte de poids supérieure à 10% était significativement plus courte que celle des patients non dénutris (4,5 mois *versus* 11 mois).

Nous avons choisi comme critère de dénutrition un pourcentage de perte de poids supérieur à 10% car il est communément utilisé dans des études similaires comme reflet de l'état nutritionnel (14,29) et qu'il s'agit d'un paramètre simple à recueillir.

L'albumine comme seul marqueur de dénutrition paraissait peu discriminant dans ce contexte compte tenu de la fréquence du syndrome inflammatoire dans le cancer pulmonaire. Il est en effet reconnu que les patients ayant un cancer et un syndrome inflammatoire, notamment une CRP augmentée ont une albuminémie significativement plus basse. La synthèse hépatique des protéines de l'inflammation étant privilégiée par rapport celle de l'albumine. (20,31)

Certains scores composites de dénutrition comme le MNA apparaissent plus discriminant pour le diagnostic de dénutrition dans le cancer pulmonaire. (19) Nous n'avons pu l'utiliser en raison du manque de données nécessaires à son calcul.

Seulement 25% de nos patients inclus présentaient une perte de poids > 10%. Cette proportion est inférieure à celle observées dans d'autres études portant sur le cancer pulmonaire localement avancé ou métastatique : environ 60% pour Ross et *al.* (Sur 780 patients affectés de CBPC, CBNPC et mésothéliome) (29), 45% pour Lemarie et *al.* (14) et 50% des patients dans l'étude d'Arrieta et *al.* sur près de 100 patients. (30) Il n'y a pas d'explication évidente à cette proportion plus faible dans notre étude. Néanmoins il n'y pas de précision sur les modalités du recueil de ces données dans les différentes études, et notamment sur la durée concernée par l'amaigrissement.

Plusieurs différences existent entre nos 2 groupes: comme nous l'attendions, les patients dénutris présentaient une albumine plus basse un taux de CRP plus élevé et étaient plus altérés (selon le statut OMS). Ils reçoivent en outre, moins de chimiothérapies par cisplatine-pemetrexed. Cette différence de prescription est probablement liée à une altération plus marquée de l'état général des patients dénutris qui sont par conséquent considérés moins aptes à recevoir ces produits.

Dans notre étude, la dénutrition favorisait l'apparition d'anémie (26,5% *versus* 4,5%) et de thrombopénie (26,5% *versus* 2,5%) de grades 3 et 4 lors de la première ligne de chimiothérapie. Il n'y a en revanche pas plus de leucopénie ni d'autres toxicités (en particulier digestive). A notre connaissance, très peu d'études s'intéressent à l'impact de la dénutrition sur la toxicité des chimiothérapies dans le cancer broncho-pulmonaire. Ross et *al.*(29) sur une cohorte prospective de 780 patients localement avancés et métastatiques (418 CBNPC, 290 CBPC, 72 mésothéliomes), montraient que seuls les patients atteints d'un CBNPC quand ils étaient dénutris (perte de poids > 10%) présentaient plus d'anémie de grade 3 et 4 (6,5% *versus* 1,9%) lors de la première ligne de chimiothérapie. Cela n'était pas observé pour les

autres lignées sanguines ni pour les autres types histologiques. Le type de chimiothérapies utilisées et les autres toxicités ne sont pas détaillés. Arrieta et *al.* (30) lors d'un travail prospectif incluant 100 patients atteint d'un CBNPC localement avancé et métastatique recevant une première ligne de chimiothérapie par cisplatine-paclitaxel montraient que les patients dénutris (selon le score SGA) présentaient plus de toxicités en général que les autres (31% *versus* 22%), sans pouvoir individualiser un type d'effet indésirable. Dans cette étude la perte de poids supérieure à 10% était associée à une proportion plus élevée de lymphopénie et de neuropathie mais n'avait pas d'impact sur les autres toxicités. Compte tenu de nos faibles effectifs nous n'avons pu dans ce travail différencier le type d'effets indésirables en fonction du type histologique et des chimiothérapies reçues. Bien que les différentes études existantes sur le sujet pour le cancer broncho-pulmonaire soient difficilement comparables la dénutrition semble être un facteur favorisant la toxicité des chimiothérapies. L'effet de la dénutrition sur la toxicité des chimiothérapies a également été montré pour d'autres types de cancers, notamment les cancers gastro-intestinaux (11) et le cancer colorectal. (27,28)

L'hypoalbuminémie plus marquée en cas de dénutrition pourrait en partie expliquer ces effets indésirables. En effet, de nombreuses chimiothérapies se lient à l'albumine, et, en cas d'hypoalbuminémie la fraction libre et active du médicament est plus importante. Dans l'étude d'Arrieta et *al.* en cas d'albumine inférieure ou égale à 30g/l on notait plus de toxicités liées aux chimiothérapies.

L'impact de la dénutrition avant chimiothérapie sur la survie de nos patient est notable (4,5 mois *versus* 11 mois). Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic déjà décrit en cancérologie depuis les années 80 avec l'étude de Dewys et *al.* (13) portant sur plus de 3000 dossiers issus de 12 protocoles de chimiothérapies différents pour le traitement de cancers solides ou de



pathologies hématologiques. La médiane de survie était significativement plus courte en cas de perte de poids avant chimiothérapie. Quelques années plus tard en 1998 Andreyev *et al.* (11) montraient, dans une étude rétrospective que la perte de poids initiale chez des patients traités par chimiothérapies pour des cancers gastro-intestinaux localement avancés ou métastatiques (gastrique et colorectal) était également associée à une survie significativement plus courte (7,6 mois *versus* 11,9).

En oncologie thoracique, Buccheri *et al.* (32), en 2001 montrait que la perte de poids était un facteur de mauvais pronostic dans les cancers pulmonaires non à petites cellules. Ross *et al.* (29) en 2004 confirmait que la perte de poids avant chimiothérapie altérait considérablement la survie (6 mois *versus* 9 pour les patients ayant un CBNPC et 8 mois *versus* 11 pour les patients avec un CBPC).

Cette étude présente plusieurs intérêts : il s'agit à notre connaissance simplement de la troisième étude s'intéressant à la relation entre dénutrition et toxicités des chimiothérapies dans le cancer broncho-pulmonaire. Ce travail monocentrique a inclus tous les patients consécutifs sur 8 mois hospitalisés en hôpitaux de jour et semaine pour une première cure de chimiothérapie. Il s'agit donc de patients issus de la pratique courante en oncologie thoracique.

En revanche, il s'agit d'une étude rétrospective n'incluant que peu de patients, elle manque par conséquent de puissance. Le faible effectif ne nous a pas permis d'analyser les toxicités des chimiothérapies en fonction du type histologique ni du produit utilisé. Par ailleurs, en raison du manque de données nous n'avons pu utiliser un critère de dénutrition plus discriminant que la perte de poids.

L'origine de la dénutrition chez les patients ayant un cancer est multifactorielle : anorexie, inflammation, perturbation métabolique, protéolyse musculaire. Chacun de ces problèmes est une cible thérapeutique potentielle. Les dérivés de la progestérone, les corticostéroïdes, l'érythropoïétine sont fréquemment utilisés. (17) Cependant une prise en charge optimale ne pourrait être réalisée sans un support nutritionnel adéquat. En effet, une prise en charge nutritionnelle adaptée, améliore la qualité de vie et diminue la toxicité des traitements spécifiques, notamment dans le cancer ORL. (33) Par ailleurs, en 2011 Baldwin *et al.* (34) montrait dans une méta-analyse de 13 études, qu'une intervention nutritionnelle orale et/ou des conseils diététiques amélioraient la qualité de vie des patients ayant tout type de cancers (dont les cancers pulmonaire) mais n'amélioraient pas leur survie.

D'après Nicolini *et al.* (17) un support nutritionnel serait indiqué en cas de cancer solide pour tous les patients ayant une perte de poids de plus de 10% dans les 6 mois, une diminution des ingestats de plus de 50% (de ceux requis) pendant plus de 5 jours et les patients à risque de dénutrition.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude dans le cancer broncho-pulmonaire évaluant l'influence d'une prise en charge nutritionnelle, sur la qualité de vie, les toxicités des chimiothérapies ou la survie.

## CONCLUSION

Dans cette étude la dénutrition chez les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique favorise la survenue de toxicité hématologique de grades 3 et/ou 4 (anémie et thrombopénie) au décours de la première ligne de chimiothérapie. Elle est également associée à une diminution de la survie. D'autres études prospectives sur de plus grands effectifs apparaissent nécessaires pour confirmer ces résultats. Il pourrait être intéressant à l'avenir d'évaluer l'impact d'une prise en charge nutritionnelle sur la toxicité des chimiothérapies et la survie des patients dénutris.

## REFERENCES

1. Les cancers en France - Edition 2014 - Institut National Du Cancer
2. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013
3. Thiberville L, Paris C. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs. EMC - Pneumol. janv 2004;1(1):7-18.
4. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 -
5. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer. 15 oct 1985;56(8):2107-11.
6. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. sept 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
7. Cancers bronchopulmonaires et pleuraux - Recommandations et outils d'aide à la pratique | Institut National Du Cancer
8. Pinguet F, Saux MC, Maraninchi D, Anticancéreux: utilisation pratique. 6<sup>ème</sup> édition XXIX 5-6 Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament 2008
9. ANAES Recommandations chimiothérapie-2
10. Dénutrition une pathologie méconnue en société d'abondance - Edition 2010 - Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme
11. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer Oxf Engl 1990. mars 1998;34(4):503-9.
12. Chlebowski RT, Palomares MR, Lillington L, Grosvenor M. Recent implications of weight loss in lung cancer management. Nutrition. janv 1996;12(1, Supplement):S43-7.
13. 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. Am J Med. oct 1980;69(4):491-7.
14. Lemarie E, Goldwasser F, Michallet M, De Montreuil CB, Hebuterne X. Prevalence of malnutrition in lung cancer patients: a one-day survey: P1-257. J Thorac Oncol. août 2007;2(Supplement 4):S840-1.
15. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc. 2005;9 Suppl 2:S51-63.
16. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc. 2005;9 Suppl 2:S39-50.

17. 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 Bioméd Pharmacothérapie*. oct 2013;67(8):807-17.
18. Nitenberg G, Raynard B, Antoun S. Physiopathologie de la dénutrition chez le cancéreux. *Nutr Clin Métabolisme*. nov 1997;11(4):364-72.
19. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, Xyrafas A, Martin L, Georgoulas V, et al. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Ann Oncol*. 4 janv 2011;22(4):835-41.
20. Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios PJ, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z, et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer Amst Neth*. déc 2011;74(3):516-20.
21. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer*. 27 mars 2013;13:158.
22. Kovarik M, Hronek M, Zadak Z. Clinically relevant determinants of body composition, function and nutritional status as mortality predictors in lung cancer patients. *Lung Cancer Amst Neth*. avr 2014;84(1):1-6.
23. Piskorz L, Lesiak T, Brocki M, Klimek-Piskorz E, Smigielski J, Misiak P, et al. Biochemical and functional indices of malnutrition in patients with operable, non-microcellular lung cancer. *Nutr Hosp*. oct 2011;26(5):1025-32.
24. Lis CG, Rodeghier M, Grutsch JF, Gupta D. Distribution and determinants of patient satisfaction in oncology with a focus on health related quality of life. *BMC Health Serv Res*. 21 oct 2009;9(1):190.
25. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2013;31(12):1539-47.
26. Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B, Nguyen M-L, Gornet J-M, Misset J-L, et al. Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. janv 2003;14(1):36-41.
27. 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.
28. Barret M, Antoun S, Dalban C, Malka D, Mansourbakht T, Zaanani A, et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2014;66(4):583-9.
29. 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*. 17 mai 2004;90(10):1905-11.

30. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*. 2010;10:50.
31. Smith KL, Tisdale MJ. Increased protein degradation and decreased protein synthesis in skeletal muscle during cancer cachexia. *Br J Cancer*. avr 1993;67(4):680-5.
32. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. déc 2001;34(3):433-40.
33. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juill 2010;18(7):837-45.
34. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 7 mars 2012;104(5):371-85.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Classification TNM des tumeurs pulmonaires. (7)

TUMEUR PRIMITIVE (T)	
TX	Tumeur qui ne peut être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchoalvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
T1a	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène</li> <li>■ invasion de la plèvre viscérale</li> <li>■ présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet</li> </ul>
T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pariétale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un ou plusieurs nodules distincts dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (N)	
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carinaires
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires homo- ou controlatéraux.

## MÉTASTASES À DISTANCE (M)

<b>MX</b>	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance
<b>M1a</b>	Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
<b>M1b</b>	Métastase(s) à distance.

Groupement par stade :

### CLASSIFICATION PAR STADES

<b>Carcinome in situ</b>	Tx	N0	M0
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade IA</b>	T1a, T1b	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
<b>Stade IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Stade IIIB</b>	T4	N2	M0
	Quelque soit T	N3	M0
<b>Stade IV</b>	Quelque soit T	Quelque soit N	M1



Annexe 2 : Cotation OMS des effets aigus et subaigus de médicaments anticancéreux

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hématologique (adulte)</b>					
Hémoglobine	> 11 g/100 ml > 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml 5,6-6,7 mmol/l	8,0-9,4 g/100 ml 4,95-5,8 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml 4,0-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100 ml < 4,0 mmol/l
Leucocytes (G/l)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-3,9	1,0-1,9	< 1,0
Poly. neutrophiles (G/l)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (G/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Moderée	Moyenne	Importante
<b>Gastro-intestinal</b>					
Bilrubine	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Phosphatases alcalines	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleur	Érythème	Ulcération, alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un traitement anti- émétique	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absence	Transitoire < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable demandant traitement	Hémorragies - Déshydratation
<b>Rénal</b>					
Urémie ou créatininémie	< 1,25 x Na	1,26 – 2,5 x Na	2,6 – 5 x Na	5 – 10 x Na	> 10 x Na
Protéinurie	Sans changement	1+ ou < 3 g/l	2-3+ ou 3-10 g/l	4+ ou > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Anurie
<b>Pulmonaire</b>	Sans changement	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
<b>Fièvre</b>	Absente	< 38 °C	38 °C – 40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
<b>Réaction allergique</b>	Sans changement	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
Cutané	Sans changement	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative Nécrose appelant une exérèse
<b>Effet alopeciant</b>	Sans changement	Perte de cheveux	Alopecie modérée par plaques	Alopecie complète mais réversible	Alopecie irréversible
<b>Infection</b>	Absence	Mineure	Moderée	Majeure	Choc infectieux
<b>Neurotoxicité</b>					
État de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50 % des heures d'éveil	Somnolence > 50 % des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des reflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralyse
Douleur	Absence	Légère	Moderée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Moderée Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Sévère	Intolérable

## Annexe 3 : Mini Nutritional Assessment (MNA)

Nom:	Prénom:	Sexe:	Date:
Age:	Poids, kg:	Taille en cm:	Hauteur du genou, cm:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie. Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage	
<b>A</b> 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"/>
<b>B</b> Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>
<b>C</b> Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>
<b>D</b> Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois? 0 = oui      2 = non	<input type="checkbox"/>
<b>E</b> Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>
<b>F</b> Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) <sup>2</sup> en kg/m <sup>2</sup> ) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
<b>Score de dépistage</b> (sous-total max. 14 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12 points ou plus      normal pas besoin de continuer l'évaluation	
11 points ou moins      possibilité de malnutrition – continuez l'évaluation	

Evaluation globale	
<b>G</b> Le patient vit-il de façon indépendante à domicile? 0 = non      1 = oui	<input type="checkbox"/>
<b>H</b> Prend plus de 3 médicaments 0 = oui      1 = non	<input type="checkbox"/>
<b>I</b> Escarres ou plaies cutanées? 0 = oui      1 = non	<input type="checkbox"/>

<b>J</b> Combien de véritables repas le patient prend-il par jour? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>
<b>K</b> 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"/>
<b>L</b> Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes? 0 = non      1 = oui	<input type="checkbox"/>
<b>M</b> 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"/>
<b>N</b> Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	<input type="checkbox"/>
<b>O</b> Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels) 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition	<input type="checkbox"/>
<b>P</b> 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"/>
<b>Q</b> Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22 1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>
<b>R</b> Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31      1 = CM ≥ 31	<input type="checkbox"/>

<b>Evaluation globale</b> (max. 16 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>
<b>Score de dépistage</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Score total</b> (max. 30 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>

## RESUME

**Introduction** – Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de décès par cancer en France. Lors du diagnostic, plus de 50% des patients sont métastatiques et environ 60% d’entre eux sont dénutris. La majorité de ces patients recevront en première intention une chimiothérapie souvent à l’origine d’effets secondaires. La relation entre dénutrition et toxicité des chimiothérapies est peu étudiée dans ce contexte.

**Patient et méthodes** – Il s’agissait d’une étude rétrospective observationnelle effectuée entre juin 2014 et janvier 2015 au sein des services de Pneumologie des hôpitaux Charles Nicolle et Bois Guillaume du CHU de Rouen. Nous avons inclus tous les patients hospitalisés pour une première ligne de chimiothérapie pour un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique. Les malades ont été répartis en deux groupes selon leur état nutritionnel (Groupe 1 – patients dénutris (pourcentage de perte de poids supérieur à 10%), Groupe 2 – patients non dénutris).

**Résultats** – 60 dossiers ont pu être analysés. 14 patients (23,5%) avaient un carcinome à petites cellules, 46 (76,5%) un cancer pulmonaire non à petites cellules dont 33 (55%) étaient des adénocarcinomes. 15 (25%) patients avaient une perte de poids > 10% et ont été considérés comme dénutris (groupe 1). Ils présentaient plus de toxicités hématologiques (anémie grades 3 et/ou 4 : n= 4 (26,5%) *versus* n=2 (4,5%) (p=0,0298); thrombopénie grades 3 et/ou 4 : n=4 (26,5%) *versus* n=1 (2,25%) (p=0,0118)). Ils n’avaient en revanche pas plus de leucopénie ni d’autres effets indésirables. Les patients dénutris étaient significativement plus altérés (statuts OMS 0/1 : 2 patients dans le groupe 1 (13,5%) *vs* 42 patients dans le groupe 2 (93%) (p=0,0003)), avaient plus de diabète (n=6 (40%) *versus* n=3 (6,5%) (p=0,0053)), recevaient moins de cisplatine (n=1 (6,5%) *versus* n=16 (35,5%) (p=0,0458)) et de pemetrexed (n=2 (13,5%) *versus* n=26 (57,5%) (p=0,0031)). La médiane de survie des patients dénutris était significativement plus basse (4,5 mois contre 11 mois pour les patients du groupe 2 (p<0,0001)).

**Conclusion** – La dénutrition chez les patients affectés d’un cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique favorise la survenue de toxicité hématologique (anémie et thrombopénie) au cours d’un traitement par chimiothérapie et est associée à une diminution de la survie. L’impact d’une prise en charge nutritionnelle spécifique sur la toxicité des chimiothérapies et la survie de ces patients pourrait être évalué dans d’autres études.

**Mots clés** : cancer broncho-pulmonaire, dénutrition, toxicités des chimiothérapies