



HAL
open science

Évaluation de l'index de masse corporelle comme marqueur pronostique chez les patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en cours de chimiothérapie d'induction

Léa Loriguet

► **To cite this version:**

Léa Loriguet. Évaluation de l'index de masse corporelle comme marqueur pronostique chez les patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en cours de chimiothérapie d'induction. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01826297

HAL Id: dumas-01826297

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01826297>

Submitted on 29 Jun 2018

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.

**THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Mention Spécialité**

Vendredi 7 Juillet 2017 à 16 H 00

Salle des Thèses - Bâtiment E - 2ème Etage
3, rue des Louvels

Madame Léa LORIGUET

n° de thèse : 2017 – 74

TITRE DE LA THESE :

**EVALUATION DE L'INDEX DE MASSE CORPORELLE COMME MARQUEUR
PRONOSTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE LEUCEMIE AIGUE
MYELOIDE EN COURS DE CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION**

Vu : les Membres de Jury

Le Président de Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Les Juges,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Madame le Professeur Anne TOTET

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

La directrice de thèse,

Madame le Docteur Bérengère GRUSON

A mon président du jury :
Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Hématologie, transfusion)
Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire
Chef du Pôle « Oncopôle »

Merci pour votre enseignement tout au long de mon internat d'hématologie. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet qui m'a passionnée. Vous avez toujours été d'un grand soutien dans les étapes de réalisation de mon DES d'hémato-oncologie. Je vous en suis reconnaissante. Je suis honorée de votre présidence pour mon travail de thèse

A mes juges :

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

**Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne
et endocrinologie" (D.R.I.M.E)**

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, et pour votre disponibilité durant mon stage dans votre service. Vous avez pris beaucoup de votre temps pour m'enseigner les bases de l'infectiologie. Votre présence au sein de mon jury de thèse m'honore grandement. Je vous adresse ma sincère reconnaissance.

Madame le Professeur Anne TOTET
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Parasitologie et mycologie)
Chef de service du laboratoire de Parasitologie et Mycologie médicales
Pôle biologie, pharmacie et santé des populations

Je suis honorée de votre présence dans mon jury de thèse et vous adresse ma respectueuse et sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie médicale
CHU d'AMIENS

Je vous remercie de votre précieux soutien dans les différentes étapes de mon internat et d'avoir développé mon intérêt pour la neuro-oncologie. Je suis honorée de votre présence dans mon jury de thèse et vous adresse ma respectueuse et sincère reconnaissance.

A ma directrice de thèse :
Madame le Docteur Bérengère GRUSON
Praticien Hospitalier
Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire

Merci Bérengère de m'avoir aidée à réaliser cette thèse. Tes conseils ont toujours été pertinents et d'un grand soutien. Il aura été très agréable et instructif de travailler avec un médecin aussi bienveillant et humble que toi. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris durant cet internat.

Remerciements :

Cette thèse est dédiée à mes deux grands-pères : papi Paul et papi Albert

Merci à mes Parents pour leur amour et leur soutien sans lesquels je ne serai pas là aujourd'hui. Maman sans ton bichonnage intensif et papa sans ta confiance absolue, je n'aurais pas réussi mes études de médecine. Merci de m'avoir toujours guidée sans m'imposer vos choix.

Merci à ma mamie. Tu es une mamie merveilleuse qui s'est toujours intéressée à mes études et à ma vie. Tu m'as énormément gâtée pendant mon enfance et même encore maintenant. Je suis très fière de pouvoir soutenir ma thèse devant toi.

Merci à mon frère, Thomas. Je sais que je peux toujours compter sur toi et sur tes judicieux conseils. Je suis très fière de ce que tu es devenu.

Merci aux Grandmaison, ma 2^{ème} famille. Passer du temps avec vous a toujours été source de joie et de bonne humeur. Vous avez toujours été là pour les moments importants. Je ne peux plus passer comme je veux boire mon martini... mais la distance ne m'empêche pas de penser à vous.

Merci à mes amis d'enfance : Tatiana, tu connais tout de moi, nous avons grandi ensemble et nous continuerons encore jusqu'à ce nos petits enfants en aient marre de pousser nos chaises roulantes pour que l'on puisse se voir. Tu as toujours été là pour moi et supporté mes nombreux doutes. William, même si la distance complique notre relation, je ne pourrais pas me passer de nos nombreuses discussions commencées sur les bancs de l'école.

Merci à mes amies des lycées : Claire, nous sommes amies depuis 15 ans. Je n'aurai fait avec personne d'autres mes bêtises d'adolescente ni échangé nos longues promenades à refaire le monde. Tu m'as toujours canalisée et tempérée. Le cléarisme ne risque pas de s'éteindre. Louise, je signe tout de suite pour faire le tour du monde avec toi. Je ne connais pas de personne plus empathique. Marion nos chemins s'éloignent et se retrouvent sans cesse.

Merci à mes amis bisontins : Paul, Léo et Marco d'être présents et de me soutenir depuis le lycée. Charline, il y a quelques années, je ne pensais pas que nous deviendrons des amies et pourtant un jour sans dictaphone Whatsapp me paraît maintenant inenvisageable.

Merci à mes amis de fac : Noémie, Elise, Valentine et Baptiste. Grâce à vous, j'ai passé le meilleur des externats, nos révisions ont toujours été productives tout comme notre année de pause « révisions ECN ». Je sais que malgré la distance, nous nous retrouverons toujours dans un chalet autour de fromages, de vins jaunes et de génépi. A trop manger franc comtois, je n'arrive plus à te suivre Baptiste et la corde n'est jamais assez tendue...

Merci à mes amis rencontrés pendant l'internat. Fanny et Myriam, vous êtes mes premières amies. Je n'ai jamais pris autant de plaisir à vous cuisiner des plats sans gluten et végétariens. Nos pauses thé lovées dans nos canapés me manquent. Amiens aurait été tellement différent si je ne vous avais pas rencontrées.

Alexis et Candice, en plus d'être des co-internes géniaux, vous êtes des amis en or. Sans vous, mon internat aurait été tellement fade. Candice, une présence constante, tu m'apportes ma dose de bonne humeur quotidienne. Alexis, je crois que je n'ai jamais rencontré quelqu'un qui ait une capacité d'écoute aussi importante. Tes conseils m'ont tant apporté tant au niveau personnel et que professionnel.

Pauline et Juliette, je pense que si j'aime courir maintenant, c'est grâce à vous. Patauger dans la boue pendant deux heures ne s'oublie pas. Lorsque je trouvais que j'en faisais trop, je regardais Pauline la super woman arrivant à tout concilier et je retrouvais un surcroît de motivation.

Clémentine, je ne suis certes pas devenue une experte en coutourage mais j'ai rencontré une amie sur qui je peux compter même avec un orteil en moins.

Mathilde, Yuthiline et Delphine, nous avons fait nos premiers pas ensemble, partagé nos premières galères. Les mois à l'internat n'auraient pas été pareils. Vous voilà mariées et maman, que de chemins parcourus.

Merci aux autres internes amiénois, Déborah et Aline qui ont partagé ma passion pour la « danse », Véro pour m'avoir guidée.

Merci à mes amis biologistes : Anne- Elise, Lucas, Sébastien et Gauthier, vous m'avez réservé le meilleur accueil possible. Sans nous en rendre compte et en si peu de temps, nous voilà à découvrir le monde ensemble. Un voyage à l'étranger sans vous ne sera jamais comme nos vacances ensemble. Esther, ma coloc, partager des moments dans notre appartement allongés par terre fera de Paris un semestre inoubliable. Antoine, merci de m'avoir logée pour découvrir les nuits parisiennes et d'avoir dû supporter en plus mes délires alimentaires et politiques.

Merci à mes colocs Amiénoises ; Clémentine, Marine, Romain Margaux, Romain et Maxine.

Merci à Clément pour ton soutien au long de cette aventure. Ta parfaite maîtrise de l'informatique et ton aide logique m'a permis de déstresser un peu ces derniers mois.

Merci à Alex, ses parents et Simba... pour avoir toujours cru en moi et pour leur soutien pendant ces années.

Merci à toute l'équipe du laboratoire de Biologie moléculaire : Stéphanie, pour ton aide précieuse dans mon parcours, Léa ma tutrice sans qui je ne saurais manipuler et à Hakim pour sa patience et sa gentillesse légendaire.

Merci à l'équipe du service d'hématologie, les infirmières, les aides-soignantes les ASH, les secrétaires, J'ai été très heureuse de travailler avec vous.

Merci au Dr Vuillemin et au service d'oncologie du CHU de Besançon d'avoir développé ma vocation pour l'oncologie.

Merci à tous ceux que j'oublie...

Table des matières

Introduction	12
1) Dénutrition	12
1-1) Définition et prévalence de la dénutrition.....	12
1-2) Conséquences	15
2) Obésité	15
2-1) Définition et prévalence.....	15
2-2) Conséquence	16
3) Moyens de l'évaluation nutritionnelle	17
4) Statut nutritionnel chez les patients atteints de leucémie myéloïde aigue et traité par chimiothérapie d'induction.....	19
Patients et méthodes	20
1) Type d'étude.....	20
2) Sélection des patients	20
3) Objectifs	20
3-1) Objectif principal	20
3-2) Objectifs secondaires	21
3-3) Critères d'évaluation principal et secondaires	21
4) Evaluation du statut nutritionnel	21
5) Classification des patients selon leur statut nutritionnel	22
6) Critères diagnostiques d'une infection	22
7) Définition des variables.....	23
8) Analyse statistique.....	24
8-1) Variables qualitatives et quantitatives	24
8-2) Analyse de l'objectif principal.....	24
8-3) Analyse des objectifs secondaires.....	24
Résultats	25
1) Description des patients.....	25
2) Objectif principal.....	26
3) Objectifs secondaires	26
3-1) Impact de l'IMC à J15 sur la survenue d'au moins un épisode infectieux grave (grade3-5) durant l'aplasie post chimiothérapie d'induction pour une leucémie aigüe myéloïde	26
3-2) Evaluer l'impact de l'IMC, de l'albumine et de l'âge sur la survenue d'une bactériémie ...	27
3-3) Impact du statut nutritionnel et du taux d'albumine sur la survie globale	28
3-4) Impact du statut nutritionnel et du taux d'albumine sur le risque de rechute	29

3-5) Fréquence de la dénutrition et de l'obésité chez les patients inclus.....	29
3-6) Impact du statut nutritionnel ainsi que du taux d'albumine sur la durée d'hospitalisation...	30
Discussion	31
1) Résultat principal et comparaison avec les données de la littérature	31
2) Impact du statut nutritionnel sur la survie globale et sur le risque de rechute.....	32
3) Fréquence de la dénutrition et de l'obésité chez les patients inclus	34
4) Impact du statut nutritionnel ainsi que du taux d'albumine sur la durée d'hospitalisation	34
5) Limites de notre étude	35
6) Perspectives	35
Conclusion.....	36
Bibliographie :.....	37

LISTE DES ABREVIATIONS :

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

GPS : Glasgow Pronostic Score

IGF 1 : Insulin-like Growth Factor-1

IMC : Indice de Masse Corporelle

INVs : Institut de Veille sanitaire

IV : Intra-Veineuse

LAM : Leucémie aigüe myéloïde

LAP : Leucémie à Promyélocyte

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

NRI : Nutritional Risk Index

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RC : rémission complète

SNG : Sonde Naso Gastrique

Introduction

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancers est estimé à 385 000 (211 000 hommes et 174 000 femmes) en France métropolitaine et le nombre de décès par cancer à 149 500 (84 100 hommes et 65 400 femmes) [1]. Les cancers sont responsables d'une augmentation des dépenses énergétiques et désordres métaboliques touchant les lipides, glucides et protéiques pouvant entraîner une cachexie.

En parallèle de la dénutrition, l'obésité favoriserait l'apparition de certains cancers [2]. Ces 2 entités ont un impact négatif sur la morbi-mortalité des patients cancéreux.

1) Dénutrition

1-1) Définition et prévalence de la dénutrition

La dénutrition est définie par Soeters *et al.* comme « un état subaigu ou chronique dans lequel une association, à des degrés divers, d'un déséquilibre nutritionnel (qu'il soit en excès ou en défaut) à une activité inflammatoire, est responsable d'une modification de la composition corporelle (diminution de la masse musculaire et de la masse grasse) et d'une diminution des fonctions d'organes (déficits immunitaires, musculaires et cognitifs) » [3].

La société française de nutrition entérale et parentale définit différents stades :

	Âge < 70 ans		Âge ≥ 70 ans	
	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère
Perte de poids	≥ 5 % en 1 mois ≥ 10% en 6 mois	≥ 10 % en 1 mois ≥ 15% en 6 mois	≥ 5 % en 1 mois ≥ 10% en 6 mois	≥ 10 % en 1 mois ≥ 15% en 6 mois
IMC (P/T ²)	≤ 18,5	≤ 16	< 21	< 18
Albumine	< 30 g/l	< 20 g/l	< 35 g/l	< 30 g/l
Mini Nutritional Assessment	-	-	≤ 17 (/30)	-

Un état de dénutrition est décelé parmi 30 à 80% des patients atteint de cancer [4]. Ce pourcentage fluctue en fonction de la localisation avec une fréquence plus importante chez les patients atteints d'un cancer des voies aériennes supérieures [5] (Figure 1).

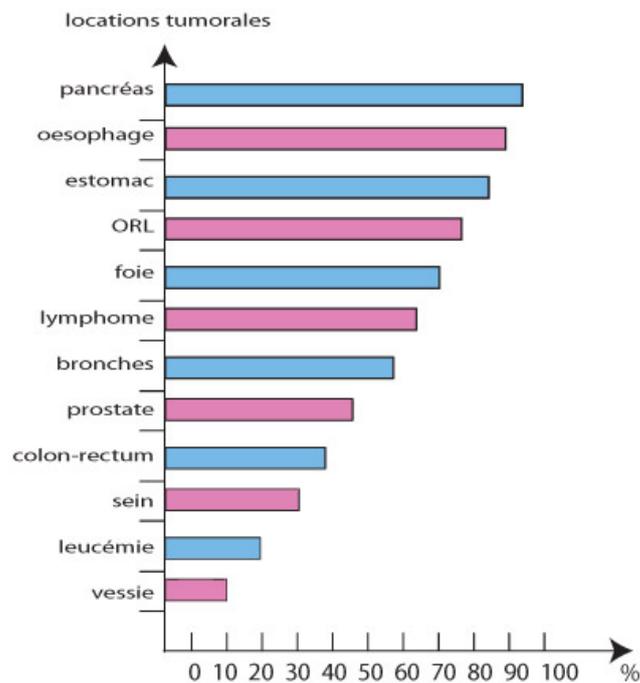


Figure 1 : Répartition de la dénutrition selon la localisation de la tumeur. Bonnes pratiques diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle, Standards, Options et Recommandations (SOR) en cancérologie.

L'étiologie est complexe et multifactorielle (Figure 2) :

- L'anorexie : la tumeur crée un environnement inflammatoire avec production de cytokines pro-inflammatoires et anorexigènes (Interleukines 1 et 6, TNF alpha et Interferon). Ces cytokines peuvent aussi être responsables de la production d'hormones de satiété comme le glucagon ou inhiber des substances stimulant l'appétit comme la ghréline.
- Le type de cancer : les cancers ORL de par leur localisation peuvent entraîner un blocage anatomique.
- Les traitements et leurs complications :
 - La chirurgie digestive est responsable d'une diminution du péristaltisme et donc d'une diminution de l'absorption des nutriments. En parallèle, se produit un hyper catabolisme par augmentation des pertes azotées, augmentation de la production de glucose, accélération de la lipolyse et augmentation de la protéolyse musculaire. Le risque infectieux est important pendant cette période.
 - La plupart des chimiothérapies ont un effet émétisant et provoquent des toxicités sur les muqueuses buccales entraînant une diminution de l'apport alimentaire.

- La radiothérapie touche directement les structures sensorielles (provoquant ainsi une dysgueusie) et salivaires (xérostomie) pour les cancers digestifs et ORL.
- Les désordres métaboliques :
 - Anomalie glucidique : la tumeur fonctionnant principalement en anaérobie, la production de lactate se trouve augmentée. Ce dernier va être métabolisé en glucose par le cycle de Cori dans le foie mais cette voie est une grande pourvoyeuse d'énergie fournie par les acides gras [6]. Le glucagon, produit en quantité importante par les cytokines pro-inflammatoires, stimule la néoglucogenèse à partir des acides aminés, entraînant ainsi une perte musculaire.
 - Anomalie lipidique : sous l'action de l'environnement inflammatoire, la lipolyse se trouve accélérée, empêchant ainsi la mise en réserve des acides gras dans le tissu adipeux. Il y a donc une déplétion des réserves en graisse [7].
 - Anomalie protéique : au niveau musculaire, on observe un catabolisme augmenté par ubiquitination de ces dernières puis dégradée dans le protéasome. La synthèse protidique musculaire diminue, celle des protéines inflammatoires augmente et la balance azotée est constamment négative.

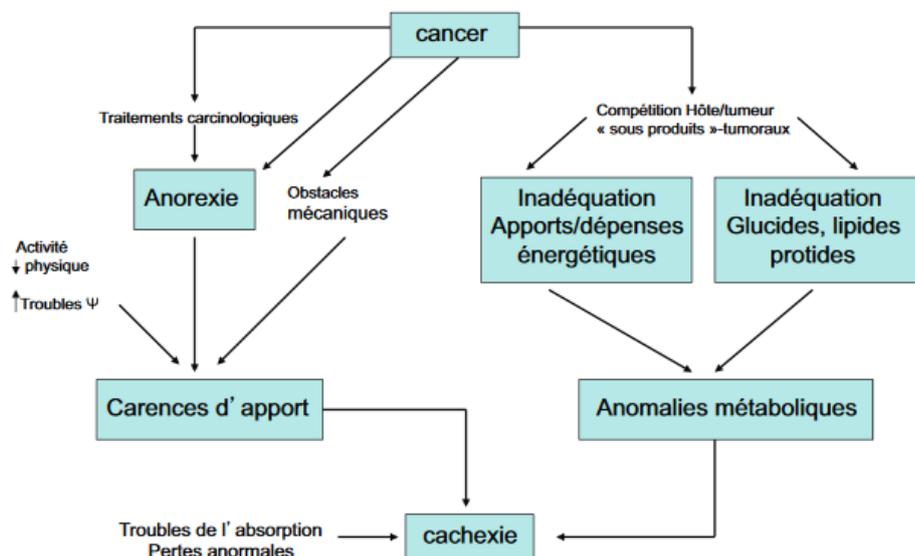


Figure 2 : Etiologie multifactorielle de la dénutrition chez les patients cancéreux d'après Nitenberg et al. [8].

1-2) Conséquences

La dénutrition altère la qualité de vie. Dans l'étude de Nourrissat et al., tous les items du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC évaluant la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer ORL étaient atteints : domaine physique, social, cognitif, *etc* [9]. D'autres études concernant des patients atteints de cancer colorectal, œsophagien ou pancréatique ont confirmé l'impact négatif de la malnutrition sur la qualité de vie [10-11].

Les complications telles que la durée d'hospitalisation, les infections ou une mauvaise réponse au traitement sont fréquemment associées à la dénutrition.

Une diminution du BMI dans l'étude d'Esfahani et al. augmentait de manière significative la durée de la neutropénie chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloïde ainsi que la diminution de la concentration sérique d'albumine pour les leucémies aigües lymphoblastiques [12].

La perte de la masse maigre pourrait amener une réduction de la tolérance aux traitements anticancéreux [13] et/ou une diminution de la survie [14].

2) Obésité

2-1) Définition et prévalence

On estime à sept millions le nombre de personnes obèses en France en 2012 selon l'étude trisannuelle ObEpi-Roche.

L'obésité a été définie comme une accumulation excessive de graisse dans l'organisme. L'IMC, inventé par Quetelet, permet de caractériser la surcharge pondérale. Il est obtenu en divisant le poids par la taille au carré (exprimé en kg/m^2). Cette mesure peut s'appliquer aux deux sexes à tout âge, mais ne tient pas compte de la masse grasseuse [15 16].

L'OMS fixe un IMC égal ou supérieur à $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ pour parler d'obésité.

Classification	IMC (kg/m ²)	Risque
Dénutrition grade V	< 10	
Dénutrition grade IV	10 - 12.9	
Dénutrition grade III	13 - 15.9	
Dénutrition grade II	16 -16.9	
Dénutrition grade I	17 - 18.4	
Maigreur (dénutrition)	< 18,5	
Normal	18,5 - 24.9	
Surpoids	25 - 29,9	Modérément augmenté
Obésité	≥ 30	Nettement augmenté
- Obésité grade I	30 - 34,9	Obésité modérée ou commune
- Obésité grade II	35 - 39,9	Obésité sévère
- Obésité grade III	≥ 40	Obésité massive ou morbide

Figure 3 : Classification de l'état nutritionnel selon l'IMC.

2-2) Conséquence

L'obésité est un facteur de risque avéré de certains cancers : cancer du sein, cancer de l'ovaire [2-17]. Les cellules cancéreuses proliféreraient grâce aux conditions favorisant l'obésité ou bien grâce aux cellules graisseuses.

Les étiologies sont multiples :

- Mauvaise alimentation.
- Génétique.
- Habitudes de vie.
- Hormones peptidiques :
 - L'insuline pourrait jouer un rôle sur la croissance tumorale de manière directe en agissant sur les cellules tumorales ou de manière indirecte sur les facteurs de croissance. L'étude de Goodwin et al. a mis en évidence la présence de récepteurs à l'insuline sur les cellules mammaires, ce qui stimulerait la croissance tumorale [18]. Plusieurs études ont commencé à s'intéresser à la place de la metformine sur l'incidence des cancers, démontrant une diminution d'incidence de 30% [19].
 - L'IGF1 est produit par les hépatocytes et joue un rôle dans la croissance cellulaire et l'apoptose. Son récepteur est surexprimé dans certains cancers (cancer du côlon, cancer de la prostate) [20]. De plus l'insuline augmente sa production.

- L'obésité représente un état inflammatoire de bas grade. Nous avons vu précédemment comment l'inflammation peut favoriser la carcinogénèse.
- Les hormones stéroïdiennes.

L'étude de Basen et al. a montré une association entre IMC et mortalité lors des cancers digestifs, myélomes et lymphomes avec une différence significative selon le sexe. En effet, ce lien était plus marqué pour les hommes atteints de leucémie, de cancer de la vessie et pour les femmes atteintes de cancers gynécologiques [22]. De plus pour un IMC supérieur à 40 kg/m², le risque relatif de mortalité est de 2,6 chez l'homme et de 2,0 chez la femme par rapport aux sujets ayant un IMC normal. La mortalité post-opératoire est plus importante en raison des complications et des comorbidités plus fréquentes.

Enfin, plusieurs équipes se sont interrogées sur le traitement optimal des patients obèses. En effet, pour évaluer la dose de chimiothérapie à prescrire, on utilise la surface corporelle qui tient compte du poids et de la taille. Cependant, afin de limiter les complications, les doses sont souvent limitées à 2m² [23]. De plus, les sujets obèses sont très peu représentés dans les études cliniques.

3) Moyens de l'évaluation nutritionnelle

Le statut nutritionnel doit être évalué dès la consultation d'annonce, et une consultation spécialisée pourra être proposée si nécessaire. Tout au long du traitement, une surveillance du poids et des ingestats du patient sera nécessaire, afin d'envisager l'administration de compléments alimentaires ou la pose d'une sonde nasogastrique chez les patients dénutris. Concernant les patients en surpoids, il est recommandé de débiter des conseils personnalisés, de suivre un programme de réduction pondérale et d'effectuer une activité physique compatible avec le traitement en cours afin d'éviter une prise de poids supplémentaire.

L'évaluation nutritionnelle comporte le recueil et l'étude de paramètres de différentes natures. Les outils nécessaires pour évaluer le statut nutritionnel ne font à ce jour l'objet d'aucun consensus. Dans la littérature, environ 70 items sont répertoriés [24], dont certains sont élémentaires :

- Items cliniques :

- Poids actuel, habituel, idéal, perte de poids éventuelle et sa cinétique.
- Taille.
- Mesure du pli cutané tricipital et du pli cutané bicipital, des plis sous-scapulaires et supra-iliaques (reflets de la masse graisse).
- IMC, dont la mesure est aisée, mais qui ne prenant pas en compte la masse musculaire.
- Items biologiques :
 - Albuminémie.
 - Pré-albuminémie.
 - CRP.

D'autres outils plus complexes regroupant plusieurs items ont également été décrits :

- Nutritional Risk Index (NRI)

$NRI = 1,519 \times \text{albuminémie (g/L)} + 0,417 \times [\text{poids actuel/poids habituel} \times 100]$.

Un NRI inférieur à 83,5 définit une dénutrition sévère. Lorsque le NRI est évalué entre 83,5 et 97,5, la dénutrition est modérée.
- Glasgow Prognostic Score (GPS) : qui ne tient compte que de paramètres inflammatoires

GPS à 0 (Alb > 35 g/l et CRP < 10 mg/l) qui indique une absence de dénutrition, GPS à 1 (Alb < 35 g/l ou CRP < 10 mg/l) pour une dénutrition modérée, GPS à 2 (Alb < 35 g/l et CRP > 10 mg/l) pour une dénutrition sévère.
- Techniques d'imagerie analysant la composition corporelle : bio-impédancemétrie, absorption biphotonique.

En cancérologie, seul le PG-SGA a été validé. Il permet l'évaluation de la perte de poids, des ingestas et des symptômes du patient tandis que les professionnels définissent les besoins en fonction de sa maladie. Cet index est essentiellement utilisé pour évaluer la qualité de vie [25]. Il permet de classer les patients de façon simple, non invasive et avec une reproductibilité satisfaisante dans différentes catégories : non dénutri, modérément dénutri, et sévèrement dénutri.

4) Statut nutritionnel chez les patients atteints de leucémie myéloïde aigue et traité par chimiothérapie d'induction

Les leucémies aigues myéloïdes (LAM) représentent 1% des cancers [source INVs] Ce sont des affections caractérisées par la prolifération de cellules hématopoïétiques immatures de la lignée myéloïde « les blastes », se développant dans le tissu médullaire et ayant perdu leur capacité de différenciation.

Selon l'OMS, le diagnostic d'une LAM requiert au moins 20% de myéloblastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, ou bien la preuve de modifications cytogénétiques spécifiques telles que t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16).

Le traitement intensif repose sur l'adjonction d'une des chimiothérapies à base d'antracycline et antimétabolites, et d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétique en fonction du pronostic de la leucémie [26].

Peu d'études ont évalué les conséquences du statut nutritionnel des patients traités pour une leucémie. De plus, ces travaux ont essentiellement été réalisés chez des enfants, ou bien portaient sur un effectif réduit de patients.

Les enfants obèses avaient une survie sans progression et une survie globale plus faible que les enfants ayant un IMC normal [27].

En revanche, chez les adultes, la méta-analyse de Castillo et al. montrait un impact significatif de l'obésité sur la survie sans progression et sur la survie globale des patients atteints de leucémie à promyélocytes. Ces résultats n'étaient pas reproductibles pour les patients atteints de LAM. [28]

Certaines études ont démontré que l'IMC initial n'avait pas un impact majeur sur la survie des patients atteints de leucémie [29] tandis que d'autres travaux ont indiqué qu'un IMC d'entrée faible était lié à une augmentation de la durée de neutropénie et de la durée d'hospitalisation [12]. Partant de ce constat, nous nous sommes donc intéressés à l'impact de l'IMC sur les complications infectieuses et le pronostic des LAM traitées par chimiothérapies intensives dans le service d'Hématologie clinique adulte du CHU d'Amiens.

Patients et méthodes

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique incluant les patients atteints d'une LAM traités par chimiothérapie d'induction, hospitalisés entre janvier 2008 et décembre 2011 dans le service d'Hématologie Clinique du CHU d'Amiens.

2) Sélection des patients

Critères d'inclusion :

- Patient âgés de plus de 18 ans.
- Avec un diagnostic de leucémie aigüe myéloïde (à partir de la base de données locale des LAM).
- Traités par chimiothérapie d'induction comprenant une anthracycline (Daunorubicine 60 ou 90 mg/m² ou Idarubicine 12mg/m² du premier au troisième jour) et de l'aracytine (cytarabine 200 mg/m² en perfusion continue du premier au septième jour).
- Leur taille et leur poids ont été relevés au premier et 15ème jour de chimiothérapie

3) Objectifs

3-1) Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était de rechercher une association significative entre un IMC pathologique au diagnostic et la survenue d'au moins un épisode infectieux grave (grade 3-5) durant l'aplasie post chimiothérapie d'induction.

3-2) Objectifs secondaires

- Rechercher une association significative entre un IMC pathologique à J15 et la survenue d'au moins un épisode infectieux grave (grade 3-5) au cours de l'aplasie post chimiothérapie d'induction.
- Evaluer l'impact de l'IMC, de l'albumine et de l'âge sur la survenue d'une bactériémie, la survie globale et le risque de rechute.
- Evaluer la fréquence de la dénutrition et de l'obésité dans notre population.
- Evaluer l'impact de l'IMC et de l'albumine à l'entrée sur la durée d'hospitalisation.

3-3) Critères d'évaluation principal et secondaires

- Critère d'évaluation principal : proportion de patients de chaque groupe d'IMC présentant au moins un épisode infectieux de grade 3 à 5 durant l'aplasie post induction.
- Critères d'évaluations secondaires :
 - Proportion de patients de chaque groupe d'IMC à J15 présentant au moins un épisode infectieux de grade 3 à 5 durant l'aplasie post induction.
 - Proportion de patients de chaque groupe d'IMC présentant une bactériémie durant l'aplasie post induction.
 - Fréquence de la dénutrition, du surpoids et de l'obésité.
 - Survie dans chaque groupe d'IMC selon l'IMC à J0 J15.
 - Durée d'hospitalisation dans chaque groupe d'IMC.

4) Evaluation du statut nutritionnel

Le bilan nutritionnel était réalisé à l'admission du patient. Il comportait un interrogatoire, un examen clinique et un bilan biologique. L'ensemble des éléments étaient colligés dans une « fiche nutrition » spécifique à la diététicienne du service. L'interrogatoire portait sur le poids de référence, le type d'alimentation et le nombre de calories ingérés par jour. Le bilan biologique comportait au minimum une albumine, une CRP. Après connaissance de ces résultats, était calculé le NRI. Dans cette classification, les patients étaient répartis en non

dénutris, modérément dénutris ou sévèrement dénutris. Ceux-ci étaient également pesés et mesurés.

Le poids était surveillé de manière quotidienne durant toute la durée d'hospitalisation.

En cas de dénutrition, une supplémentation calorique orale (complément alimentaire), entérale (sonde nasogastrique) ou parentérale était mise en place.

5) Classification des patients selon leur statut nutritionnel

L'index de masse corporelle (IMC) était calculé selon la formule : poids (en kg)/taille² (en mètres). On considérait qu'il y avait une malnutrition devant :

- Un IMC inférieur ou égal à 18,5 kg/m² entre 18 et 75 ans.
- Un IMC inférieur ou égal à 21 kg/m² au-delà de 75 ans.

Le patient était considéré en surcharge pondérale si l'IMC était compris entre 25 et 30kg/m² et obèse si supérieur à 30kg/m².

Cette évaluation nous a permis de classer les patients à J0 et J15selon cette classification :

- Patient obèse.
- Patient en surcharge pondérale.
- Patient avec poids stable, non dénutri.
- Patient dénutri.

6) Critères diagnostiques d'une infection

Une infection était définie selon les critères de la COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE). La terminologie CTCAE est une terminologie descriptive des différents grades de sévérité utilisée pour la déclaration des événements indésirables.

La CTCAE est divisée en 5 grades:

Grade 1 : Léger. Patient asymptomatique ou avec des symptômes légers. Diagnostic clinique uniquement; ne nécessitant pas de traitement.

Grade 2 : Infection localisée ; nécessitant un traitement local (ex : antibiotique, antifongique ou antiviral topique).

Grade 3 : Infection sévère nécessitant un traitement antibiotique, antifongique ou antiviral IV; ou un examen radiologique ou une chirurgie.

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.

Grade 5 : Décès lié à l'infection.

Ces données ainsi que la durée d'antibiothérapie, le type d'infection et le germe ont été recueillis à partir des informations écrites dans le dossier médical du logiciel DXcare (logiciel utilisé au CHU d'Amiens).

7) Définition des variables

La survie globale était définie comme l'intervalle de temps entre la date de début de diagnostic et le date de décès.

La survie sans progression était définie comme l'intervalle de temps entre la date de début de diagnostic et la date de première progression ou le décès, quelle que soit sa cause.

La rechute est définie comme la réapparition de blastes dans le sang (quel que soit le nombre) ou de 5% blastes dans la moelle osseuse (non attribuables à une régénération post chimiothérapie)

Lorsque le patient n'avait pas été suivi récemment au CHU et que nous n'avions pas de données récentes sur son état, nous contactions le médecin traitant. S'il ne suivait plus le patient, nous contactions la mairie de naissance pour récupérer l'état civil du patient afin de connaître la date d'un éventuel d'un éventuel décès et ainsi diminuer le nombre de perdus de vue (PDV) à moins de 20%.

Une rémission complète (RC) était définie selon l'International Working Group:

- Polynucléaires neutrophiles ($>1G/L$) et les plaquettes ($>100 G/L$) avec indépendance transfusionnelle.
- Taux de blastes médullaires $< 5\%$.

- Pas de localisation extra médullaire.

8) Analyse statistique

8-1) Variables qualitatives et quantitatives

Les données épidémiologiques ont été calculées grâce au logiciel Excel ®. Les valeurs qualitatives sont présentées en nombre et fréquence. Les valeurs quantitatives sont présentées en moyenne, écart type et minimum-maximum.

8-2) Analyse de l'objectif principal

L'objectif principal a été analysé grâce à un modèle de régression logistique binaire. Ce test a été réalisé selon les hypothèses H0 ci-dessous.

L'hypothèse H0 était l'absence d'association statistiquement significative entre un statut nutritionnel pathologique et un risque d'infection.

L'hypothèse H1 était à chaque fois le rejet de H0.

8-3) Analyse des objectifs secondaires

Le risque de rechute a été analysé selon le modèle du risque compétitif de Fine & Gray (JASA 1999) avec un décès comme risque compétitif.

La recherche de facteurs pronostiques selon le modèle de Cox.

Toute l'analyse est réalisée avec le logiciel SAS version 9.4.

Résultats

1) Description des patients

182 patients atteints LAM ont été hospitalisés en Hématologie clinique adulte au CHU d'Amiens entre le 01/01/2008 et le 31/12/2011 et traités par chimiothérapie intensive. Il manquait pour 91 patients des données de nutrition empêchant le calcul de l'IMC ou son suivi. Au total, 91 patients ont été inclus. La moyenne d'âge était de 49.8 ans [18-75 ans] avec un sexe ratio d'un homme pour 0.88 de femme. Dix patients (11%) présentaient une leucémie à promyélocytes (LAP). Douze patients (13%) étaient réfractaires à la chimiothérapie d'induction et ont reçu une chimiothérapie de rattrapage. Quinze patients (16.5%) ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétique.

Les caractéristiques des patients par sous-groupe d'IMC sont décrites dans le tableau 1. Quatorze patients présentaient une LAM3. Parmi eux, aucun n'étaient dénutris, 25% étaient de poids normal, 37.5% en surpoids et 25% obèses (62.5% en surpoids ou obèse) comparé à respectivement 5%, 44%, 18% et 34% pour les non LAM3. Les groupes cytogénétiques étaient répartis de manière homogène quel que soit le poids.

Le suivi médian était de 64.6 mois.

Tous les patients avaient une prophylaxie antifongique par du Posaconazole.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

Caractéristiques	Dénutris	Normal	En surpoids	Obèses
N=91	N=4 (4,3%)	N= 37 (40,7%)	N=20 (22%)	N=30 (33%)
Age médian	41,76 [21-60]	47,49[25-73]	51,83 [18-72]	53,15[28-75]
Homme/femme	2/2	13/24	15/5	17/13
Classification FAB				
Non LAM 3 (%)	4 (100%)	33(89,2%)	14(70%)	26(86,7%)
LAM3 (%)		4(10,8%)	6(30%)	4(13,3%)
Cytogénétique				
Favorable (%)		11(29,7%)	5(25%)	7(23,3%)
Intermédiaire (%)	2 (50%)	19(51,3%)	11(55%)	19(63,3%)
Défavorable (%)	2 (50%)	7(19%)	4(20%)	4(13,4%)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

2) Objectif principal

Les infections de grade 3, nécessitant des antibiotiques, étaient les plus fréquentes. Elles ont été observées dans 40.5%, 65% et 46.8% des cas pour les patients respectivement avec IMC normal, en surpoids et obèses. Neuf patients ont présenté une infection de grade 5 (ayant entraîné le décès) dont 1 patient dénutri (25%), 4 (10.9%) sans problème de poids et 4 (13.3%) obèses. La répartition de la sévérité des infections au sein de chaque sous-groupe nutritionnel est rapportée dans le tableau 2.

Infections	Dénutris N=4	Normal N=37	En surpoids N=20	Obèses N=30
Grade 1		5 (13,5%)	2 (10%)	1 (3,3%)
Grade 2	2 (50%)	10 (27%)	4 (20%)	10 (33,3%)
Grade 3		15 (40,5%)	13 (65%)	14 (46,8%)
Grade 4	1 (25%)	3 (8,1%)	1 (5%)	1 (3,3%)
Grade 5	1 (25%)	4 (10,9%)		4 (13,3%)

Tableau 2: Répartition du degré de sévérité des infections selon l'IMC d'admission.

Au total, la survenue d'une infection quel que soit son degré de sévérité n'est pas liée de manière significative au statut nutritionnel à l'entrée ($p=0,5815$).

3) Objectifs secondaires

3-1) Impact de l'IMC à J15 sur la survenue d'au moins un épisode infectieux grave (grade3-5) durant l'aplasie post chimiothérapie d'induction pour une leucémie aigüe myéloïde

La survenue d'une infection quel que soit son degré de sévérité n'est pas liée de manière significative au statut nutritionnel pendant l'hospitalisation (J15) ($p=0.6645$).

Infections	Dénutris N=4	Normal N=44	En surpoids N=23	Obèses N=20
Grade 1		7 (15,9%)		1
Grade 2	2 (50%)	11 (25%)	4	9
Grade 3	1 (25%)	17 (38,6%)	17	7
Grade 4	1 (25%)	4 (9,1%)		1
Grade 5		5 (11,4%)	2	2

Tableau 3: Répartition du degré de sévérité des infections selon l'IMC à 15 jours.

3-2) Evaluer l'impact de l'IMC, de l'albumine et de l'âge sur la survenue d'une bactériémie

L'âge et l'albumine ne sont pas non plus associés de manière significative à un risque d'infection (respectivement $p=0.99$ et 0.996). Ces données sont récapitulées dans le tableau 4.

	[albumine] (g/L)	Age	IMC d'admission	IMC à J15
Odds Ratio (IC=95%)	0,996 [0,929 ; 1,067]	0,99 [0,96 ; 1,02]	1,14 [0,72 ; 1,79]	1,11 [0,68 ; 1,82]
p value	0,5815	0,4234	0,5815	0,6645

Tableau 4: Risque d'avoir une infection selon la concentration d'albumine, l'âge, l'IMC d'admission et l'IMC à J15. [albumine]= concentration d'albumine en g/L.

Tous les patients ont présenté au moins un épisode d'infection durant leur l'hospitalisation. L'infection a été microbiologiquement documentée pour 34 patients (37,4%). Un patient obèse présentait 2 infections (*Streptococcus Sp* et *Pseudomona aeruginosa*) et 3 patients en surpoids (*Streptococcus sp* et *Enterobacter Cloacae/ Klebsielle Pneumoniae* et *Streptococcus sp/ Aspergillose* et *Staphylocoque Meticilline Résistant*).

La répartition des bactériémies au sein de chaque sous-groupe nutritionnel est rapportée dans le tableau 5.

Infections	Dénutris	Normal	En surpoids	Obèses
N=36	N=2	N=11	N=11	N=12
<i>Candida albicans</i>	1	1	1	1
Aspergillose possible		1	2	3
Aspergillose probable		3	2	1
<i>Klebsielle. pneumoniae</i>			1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1
Staphylocoque Coag.-				2
Staphylocoque Méti R.		3	1	
Staphylocoque Meti S.		1		
<i>Escherichia coli</i>	1		1	1
<i>Streptococcus sp</i>			2	2
<i>Enterobacter cloacae</i>			1	
<i>Enterobacter faecalis</i>		1		
Virus de la grippe		1		

Tableau 5 : Répartition des bactériémies au sein de chaque sous-groupe nutritionnel.

Staphylocoque Coag.-= Staphylocoque Coagulase négative, Staphylocoque Méti R.= Staphylocoque Méricilline Résistant, Staphylococcus Meti S.= Staphylococcus Meticilline Sensible.

3-3) Impact du statut nutritionnel et du taux d'albumine sur la survie globale

Le suivi médian était de 64.6 mois et la survie globale moyenne de 29.3 mois. Quinze patients (16%) sont décédés en fin d'induction. Au total, 62 patients (68%) sont décédés en date des dernières nouvelles.

Le statut nutritionnel à l'entrée et à J15 n'a pas d'impact de manière significative sur la survie globale (respectivement $p=0.32$ et $p=0.23$).

Le taux d'albumine n'est pas non plus un facteur pronostique ($p=0.09$).

Uniquement l'âge et le caryotype influencent de manière significative la survie globale (respectivement $p=0.091$ et $p=0.001$).

Les résultats sont répertoriés dans le tableau 6.

	[albumine] (g/L)	Age	IMC d'admission	IMC à J15	Caryotype
Odds Ratio (IC=95%)	0,96 [0,92-1,01]	1,03 [1,01-1,05]	0,86 [0,64-1,16]	0,83 [0,61-1,13]	4,07 [1,75-9,49]
p value	0,091	0,003	0,323	0,235	0,001

Tableau 6 : Impact de l'IMC à J0 et J15, de la concentration d'albumine, de l'âge et du caryotype sur la survie globale. [albumine]= concentration d'albumine en g/L.

3-4) Impact du statut nutritionnel et du taux d'albumine sur le risque de rechute

Quarante patients sur 91 (44%) ont rechuté et 12 (13%) étaient réfractaires après la chimiothérapie d'induction.

Le taux d'albumine et l'IMC d'entrée n'avaient aucun impact sur la rechute (respectivement $p=0.35$ et $p=0.20$). En revanche, un IMC élevé (obésité) à J15 augmentait le risque de rechute ($p=0.04$).

Les données sont résumées dans le tableau 7.

	[albumine] (g/L)	IMC d'admission	IMC à J15
Odds Ratio (IC=95%)	0,98 [0,93 ;1,11]	0,82 [0,60 ; 1,11]	0,69 [0,47 ; 0,99]
p value	0,35	0,20	0,0493

Tableau 7: Impact de l'IMC et de la concentration d'albumine sur la rechute.

3-5) Fréquence de la dénutrition et de l'obésité chez les patients inclus

Au début de leur hospitalisation, 30 patients (33%) étaient obèses, 20 (22%) en surpoids et 4 (4.4%) dénutris. Les 4 patients dénutris ont été pris en charge par des compléments alimentaires dès leur arrivée.

A J15 : 20 (22%) patients étaient obèses, 23 (25.3%) en surpoids, 3 (3.3%) dénutris et 2 (2.2%) étaient dénutris grade 2. Ceux-ci ont bénéficié d'une sonde naso gastrique.

Les données sont résumées dans le tableau 9.

	Dénutris	Normal	En surpoids	Obèses
IMC d'admission	4 (4,3%)	37 (40,7)	20 (22%)	30 (33%)
IMC à J15	5 (5,4%)	43 (47,3%)	23 (25,3%)	20 (22%)

Tableau 8: IMC d'admission et IMC à J15.

3-6) Impact du statut nutritionnel ainsi que du taux d'albumine sur la durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation était de 34.4 jours.

Les patients obèses à l'entrée dans le service étaient hospitalisés 34 jours, les patients en surpoids 34.6 jours et les patients dénutris 24 jours. Les patients qui n'avaient pas de problème de poids étaient hospitalisés 36.5 jours.

La concentration moyenne d'albumine était de 35.6 g/L [15.7-40.8].

La concentration d'albumine selon les patients était relativement proche: 35.08 g/L pour les patients obèses, 37.07 g/L pour les patients en surpoids, 36.15 g/L pour les patients à l'IMC considéré normal et 38.7 g/L pour ceux dénutris.

Les données sont résumées dans le tableau 6.

Infections	Dénutri	Normal	En surpoids	Obèses
Nombre de jours d'hospitalisation	24	36.5	34.6	34
Concentration moyenne d'albumine (g/L)	38,70 [38,4-39,1]	36,15 [23,0-49,1]	37,07 [30,8-43,0]	35,08 [20,8-47,0]

Tableau 9: nombre de jours d'hospitalisation et concentration d'albumine selon l'IMC.

Il n'existe pas de lien statistiquement significatif au seuil de 5% entre la durée d'hospitalisation et l'IMC entrée ($p=0.9575$), l'IMC à J15 ($p=0,9925$) ainsi que le taux d'albumine ($p=0.866$).

Discussion

1) Résultat principal et comparaison avec les données de la littérature

Dans notre étude, la survenue d'une infection, quel que soit son degré de sévérité, n'était pas liée de manière significative à l'IMC d'admission. Une infection a été observée dans 40.5%, 65% et 46.8% des cas pour les patients avec un IMC normal, en surpoids et obèses respectivement. Neuf patients ont présenté une infection de grade 5, dont 1 patient dénutri (25%), 4 sans problème de poids (10.9%) et 4 obèses (13.3%). Il ne semblait pas ressortir un sous-groupe de bactéries ou de champignons particuliers selon le statut nutritionnel.

Nous retrouvons 13% de patients pouvant être infectés à *Aspergillus* ce qui correspond à une incidence plus élevée que celle retrouvée dans les hôpitaux pour les patients traités par chimiothérapie d'induction et ce malgré une prophylaxie par posaconazole : (8%) [30].

En effet, selon l'ECMID, ces patients ont un risque important de développer une infection fongique, responsable de la morbi-mortalité des patients [31].

Il existe très peu d'études s'intéressant à l'impact de l'IMC sur l'incidence des infections chez les patients neutropéniques durant leur chimiothérapie d'induction. Une étude rétrospective sur 768 enfants atteints d'une leucémie aigüe myéloïde comparait le taux d'infection chez les enfants dénutris obèses ou sans problèmes de poids pendant leur chimiothérapie. Il a été démontré de manière significative que ceux dénutris ou obèses présentait plus de toxicités (douleurs abdominales, HTA, troubles pulmonaires et troubles de la coagulation) dont les infections que ceux sans problème de poids [32]. Mais concernant les adultes, les données dans la littérature sont rares. Mederos et al ne retrouvaient pas non plus d'avantages de toxicité que ce soit chez des patients dénutris ou obèses. Les résultats sont surprenants car l'obésité augmente le risque de complications cardiovasculaires ou de diabète qui elles-mêmes augmentent le risque d'infection [33]. Notre étude ne permet pas de conclure à l'IMC comme marqueur pronostic sur le risque d'infection.

2) Impact du statut nutritionnel sur la survie globale et sur le risque de rechute

Le suivi médian était de 64.6 mois et la survie globale moyenne de 29.3 mois. Quinze patients (16%) sont décédés en fin d'induction. Au total, 62 patients (68%) sont décédés. On constate aussi que contrairement aux enfants, le statut nutritionnel n'a pas d'impact sur la survie ou sur la rechute. Seuls l'âge et le caryotype influencent de manière significative la survie globale mais ce sont des données connues dans la littérature. L'étude de Lin et al. confirmait aussi ces résultats. Les raisons de ces divergences ne sont pas clairement expliquées d'un point de vue physiopathologique, ce par manque de données ou à cause de données contradictoires. Des études supplémentaires sont nécessaires [34].

En effet, la pharmacocinétique de la chimiothérapie est complexe et difficilement prévisible. Elle n'est pas administrée, distribuée et éliminée selon un modèle linéaire. L'élimination peut varier selon la saturation des protéines de transport et la distribution peut être modifiée en fonction de la masse musculaire ou grasseuse. En effet, certains produits ont une préférence pour l'un ou l'autre. De plus, chez les obèses, le flux sanguin rénal ou hépatique est perturbé ce qui diminue la clairance.

Par manque de données et par cette pharmacocinétique complexe, il n'existe donc pas de standard pour les doses de chimiothérapie chez les obèses : non adaptation des doses, doses limitées à $2m^2$, doses adaptée en fonction du poids idéal. Ainsi, une sous-estimation peut entraîner une diminution de l'efficacité ou une dose excessive peut entraîner des effets indésirables. Mais plusieurs études ont démontré que les obèses ne présentaient pas plus de toxicité avec des doses plus élevées [35-36].

Notre étude ne montrait pas de lien entre la survie globale et un IMC pathologique. Ces données sont confirmées par l'étude de Kempf et al qui analysait de manière rétrospective 233 patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde [37]. L'IMC n'avait aucun impact sur la survie globale et sur la survie sans progression. Les auteurs expliquaient cette conclusion par une cytogénétique favorable chez les obèses de leur cohorte. Dans l'étude de Brunner qui étudiait de manière rétrospective 97 patients, seul un IMC inférieur à $25kg/m^2$ impactait sur la survie globale comparé à un IMC supérieur à $30kg/m^2$ [38]. Les auteurs émettaient l'hypothèse que les cellules blastiques des patients obèses étaient plus sensibles à la chimiothérapie. L'adiposité via l'IGF1 ou la leptine stimuleraient la prolifération cellulaire. La leptine est exprimée dans de nombreuses cellules hématopoïétiques dont les cellules

blastiques. Celles-ci proliféreraient sous son action plus rapidement et seraient plus réceptives à la chimiothérapie.

En revanche, l'étude de Carson et al évaluant 2534 patients atteints d'un lymphome B diffus à grande cellules mettait en évidence une meilleure survie chez les patients obèses. Les auteurs suggéraient que les obèses toléraient mieux la chimiothérapie et recevaient des doses plus fortes. [39]. Sparreboom et al. avaient mis en évidence que la clairance de la daunorubicine était moins élevée chez les obèses permettant ainsi une efficacité plus longue [40]. Il serait intéressant que des études prospectives et multicentriques s'intéressent à la pharmacocinétique de la chimiothérapie chez les obèses. Actuellement, le dosage de la chimiothérapie est basé sur la surface corporelle du patient avec un plafonnement à 2m². Une autre méthode consiste à utiliser le poids idéal du patient. Cependant, toutes ces méthodes découlent d'études n'incluant pas de patients obèses.

Nous ne retrouvons cependant pas ces résultats pour les patients atteints de leucémie aigue myéloïde. Heiblig et al dans son étude sur 531 patients atteints d'une leucémie aigüe montraient un impact de l'IMC (supérieur à 25) uniquement sur la survie sans progression des patients atteints d'une leucémie lymphoblastique T. Résultats qui n'avaient pas été confirmés sur leur cohorte de validation de 211 patients atteints d'une leucémie lymphoblastique T (LAL T).

Les auteurs avançaient l'hypothèse prudente que la voie NOTCH impliquée dans les LAL T était aussi en partie responsable du métabolisme glucidique qui était augmenté chez les obèses [41].

La plus grande étude sur 1974 patients de Médeiros et al suggéraient que les obèses avaient un meilleur taux de rémission et moins de rechute mais que la survie globale n'était pas impactée [33]

En contradiction, l'étude de Cahu et al sur 823 patients montrait une survie globale défavorable chez les obèses. Nous retrouvons ces résultats dans des études de pédiatrie où une toxicité majorée et une mauvaise rechute sont associée à une anomalie nutritionnelle que ce soit la dénutrition ou l'obésité [42].

Les résultats sont donc très hétérogènes. Certaines études ne mettent pas en évidence de lien entre IMC pathologique et survie, d'autres concluent à une meilleure survie et certaines montrent une association entre anomalie nutritionnelle et mauvais pronostic.

3) Fréquence de la dénutrition et de l'obésité chez les patients inclus

Notre étude retrouve une proportion d'obèse importante lors du diagnostic : 33% des patients sont au stade d'obésité confirmant les données du rapport obEpi Roche 2012. En effet, la Picardie était classée au 3^{ème} rang des régions les plus touchées par l'obésité avec une prévalence de 20% derrière le Nord pas de Calais (21.3%) et la champagne Ardenne (20.9%) contre une moyenne nationale de 15%. De plus, la méta analyse de Larson sur 9 cohortes prospectives de patients mettait en évidence un risque de 14% et 39% pour les patients en surpoids et obèses de développer une leucémie aigüe myéloïde par rapport à un IMC normal [43]. Le mécanisme physiopathologique reste cependant peu clair. Il semblerait que la sécrétion de l'insuline augmentée chez les patients obèses ou l'état chronique d'inflammation joueraient un rôle. Comme expliqué dans le chapitre 1 « Définition et prévalence de l'obésité », l'insuline augmente de manière directe la croissance cellulaire ou indirecte avec la production d'IGF1 dont les cellules hématopoïétiques normales et pathologiques possèdent le récepteur.

Dans notre étude, nous constatons aussi que les patients obèses et en surpoids présentent plus de LAP. On retrouve 43.13% de LAP chez les obèses et les patients en surpoids versus 10.8 chez les patients sans problèmes de poids. Ces données sont cohérentes avec la littérature. En 1997, Estey et al montraient déjà que les patients obèses avaient plus de risque de développer une LAP [44] et Castillo et al le confirmaient dans une étude plus récente sur les 446 patients atteints d'une LAP [28]. Cependant, l'origine de ce mécanisme reste encore assez méconnue. Les auteurs rapportaient la même explication physiopathologique avec IGF1.

4) Impact du statut nutritionnel ainsi que du taux d'albumine sur la durée d'hospitalisation

Peu d'études se sont intéressées à l'IMC comme marqueur pronostique sur la durée de neutropénie ou d'hospitalisation. Nous ne trouvons pas de lien significatif entre la durée d'hospitalisation et IMC. Ces résultats sont confirmés par l'étude d'Esphahani qui évaluait le statut nutritionnel chez 33 patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde et 29 leucémies aigüe lymphoblastique. En revanche, ils démontraient un lien entre dénutrition et durée de neutropénie [12].

5) Limites de notre étude

Notre étude comporte des limites. Tout d'abord, par son caractère rétrospectif et par son effectif de moyenne importance. En effet, tous les patients présentant les critères d'inclusion n'ont pu être inclus car nous manquions de données pour évaluer le statut nutritionnel.

Les méthodes pour évaluer les toxicités sont cliniques et restent imprécises.

De plus, utiliser l'IMC comme marqueur surrogate n'est peut-être pas le plus pertinent. L'étude d'Orge mettait en évidence que l'IMC était intéressant pour définir l'incidence et la prévalence des troubles nutritionnels mais comme marqueur pronostic, il ne serait pas le plus fiable. En effet, un changement d'IMC pendant une hospitalisation n'est pas représentatif des changements de composition corporelle en ne différenciant pas muscle et graisse [45].

6) Perspectives

Comme nous l'avons expliqué précédemment, très peu d'études chez les adultes se sont intéressées au risque d'infection en fonction du statut nutritionnel. Des études avec une cohorte plus importante ou menées en prospectif sont nécessaires et pourraient permettre d'établir une prise en charge adéquate dès le début de l'hospitalisation. Il est essentiel que des études prospectives s'intéressant à la pharmacocinétique des chimiothérapies chez les obèses soient réalisées afin de pouvoir établir des référentiels de posologies chez ces patients. L'obésité étant croissante dans la population générale, nous pouvons supposer que l'incidence de l'obésité chez les patients avec une LAM va également augmentée. Les posologies adaptées à ce type de population sont nécessaires afin d'éviter une diminution d'efficacité. Il serait donc vraiment intéressant de trouver un marqueur, facile à mesurer, reproductible et prédictif de toxicités infectieuses chez ce type de patients. Une étude prospective avec une mesure de l'IMC, du pli tricipital, de l'albumine, de la pré-albumine et de l'évaluation de la qualité de vie avec le questionnaire PG-SGA à l'entrée de l'hospitalisation, à J15 et avant chaque consolidation permettrait enfin de statuer sur l'impact du statut nutritionnel sur le risque infectieux chez les patients atteints d'une LAM. Il serait indispensable aussi de recenser les différents types de nutrition que les patients recevraient afin d'évaluer leurs impacts respectifs et de s'intéresser aux types de bactéries ou champignons dans chaque sous-groupes.

Conclusion

Cette étude confirme l'incidence élevée de l'obésité chez des patients traités pour une LAM et des LAP plus fréquentes chez les obèses. L'IMC n'a pas d'impact pronostique à l'admission sur le risque d'infection. En revanche, un IMC élevé à 15 jours augmente le risque de rechute.

Bibliographie :

- [1] Institut national du cancer.
- [2] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-1638.
- [3] P.B. Soeters, P.L. Reijven, M.A. van Bokhorst-de van der Schueren, J.M. Schols, R.J. Halfens, J.M. Meijers. A rational approach to nutritional assessment *Clin Nutr*, 27 (2008), pp. 706–716.
- [4] H. J, Andreyev, A.R. Norman, J. Oates, D. Cunningham Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*, 34 (4) (1998), pp. 503–50.
- [5] Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, Beauvillain de Montreuil C, Goldwasser F. Prévalence de la dénutrition au cours du cancer : une enquête nationale un jour donné. *Nutr Clin Metab*, 2006;20:S86.
- [6] Icard P, Kafara P, Steyaert JM, Schwartz L, Lincet H. The metabolic cooperation between cells in solid cancer tumors. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846:216-25.
- [7] Das SK, Hoefler G. The role of triglyceride lipases in cancer associated cachexia. *Trends Mol Med* 2013;19:292-301.
- [8] G. Nitenberg, B. Raynard Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas *Crit Rev Oncol Hematol*, 34 (2000), pp. 137–168.
- [9] Nourissat A, Vasson MP, Merrouche Y, Bouteloup C, Goutte M, Mille D, Jacquin J-P., Collard O, Michaud P, Chauvin F. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. *Eur J cancer* 2008;44:1238-42.
- [10] D. Gupta, C.G. Lis, J. Granick, J.F. Grutsch, P.G. Vashi, C.A. Lammersfeld Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis *J Clin Epidemiol*, 59 (7) (2006), pp. 704–709.
- [11] M.M. Caro, A. Laviano, C. Pichard, C.G. Candela Relationship between nutritional intervention and quality of life in cancer patients *Nutr Hosp*, 22 (3) (2007), pp. 337–350.
- [12] Esfahani A, Ghoreishi Z, Abedi Miran M, Sanaat Z, Ostadrahimi A, Eivazi Ziaei J, Ghayour Nahand M, Asghari Jafarabadi M, Sorousheh Y, Esmaili H. Nutritional assesement of patients with acute leukemia during induction

chemotherapy: association with hospital outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2014 Aug;55(8):1743-50.

[13] Bachmann, J., Heiligensetzer, M., Krakowski-Roosen, H., Buchler, M. W., Friess, H., & Martignoni, M. E. (2008). Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J.Gastrointest.Surg.*, 12, 1193-1201.

[14]Fearon, K. C., Voss, A. C., & Hustead, D. S. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, (2006). 1345-1350.

[15] Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL.Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25(6):329-343.

[16] Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(2):119.

[17] Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Lacey JV, Jr. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009;115(4):812-822.

[18] P.J. Goodwin, M. Ennis, K.L. Pritchard, M.E. Trudeau, J. Koo, W. Hartwick, *et al.* Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer. Results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 42–51.

[19] J.M. Evans, L.A. Donnelly, A.M. Emslie-Smith, D.R. Alessi, A.D. Morris. Metformin and reduced risk cancer in diabetic patients *BMJ*, 330 (2005), pp. 1304–1305.

[20] A.G. Renehan, M. Zwahlen, C. Minder, S.T. O'Dwyer, S.M. Shalet, M. Egger. Insulin-like growth factor (IGF-1), IGF binding protein-3 and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*, 363 (2004), pp. 1346–1353.

[21] Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Lacey JV, Jr. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009;115(4):812-822.

[22] Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011;13(1):71-76.

[23] Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(2):119-133.

[24] Jones JM (2002) The methodology of nutritional screening and assessment tool. *J Hum Nutr Dietet* 15: 59-71.

- [25] Bauer J, Capra S, Ferguson M: Use of the scored patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 56:779-785,2002.
- [26] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21:4642.
- [27] Amankwah EK, Saenz AM, Hale GA, Brown PA. Association between body mass index at diagnosis and pediatric leukemia mortality and relapse: a systematic review and meta-analysis *Leuk Lymphoma*. 2016 May;57(5):1140-8.
- [28] Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, George SL, Larson RA, Stone RM. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016 Feb;91(2):199-204. [29] Lee HJ, Licht AS, Hyland AJ, Ford LA, Sait SN, Block AW, Barcos M, Baer MR, Wang ES, Wetzler M. Is obesity a prognostic factor for acute myeloid leukemia outcome? *Ann Hematol*. 2012 Mar;91(3):359-65. doi: 10.1007/s00277-011-1319-8. Epub 2011 Sep 21.
- [30] Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1068-75.
- [31] Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arian-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M; ESCMID Fungal Infection Study Group ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:53-67.
- [32] Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA* 293(2):203–11.

- [33] Medeiros BC, Othus M, Estey EH, Fang M, Appelbaum FR. Impact of body mass index on the outcome of adult patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2012; 97:1401-4.
- [34] Lin A, Othus M, McQuary A, et al. Influence of obesity on efficacy and toxicity of induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:541–546.
- [35] Poikonen P, Blomqvist C, Joensuu H. Effects of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dosed according to body surface area. *Acta Oncol* 2001; 40: 67–71.
- [36] Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR . Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Results from Cancer and Leukemia Group B Study 8541. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3000–3008.
- [37] Kempf E, Hirsch P, Labopin M, Vigiú F, Isnard F, Tang R, Marzac C, Marie JP, Mohty M, Legrand O. Prognosis of body mass index and chemotherapy dose capping in acute myeloid leukaemia. *Leuk Res*. 2014 Dec;38(12):1425-9.
- [38] Brunner AM, Sadrzadeh H, Feng Y, Drapkin BJ, Ballen KK, Attar EC, Amrein PC, McAfee SL, Chen YB, Neuberg DS, Fathi AT. Association between baseline body mass index and overall survival among patients over age 60 with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2013 Aug;88(8):642-6.
- [39] Carson KR, Bartlett NL, McDonald JR, et al. Increased Body Mass Index Is Associated With Improved Survival in United States Veterans With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JCO*. 2012;30:3217–3222.
- [40] Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol*. 2007;25:4707–4713.
- [41] Heiblig M, Elhamri M, Nicolini FE, Wattel E, Michallet M, Salles G : Effect of Initial Body Mass Index on Survival Outcome of Patients With Acute Leukemia: A Single-Center Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Jun;15.
- [42] Cahu X, Carre M, Recher C, et al. Impact of high body surface area on AML outcome in younger patients: A GOELAMS Study. *Blood* 2014; 124:973.
- [43] S.C. Larsson, A. Wolk Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies .*Int J Cancer*, 122 (November (6)) (2007), pp. 1418–1421.

[44] Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1997 Oct;11(10):1661-4.

[45] Orgel E, Mueske NM, Sposto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2016 Jan 27:1-8.

Evaluation de l'Index de masse corporelle comme marqueur pronostique chez les patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en cours de chimiothérapie d'induction.

INTRODUCTION Le cancer est fréquemment responsable de malnutrition et l'obésité favoriserait l'apparition de certains cancers. Plusieurs études ont démontré l'impact négatif de ces deux entités sur la morbi-mortalité dans les cancers solides. En revanche, peu d'études se sont intéressées aux conséquences du statut nutritionnel des patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) et traités par chimiothérapie d'induction. **MATERIELS ET METHODES** Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique dont l'objectif principal était de rechercher une association significative entre un indice de masse corporelle (IMC) pathologique et le risque d'infection chez des patients traités par une chimiothérapie d'induction pour une LAM de janvier 2008 à décembre 2011. L'IMC a été évalué lors de l'admission et deux semaines plus tard. **RESULTATS** 91 patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde ont été inclus. Lors de l'admission, 4% des patients étaient en dénutrition, 41% sans problème de poids, 22% en surpoids et 33% étaient obèses. Deux semaines plus tard, on retrouvait 4% de patients dénutris, 49% sans problème de poids, 26% en surpoids et 21% d'obèses. Les infections sévères (grade 3 à 5 selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events) ont été recensées chez 68 patients. Seul un IMC élevé à 15 jours était significativement associé à une augmentation du risque de rechute ($p=0.04$, OR1.45 [1,01-2,12]). **CONCLUSION** Cette étude confirme l'incidence élevée de l'obésité chez des patients traités pour une LAM et l'absence d'impact pronostique de l'IMC à l'admission sur le risque d'infection. En revanche, un IMC élevé à 15 jours augmente le risque de rechute.

Mots clefs : leucémie aigüe myéloïde, infection, dénutrition, obésité, indice de masse corporelle.

Impact prognostic of Body Mass Index in Acute myeloid leukemia patients receiving intensive chemotherapy.

INTRODUCTION Cancer related malnutrition occurred in 30 to 80 % of patients with cancer. Malnutrition affects well-being and it is associated with an impaired survival in patient with solid cancer. By contrast, few studies focused on the nutritional status of adult patients with acute myeloid leukemia (AML) eligible to intensive therapy and its prognostic consequences. **METHODS** This retrospective study aimed to evaluate impact of Body Mass Index (BMI) on infection in patients who received intensive induction regimen from January 2008 to December 2011 at Amiens University Hospital. Therefore, we systematically assessed nutritional status before starting induction therapy and again 2 weeks later. **RESULTS** A total of 91 AML patients entered the study. At treatment initiation, underweight, normal weight, overweight and obesity was identified by BMI in 4%, 41%, 22% and 33% of pts respectively and 3 weeks later in 4%, 49%, 26% and 21% of pts respectively. Severe infections (Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 3 to 5) occurred during the hospitalization in 68 patients. Among parameters listed above, only high BMI at 2 weeks after initiation of the induction regimen was significantly associated with an increased risk of R/F ($p=0.04$, OR 1,45 [1,01-2,12]), whereas none of these parameters retained a significant prognostic value for the risk of death without R/F. **CONCLUSION** We confirmed the high incidence of overweight in adult patients with AML treated with intensive induction regimen and the absence of prognostic value of initial BMI. However, high BMI at 2 weeks after treatment initiation was associated with an increased risk of subsequent R/F.

Keywords: acute myeloid leukemia, infections, underweight, obesity, Body Mass Index