



**HAL**  
open science

# Évaluation des facteurs pronostiques et de la survie des patients suivis pour un carcinome bronchique non à petites cellules et atteints de dénutrition sévère sous nutrition entérale

Thomas Pierret

## ► To cite this version:

Thomas Pierret. Évaluation des facteurs pronostiques et de la survie des patients suivis pour un carcinome bronchique non à petites cellules et atteints de dénutrition sévère sous nutrition entérale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02298744

**HAL Id: dumas-02298744**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02298744>**

Submitted on 27 Sep 2019

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

**Évaluation des facteurs pronostiques et de la survie des patients suivis pour un  
carcinome bronchique non à petites cellules et atteints de dénutrition sévère sous  
nutrition entérale**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Thomas PIERRET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le 20/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr le Professeur Denis MORO-SIBILOT

Membres :

Mr le Professeur Éric FONTAINE

Mr le Docteur Maurice PEROL

Mme le Docteur Anne-Claire TOFFART (directrice de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni  
improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées  
comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

| CORPS  | NOM-PRENUM                    | Discipline universitaire  |
|--------|-------------------------------|---|
| PU-PH  | ALBALADEJO Pierre             | Anesthésiologie réanimation   |
| PU-PH  | APTEL Florent                 | Ophthalmologie  |
| PU-PH  | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine  | Chirurgie générale  |
| PU-PH  | BAILLET Athan                 | Rhumatologie  |
| PU-PH  | BARONE-ROCHETTE Gilles        | Cardiologie   |
| PU-PH  | BAYAT Sam                     | Physiologie   |
| PU-PH  | BENHAMOU Pierre Yves          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| PU-PH  | BERGER François               | Biologie cellulaire   |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie          | Biologie cellulaire   |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine              | Agents infectieux   |
| PU-PH  | BOLLA Michel                  | Cancérologie-Radiothérapie  |
| PU-PH  | BONAZ Bruno                   | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |
| PU-PH  | BONNETIERRE Vincent           | Médecine et santé au travail  |
| PU-PH  | BOREL Anne-Laure              | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| PU-PH  | BOSSON Jean-Luc               | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge                 | Biologie cellulaire   |
| PU-PH  | BOUGEROL Thierry              | Psychiatrie d'adultes   |
| PU-PH  | BOUILLET Laurence             | Médecine interne  |
| PU-PH  | BOUZAT Pierre                 | Réanimation   |
| PU-PH  | BRAMBILLA Christian           | Pneumologie   |
| PU-PH  | BRAMBILLA Elisabeth           | Anatomie et de Pathologie Cytologiques                                  |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH  | BRICAULT Ivan                 | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | BRICHON Pierre-Yves           | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire                              |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël                 | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| MCU-PH | BROUILLET Sophie              | Biologie et médecine du développement et de la reproduction             |
| PU-PH  | CAHN Jean-Yves                | Hématologie   |
| PU-PH  | CANALI-SCHWEBEL Carole        | Réanimation médicale  |
| PU-PH  | CARPENTIER Françoise          | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| PU-PH  | CARPENTIER Patrick            | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire                               |
| PU-PH  | CESBRON Jean-Yves             | Immunologie   |
| PU-PH  | CHABARDES Stephan             | Neurochirurgie  |
| PU-PH  | CHABRE Olivier                | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| PU-PH  | CHAFFANJON Philippe           | Anatomie  |
| PU-PH  | CHARLES Julie                 | Dermatologie  |
| PU-PH  | CHAVANON Olivier              | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire                              |
| PU-PH  | CHIQUET Christophe            | Ophthalmologie  |

| CORPS  | NOM-PRENOM              | Discipline universitaire  |
|--------|-------------------------|---|
| PU-PH  | CHIRICA Mircea          | Chirurgie générale  |
| PU-PH  | CINQUIN Philippe        | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | CLAVARINO Giovanna      | Immunologie   |
| PU-PH  | COHEN Olivier           | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | COURVOISIER Aurélien    | Chirurgie infantile   |
| PU-PH  | COUTTON Charles         | Génétique   |
| PU-PH  | COUTURIER Pascal        | Gériatrie et biologie du vieillissement                                 |
| PU-PH  | CRACOWSKI Jean-Luc      | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique                      |
| PU-PH  | CURE Hervé              | Oncologie   |
| PU-PH  | DEBATY Guillaume        | Médecine d'Urgence  |
| PU-PH  | DEBILLON Thierry        | Pédiatrie   |
| PU-PH  | DECAENS Thomas          | Gastro-entérologie, Hépatologie   |
| PU-PH  | DEMATTEIS Maurice       | Addictologie  |
| PU-PH  | DEMONGEOT Jacques       | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | DERANSART Colin         | Physiologie   |
| PU-PH  | DESCOTES Jean-Luc       | Urologie  |
| PU-PH  | DETANTE Olivier         | Neurologie  |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus         | Génétique et procréation  |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane     | Physiologie   |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie   |
| PU-PH  | EPAULARD Olivier        | Maladies Infectieuses et Tropicales                                     |
| PU-PH  | ESTEVE François         | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène         | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| PU-PH  | FAGRET Daniel           | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| PU-PH  | FAUCHERON Jean-Luc      | Chirurgie générale  |
| MCU-PH | FAURE Julien            | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | FERRETTI Gilbert        | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | FEUERSTEIN Claude       | Physiologie   |
| PU-PH  | FONTAINE Éric           | Nutrition   |
| PU-PH  | FRANCOIS Patrice        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| MCU-MG | GABOREAU Yoann          | Médecine Générale   |
| PU-PH  | GARBAN Frédéric         | Hématologie, transfusion  |
| PU-PH  | GAUDIN Philippe         | Rhumatologie  |
| PU-PH  | GAVAZZI Gaétan          | Gériatrie et biologie du vieillissement                                 |
| PU-PH  | GAY Emmanuel            | Neurochirurgie  |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre          | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | GIOT Jean-Philippe      | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique                      |
| MCU-PH | GRAND Sylvie            | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | GRIFFET Jacques         | Chirurgie infantile   |
| MCU-PH | GUZUN Rita              | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique        |
| PU-PH  | HAINAUT Pierre          | Biochimie, biologie moléculaire   |
| PU-PH  | HALIMI Serge            | Nutrition   |
| PU-PH  | HENNEBICQ Sylviane      | Génétique et procréation  |
| PU-PH  | HOFFMANN Pascale        | Gynécologie obstétrique   |
| PU-PH  | HOMMEL Marc             | Neurologie  |
| PU-MG  | IMBERT Patrick          | Médecine Générale   |
| PU-PH  | JOUK Pierre-Simon       | Génétique   |

| CORPS    | NOM-PRENOM                           | Discipline universitaire  |
|----------|--------------------------------------|---|
| PU-PH    | JUVIN Robert                         | Rhumatologie  |
| PU-PH    | KAHANE Philippe                      | Physiologie   |
| MCU-PH   | KASTLER Adrian                       | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH    | KRAINIK Alexandre                    | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH    | LABARERE José                        | Epidémiologie ; Eco. de la Santé  |
| MCU-PH   | LABLANCHE Sandrine                   | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| MCU-PH   | LANDELLE Caroline                    | Bactériologie - virologie   |
| MCU-PH   | LARDY Bernard                        | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| MCU - PH | LE PISSART Audrey                    | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH    | LECCIA Marie-Thérèse                 | Dermato-vénérologie   |
| PU-PH    | LEROUX Dominique                     | Génétique   |
| PU-PH    | LEROY Vincent                        | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |
| PU-PH    | LETOUBLON Christian                  | Chirurgie digestive et viscérale  |
| PU-PH    | LEVY Patrick                         | Physiologie   |
| PU-PH    | LONG Jean-Alexandre                  | Urologie  |
| MCU-PH   | LUPO Julien                          | Virologie   |
| PU-PH    | MAGNE Jean-Luc                       | Chirurgie vasculaire  |
| MCU-PH   | MAIGNAN Maxime                       | Médecine d'urgence  |
| PU-PH    | MAITRE Anne                          | Médecine et santé au travail  |
| MCU-PH   | MALLARET Marie-Reine                 | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| PU-PH    | MALLION Jean-Michel                  | Cardiologie   |
| MCU-PH   | MARLU Raphaël                        | Hématologie, transfusion  |
| MCU-PH   | MAUBON Danièle                       | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH    | MAURIN Max                           | Bactériologie - virologie   |
| MCU-PH   | MC LEER Anne                         | Cytologie et histologie   |
| PU-PH    | MORAND Patrice                       | Bactériologie - virologie   |
| PU-PH    | MOREAU-GAUDRY Alexandre              | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH    | MORO Elena                           | Neurologie  |
| PU-PH    | MORO-SIBILOT Denis                   | Pneumologie   |
| PU-PH    | MOUSSEAU Mireille                    | Cancérologie  |
| PU-PH    | MOUTET François                      | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie         |
| MCU-PH   | PACLET Marie-Hélène                  | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH    | PALOMBI Olivier                      | Anatomie  |
| PU-PH    | PARK Sophie                          | Hémato - transfusion  |
| PU-PH    | PASSAGGIA Jean-Guy                   | Anatomie  |
| PU-PH    | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation   |
| MCU-PH   | PAYSANT François                     | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| MCU-PH   | PELLETIER Laurent                    | Biologie cellulaire   |
| PU-PH    | PELLOUX Hervé                        | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH    | PEPIN Jean-Louis                     | Physiologie   |
| PU-PH    | PERENNOU Dominique                   | Médecine physique et de réadaptation                                    |
| PU-PH    | PERNOD Gilles                        | Médecine vasculaire   |
| PU-PH    | PIOLAT Christian                     | Chirurgie infantile   |
| PU-PH    | PISON Christophe                     | Pneumologie   |
| PU-PH    | PLANTAZ Dominique                    | Pédiatrie   |
| PU-PH    | POIGNARD Pascal                      | Virologie   |
| PU-PH    | POLACK Benoît                        | Hématologie   |



| CORPS  | NOM-PRENOM            | Discipline universitaire  |
|--------|-----------------------|---|
| PU-PH  | POLOSAN Mircea        | Psychiatrie d'adultes   |
| PU-PH  | PONS Jean-Claude      | Gynécologie obstétrique   |
| PU-PH  | RAMBEAUD Jean-Jacques | Urologie  |
| PU-PH  | RAY Pierre            | Biologie et médecine du développement et de la reproduction             |
| MCU-PH | RENDU John            | Biochimie et Biologie Moléculaire                                       |
| MCU-PH | RIALLE Vincent        | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | RIGHINI Christian     | Oto-rhino-laryngologie  |
| PU-PH  | ROMANET Jean Paul     | Ophthalmologie  |
| PU-PH  | ROSTAING Lionel       | Néphrologie   |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu      | Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie             |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie                                 |
| MCU-PH | RUBIO Amandine        | Pédiatrie   |
| PU-PH  | SARAGAGLIA Dominique  | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| MCU-PH | SATRE Véronique       | Génétique   |
| PU-PH  | SAUDOU Frédéric       | Biologie Cellulaire   |
| PU-PH  | SCHMERBER Sébastien   | Oto-rhino-laryngologie  |
| PU-PH  | SCOLAN Virginie       | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud     | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| PU-PH  | STAHL Jean-Paul       | Maladies infectieuses, maladies tropicales                              |
| PU-PH  | STANKE Françoise      | Pharmacologie fondamentale  |
| MCU-PH | STASIA Marie-José     | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | STURM Nathalie        | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| PU-PH  | TAMISIER Renaud       | Physiologie   |
| PU-PH  | TERZI Nicolas         | Réanimation   |
| MCU-PH | TOFFART Anne-Claire   | Pneumologie   |
| PU-PH  | TONETTI Jérôme        | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| PU-PH  | TOUSSAINT Bertrand    | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | VANZETTO Gérald       | Cardiologie   |
| PU-PH  | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| PU-PH  | WEIL Georges          | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| PU-PH  | ZAOUTI Philippe       | Néphrologie   |
| PU-PH  | ZARSKI Jean-Pierre    | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

*A mon amour de toujours,*

*A mes grands-parents & Pierre, j'aurai tant aimé que vous soyez là, il ne se passe  
pas un jour sans que je pense à vous*

*A mes parents, que je ne remercierai jamais assez pour toutes les attentions,  
affections, et les efforts pour que j'aille au bout malgré les embûches*

*A ma famille qui m'a suivi et encouragé depuis le début. Un grand merci*

*A ma belle- famille, vous êtes aussi un maillon essentiel dans ma réussite  
aujourd'hui, merci pour votre aide permanente*

*A mes autres parents Brigitte et Yves et toi Luc (j'ai réussi à la passer avant toi !),  
vous avez été de véritables parents pour moi et toi un véritable frère depuis le début,  
Superbe clin d'œil de passer nos thèses à quelques jours près*



## REMERCIEMENTS

Je remercie avec une très grande reconnaissance Monsieur le **Professeur Denis Moro-Sibilot**, qui a accompagné mon internat avec beaucoup de bienveillance et cela dès le premier jour. Beaucoup de fierté d'avoir été formé dans votre service. De façon plus générale, merci pour votre écoute et votre présence afin qu'on puisse tous s'épanouir dans nos différents parcours et aspirations.

**Anne-Claire**, un grand grand Merci pour ton aide et tes conseils afin de mener à bien ce travail qui a débuté dès mon passage en oncologie thoracique en second semestre. Cela a mis beaucoup de temps mais ça a été toujours avec plaisir que je venais te voir très régulièrement. Depuis le début tu m'as guidé pour le recueil de données, les statistiques, les aspects administratifs, l'écriture.... Tu as été toujours présente malgré un emploi du temps surbooké ! J'ai hâte de débiter mon assistanat à tes côtés.

**Maurice**, quel honneur de vous voir dans mon jury de thèse. Je garde d'excellents souvenirs de ce stage au CLB. Cette expérience à vos côtés m'a enrichi sur le plan de l'oncologie thoracique et de la médecine en général. Je vais tâcher de m'en inspirer dans le futur. Merci encore !

Un grand remerciement au **Pr Éric Fontaine**, grâce aux différentes réunions ensemble vous avez pu guider mon travail dans la bonne direction. Elles m'ont permis de le recentrer sur les points essentiels de la prise en charge nutritionnelle. Cela fut très enrichissant. Un grand merci pour votre expertise.

Durant ces 4 années, j'ai pu rencontrer et apprécier des personnes qui m'ont guidé durant toute ma formation.

Tout d'abord un grand merci à l'ensemble de la Pneumologie, qui est composée d'une équipe très soudée, cela nous a permis de nous éclater au travail mais aussi en dehors (soirées multiples, karaokés, ski..). Merci à l'ensemble des chefs, de l'équipe des infirmières, des AS, mais aussi à tous mes co-internes et assistants qui m'ont permis de progresser chaque jour. Jojo, ALM, LMG, Marie et Cécile vous m'avez tant apporté !

Mes co-internes magiques, quel bonheur d'avoir pu travailler à vos côtés. Une vraie amitié faisant pâlir les autres internes des autres villes !

Elo, Julian (de supers moments avec mon ex-référent, ex-assistant, l'aller à Chicago on s'en rappellera !) et sa princesse Pluch' (guide suprême lors de mon premier semestre ! Beaucoup de bonheur à vous deux !), Léo (la plus pimpante des co-internes, un super semestre à tes côtés), Victor (coloc de choc sauf quand il faut s'occuper de la chasse d'eau), Arnaud, Falque (beaucoup trop solide), Hub (et ton rire permettant de te repérer jusqu'à Arras). Je ne peux oublier Flo, Micka, Hélo et Salomé avec qui j'ai partagé mes premières gardes aux soins et mes premiers moments d'interne. La relève est là ; Justin (un amour de coloc, un basketteur hors-pair), Geoffroy et Romain puis les filles Giulia et Wassila (Promis je ne ronflerai plus lors des prochains CPLF). Je n'oublie pas les nouvelles (Juliette, Ami, Lucie) que je n'ai pas assez connu mais qui se sont parfaitement adaptées à l'esprit Pneumo Grenoblois.

Comment oublier mes coloc' ? Vous m'avez plutôt bien accompagné durant ces 4 ans. Dans l'ordre, Nono, Sarah et Luc dans notre cave puis Victor, Quentin, Hélo et Josépha ainsi que Ludo, Nico, Marine, Audrey, Quentin ou Gilbert (on l'aura vécu à fond cet internat à Grenoble !Déérouulle!) dans notre palace à Corenc! De superbes souvenirs!

Petit coucou à l'équipe du CLB pour mon inter-chu, un grand merci à Kathleen (toujours géniale depuis mon externat, un vrai bonheur ces 6 mois à tes côtés), Juliette et Aurélie. Je n'oublie pas l'équipe médicale du CLB avec qui j'ai vraiment apprécié travailler au quotidien (Maurice, Virginie, Bénédicte).

Un grand merci aux équipes de Radiothérapie et d'Oncologie médicale de Annecy, deux superbes stages ! Merci à l'équipe de Pneumo de Annecy qui m'a permis de progresser avec la fibroscopie, l'oncologie thoracique. Plus particulièrement à Chantal, tu m'as fait profiter du GFPC pour aller sur Chicago, Merci infiniment.

Pour finir, deux stages en Infectieux et Réanimation qui m'ont permis de m'ouvrir un peu plus l'esprit vers d'autres pathologies. Une année qui m'a enrichi au contact de nouvelles équipes.

Fanny, Chloé et Julie, 3 superbes assistantes en infectiologie, toujours agréable de venir vous trouver dans votre bureau pour discuter AES et prise en charge.. J'ai pu aussi rencontrer des co-internes aussi fous que moi, Benoît (neveu de Patrick), Antoine, Clémentin, Mathieu, Juju et Mathilde (notre petite protégée). Ne changez pas ! Surtout d'agréables moments avec vous autour d'un verre..

Je n'oublie pas Olivier, Marie, Isabelle, Patricia, Jean Paul, Myriam et ALM que j'ai eu plaisir de retrouver (1 an au total, tu es arrivée à me supporter ! Merci à toi !).

En réa pour finir, un stage très enrichissant avant de débiter l'assistantat. Quel plaisir de te retrouver LMG ! Tu as été là à chaque partie de mon internat (heureusement d'ailleurs car les hémocs étaient souvent oubliées en cas de fièvre). Super semestre et gardes à tes côtés !

Merci à vous toutes et tous pour ces 6 mois ; Carole, Nicolas, Anne-Sophie, Clara, Charlotte, Cécilia, Anaïs, Guillaume et Pierre.

Un dernier semestre avec des co-internes d'horizons diverses (Mariano, Théo et leurs cafés à 9h, 10h, 12h, 14h et 18h, Cathy la plus sympa des néphrologues, Lisa, Elodie & Lucie mes deux cardio préférées, Adèle, Manuella et Natacha (stage hyper bien passé, je pense que tu y es pour beaucoup !). Très sympa de finir avec vous !

Je n'oublie pas mes Côtarins qui me suivent depuis le début de l'aventure « médecine », très content de partager ce moment avec vous ! Elle est là la famille !

Et pour finir, un coucou à tous les copains/copines de la Fac Lyon Sud, une amitié qui perdure malgré les nombreux kilomètres qui nous séparent, en espérant que les séjours au ski continuent ..

## Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Liste des abréviations .....  | 12 |
| Introduction générale.....  | 13 |
| Facteurs pronostiques des patients atteints d'un cancer bronchique sous nutrition entérale ...                                  | 18 |
| Résumé.....   | 19 |
| Introduction.....   | 20 |
| Matériels et méthodes .....   | 21 |
| Résultats .....   | 23 |
| Discussion .....  | 28 |
| Conclusion .....  | 32 |
| Intérêt de la nutrition entérale sur la survie de patients atteints d'un cancer bronchique avec<br>une dénutrition sévère ..... | 33 |
| Introduction.....   | 34 |
| Matériels et méthodes .....   | 34 |
| Résultats .....   | 36 |
| Discussion .....  | 40 |
| Conclusion .....  | 41 |
| Conclusion générale .....   | 42 |
| Références .....  | 44 |
| Résumé .....  | 49 |
| Conclusion signée .....   | 50 |
| Serment d'Hippocrate .....  | 52 |

# Liste des abréviations

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules

CBP : cancer broncho-pulmonaire

CHUGA : Centre hospitalo-universitaire Grenoble Alpes

CLB : Centre Léon Bérard

CNO : compléments nutritionnels oraux

CRP : protéine C réactive

DIM : département informatique médical

DM : données manquantes

EVA : échelle visuelle analogique

GST : gastrostomie

HAS : haute autorité de santé

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IMC : indice de masse corporelle

IQ : interquartile

mGPS : modified glasgow prognosis score

MNA : mini nutritional assessment

NE : nutrition entérale

NSCLC : non-small cell lung cancer

SNG : sonde nasogastrique

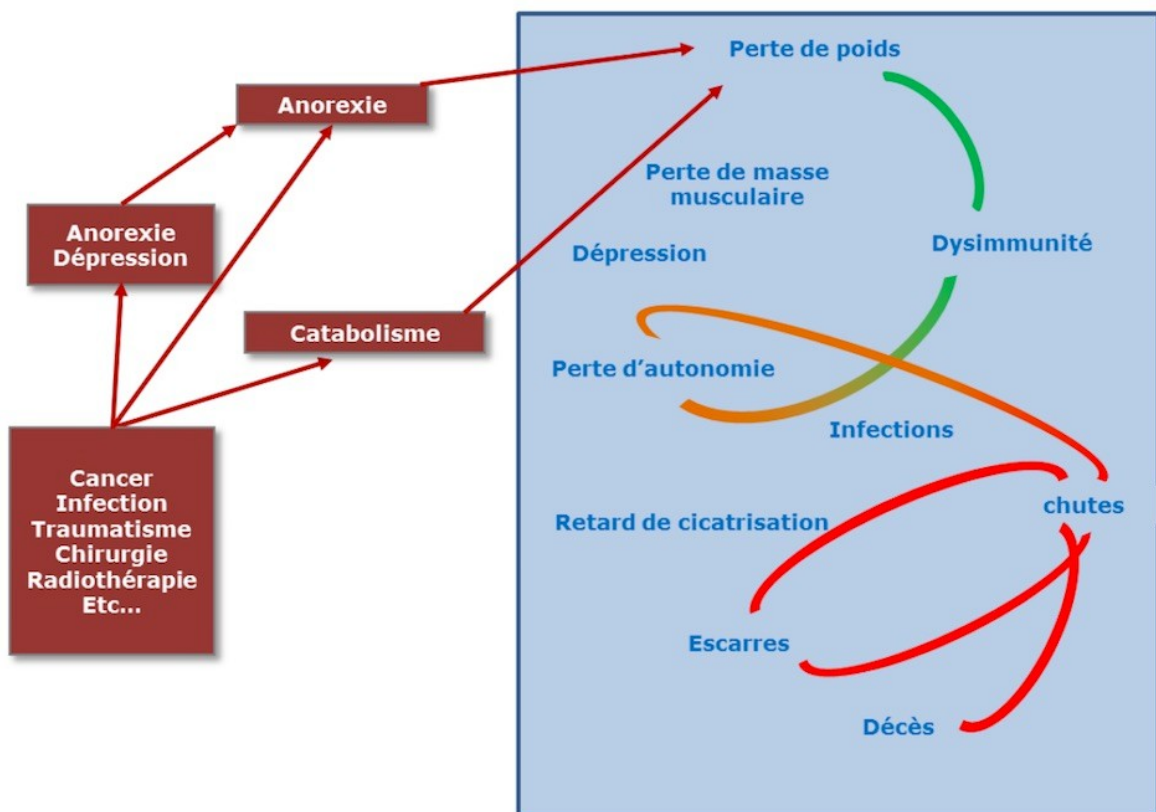
VVP : voie veineuse périphérique



# **Introduction générale**

La dénutrition chez les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à un stade métastatique est fréquente (40% environ) et elle est classée comme sévère dans 18,3% des cas [1]. La dénutrition associée à une perte de poids impacte fortement la prise en charge anti-tumorale [2]. Elle est responsable d'une perte d'efficacité du traitement en cours et d'effets secondaires plus importants (cliniques et biologiques). Ces complications entraînent alors le patient dans un cercle vicieux pouvant aboutir au décès.

**Figure 1.** Évolution des patients dans un contexte de dénutrition



Dr Gilbert ZEANANDIN Unité de Support Nutritionnel Hôpital de l'Archet 2, CHU de Nice

La 1<sup>ère</sup> étape est donc le diagnostic de la dénutrition. Pour cela un dépistage précoce et régulier doit être fait. En France, les critères de la Haute Autorité de santé (HAS) (tableau

1) sont utilisés. Le diagnostic de dénutrition sévère peut être retrouvé d'emblée en début de prise en charge, au cours du suivi ou en fin de vie.

Chez les patients avec un diagnostic de dénutrition, une prise en charge nutritionnelle adaptée doit être proposée. Cette prise en charge nutritionnelle fait partie du projet de soins global qui a montré un bénéfice sur la qualité de vie et la survie globale [3]. Des recommandations existent mais les études scientifiques manquent.

**Tableau 1.** Critères diagnostiques de dénutrition (recommandations HAS 2007)

| Dénutrition  | Dénutrition sévère  |
|--|---|
| - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois | - Perte de poids : $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 1 mois |
| - IMC < 21   | - IMC < 18  |
| - Albuminémie* < 35g /l  | - Albuminémie < 30 g/l  |
| - MNA global < 17  |   |

\*Interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant compte de l'état inflammatoire du malade, évalué avec le dosage de la protéine C-réactive

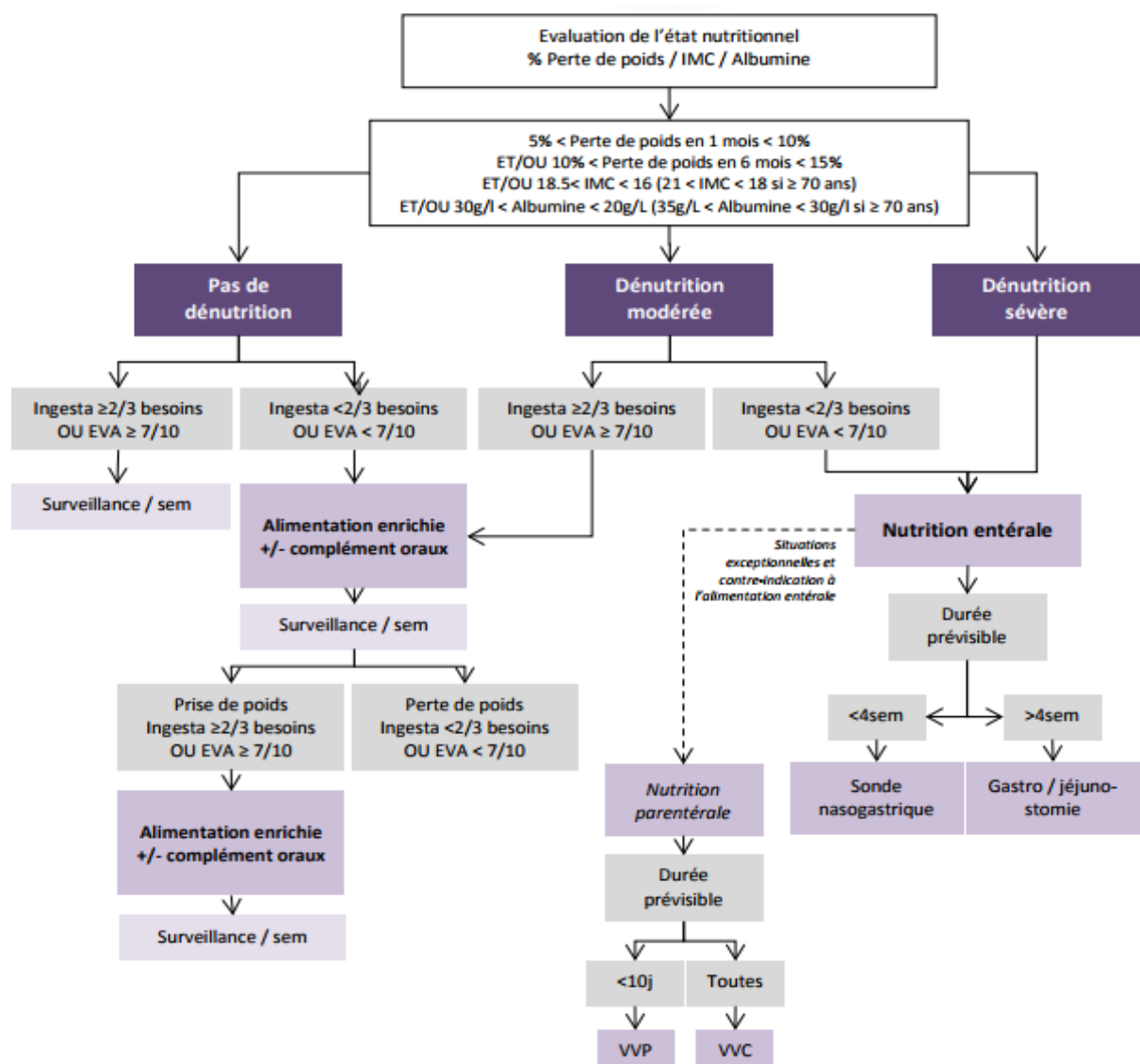
IMC, indice de masse corporelle ; MNA, Mini Nutritional Assessment

Les deux traitements proposés actuellement sont : l'enrichissement calorique à l'aide de compléments nutritionnels oraux (CNO) et/ou la mise en place d'une alimentation artificielle en cas de critère de sévérité. Idéalement, la nutrition doit être proposée par voie entérale (sonde nasogastrique (SNG) ou gastrostomie). La nutrition parentérale est utilisée en seconde intention, notamment lorsque le tube digestif est non fonctionnel, du fait des risques infectieux. Malgré une prise en charge nutritionnelle et cancérologique adaptées, des patients

peuvent continuer à perdre du poids, avoir aucune efficacité des traitements anti-tumoraux et décéder dans les 3 mois. On parle alors de cachexie réfractaire [4].

Ainsi les recommandations nationales et européennes [5,6] proposent la mise en place d'une nutrition entérale (NE) en cas de dénutrition sévère avec une survie estimée > 3 mois.

**Figure 2.** Algorithme décisionnel pour la prise en charge d'une dénutrition (Référentiel soins de support et nutrition 2019 Rhône-Alpes Auvergne en oncologie thoracique)



IMC, indice masse corporelle ; EVA, Échelle visuelle analogique ; VVP, voie veineuse périphérique ; VVC, voie veineuse centrale

Malgré sa fréquence, aucune étude n'a évalué la survie des patients au stade de dénutrition sévère ni n'a démontré de bénéfice d'une intervention nutritionnelle chez un patient porteur d'un CBNPC à un stade métastatique.

C'est pour évaluer l'intérêt de la nutrition artificielle chez des patients atteints d'un CBNPC que nous avons conduit deux études rétrospectives incluant les patients suivis au CHU Grenoble Alpes (CHUGA) et au Centre Léon Bérard (CLB) à Lyon.

Dans le protocole initial, l'étude devait être mono centrique avec les patients du CHUGA et l'objectif était de démontrer que la nutrition parentérale était pourvoyeuse d'une moindre efficacité et de plus d'effets secondaires que la NE. Devant le faible nombre de patients sous nutrition parentérale à domicile parmi la cohorte grenobloise (n=4/61), il a été décidé de décrire uniquement la cohorte de patients sous NE et d'exclure ces 4 patients. Dans un 2<sup>ème</sup> temps, nous avons pu ajouter à notre cohorte les patients suivis au CLB. Il est intéressant de noter qu'au CLB, une majorité de patients bénéficient d'une nutrition parentérale. Nous n'avons toutefois étudié que les patients sous NE comme décidé précédemment.

La première étude intitulée « facteurs pronostiques des patients atteints d'un cancer bronchique sous nutrition entérale » a pour objectif l'identification de facteurs pronostiques chez des patients présentant un CBNPC sous NE à domicile. La seconde étude intitulée « Intérêt de la nutrition entérale sur la survie des patients atteints d'un cancer bronchique avec dénutrition sévère » est une étude cas-témoin (patients dénutris avec ou sans NE à domicile) qui évalue l'intérêt de la NE sur la survie globale.

# **Facteurs pronostiques des patients atteints d'un cancer bronchique sous nutrition entérale**

Thomas Pierret, MD<sup>1</sup>, Éric Fontaine, MD, PhD<sup>2,3</sup>, Maurice Pérol, MD<sup>4</sup>, Virginie Avrillon, MD<sup>4</sup>, Aurélie Swalduz, MD<sup>4</sup>, Julian Pinsolle, MD<sup>1</sup>, Matteo Giaj-Levra, MD<sup>1,5</sup>, Denis Moro-Sibilot, MD, PhD<sup>1,5</sup>, Anne-Claire Toffart, MD, PhD<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Clinique Universitaire de Pneumologie, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>2</sup> Unité de Nutrition Artificielle, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>3</sup> Inserm U 1055 Université Grenoble Alpes, Grenoble

<sup>4</sup> Oncologie Thoracique, Centre Léon Bérard, Lyon, France

<sup>5</sup> Institut pour l'Avancée des Biosciences, Centre de Recherche UGA / Inserm U 1209 / CNRS UMR 5309, La Tronche, France



## Résumé

Contexte : Les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire peuvent présenter une dénutrition contribuant au décès dans 40% des cas. Un traitement par nutrition entérale (NE) peut être proposé. L'objectif de cette étude est d'identifier des facteurs pronostiques chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) sous NE.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective regroupant les patients sous NE au domicile entre 2008 et 2018 et suivis pour un CBNPC au CHU Grenoble Alpes ou au Centre Léon Bérard. Les facteurs pronostiques ont été étudiés à l'aide de modèles de Cox.

Résultats : Cinquante-sept patients ont été identifiés. A l'initiation de la nutrition, la perte de poids médiane était de 20% [IQ 25%-75%, 13-24]. A la 1<sup>ère</sup> évaluation (20 jours [IQ 25%-75%, 13-34]), 30 (53%) patients avaient repris du poids et 14 (25%) l'avaient stabilisé. Aucun paramètre clinico-biologique n'était associé à la mortalité, y compris la prise de poids (en variable dépendante du temps).

Conclusion : Dans notre cohorte, la NE est mise en place à un stade de dénutrition sévère. Aucun facteur pronostique n'a été identifié chez ces patients, probablement cachectique réfractaire. Une prise en charge plus précoce de la dénutrition apparaît indispensable.

Mots clés : cancer broncho-pulmonaire ; dénutrition sévère ; nutrition entérale ; cachexie

## Introduction

Une dénutrition est retrouvée chez 40% des patients lors du diagnostic de cancer broncho pulmonaire (CBP). Elle est considérée comme sévère dans 18,3% des cas selon les critères HAS [1]. Environ 60% des patients atteints d'un CBP ont présenté un amaigrissement avant le diagnostic. La modification du poids d'un patient est un marqueur pronostique sous traitement antinéoplasique [7,8]. Cet état de dénutrition est associé à une dégradation de la qualité de vie, de l'indice de performance, des paramètres biologiques (leucopénie, neutropénie), à un arrêt précoce de la chimiothérapie [2,9,10], conduisant à accélérer le décès du patient.

La 1<sup>ère</sup> étape dans la prise en charge de la dénutrition est d'en faire le diagnostic, au minimum par la surveillance régulière du poids et de l'index de masse corporelle. En cas de dénutrition sans critère de sévérité, des interventions nutritionnelles ont montré leur intérêt sur l'enrichissement protéique, cependant aucun bénéfice n'a été démontré sur le poids, la qualité de vie et la survie [11,12]. Dans l'étude de *Baldwin C.* la prise de poids était indépendante de l'intervention nutritionnelle [13]. Si une décision de mise en place de nutrition artificielle est prise, la nutrition entérale doit être favorisée selon les recommandations françaises et internationales [5,6]. La nutrition parentérale n'est à proposer qu'en cas d'échec ou de contre-indication de la nutrition entérale. Cependant, au stade de dénutrition sévère, chez un patient présentant un CBNPC, l'efficacité de la nutrition artificielle, même entérale reste actuellement incertaine. Aucune étude récente n'a été consacrée au rôle de la NE dans le CBP métastatique [14]. La problématique est probablement différente entre les patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et ceux avec un cancer bronchique à petites cellules (CBPC). En effet, les CBPC sont rapidement chimio-sensibles et les patients reprennent souvent du poids dans le même temps. La nutrition entérale est donc plus rarement envisagée chez ces patients.

L'objectif principal de cette étude est de rechercher des facteurs pronostiques chez des patients atteints d'un CBNPC sous NE et d'évaluer l'impact de l'effet de la NE en termes de reprise pondérale sur le devenir des patients. Nous essaierons également d'identifier des facteurs associés à la prise de poids chez ces patients.

## **Matériels et méthodes**

### Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective descriptive réalisée dans 2 centres français, le CHU Grenoble Alpes et le centre Léon Bérard (CLB, Lyon). La cohorte a été déclarée auprès de la CNIL (n°2205066 v 0). Pour identifier les patients, les prestataires à domicile de l'agglomération grenobloise et l'hospitalisation à domicile du CLB ont été contactés. Pour être inclus, les patients devaient être atteints d'un CBNPC et avoir bénéficié d'une NE à domicile dans un contexte de dénutrition sévère. Les périodes étudiées étaient comprises entre octobre 2008 à octobre 2016 au CHUGA, d'octobre 2008 à juin 2018 pour les patients du CLB. Les patients étaient exclus s'ils présentaient un âge <18 ans, l'existence d'un autre cancer qu'un CBNPC et/ou l'utilisation de la nutrition parentérale exclusive.

### Données collectées

Les données recueillies étaient les caractéristiques démographiques et morphologiques du patient (âge, sexe, poids, taille, indice de performance), du cancer (ancienneté du cancer, type histologique, le stade TNM selon la 7<sup>ème</sup> classification, les traitements anti-tumoraux réalisés), l'état du cancer (maladie contrôlée, en progression ou stable), des variables biologiques (albumine, pré-albumine, CRP, créatininémie). Le type de nutrition a été rapporté, de même que les complications potentielles et les motifs d'arrêt de la

nutrition. Le suivi du patient a été réalisé durant la nutrition artificielle (poids, indice de performance, albumine et pré albumine) [15]. La reprise d'une chimiothérapie et le statut vital ont également été notifiés.

#### Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane [interquartile (IQ) 25%-75%] et les variables qualitatives par leur effectif (pourcentage). Les patients ont été décrits en 3 groupes en fonction de l'évolution de leur poids à la 1<sup>ère</sup> évaluation sous NE : prise, perte ou stabilité stricte. Un patient vivant et suivi au CHUGA en février 2018 et 3 patients perdus de vue ont été censurés.

Les courbes de survies ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan Meier et comparées à l'aide du test du log-rank. Les variables continues ont été étudiées en classes par quartiles. Des modèles de Cox non ajustés ont été réalisés pour identifier les facteurs oncologiques (TNM, statut métastatique, traitement antinéoplasique), cliniques (âge, sexe, variation de poids, indice de performance), biologiques (albuminémie, CRP) associés à la survie. L'effet de la prise de poids en tant que variable dépendante du temps sur la survie a été étudié dans des modèles de Cox non ajustés. L'effet de la reprise d'un traitement anti-tumoral systémique en tant que variable dépendante du temps sur la survie a également été étudié dans des modèles de Cox non ajustés. Tous les tests étaient bilatéraux, et des  $p < 0,05$  étaient considérés comme statistiquement significatifs.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## Résultats

### Caractéristiques des patients à l'initiation de la nutrition artificielle

Parmi les 215 patients identifiés, 57 ont été inclus (figure 3). Leurs caractéristiques sont rapportées dans le tableau 2. L'âge médian des patients était de 66 ans [IQ 25%-75%, 59-70], 44 (77%) étaient des hommes. Une majorité avait un adénocarcinome (n=38, 67%) et 53 (93%) patients présentaient une maladie métastatique. Les autres patients (n=4, 7%) avaient une maladie localement avancée. Pour 33 (58%) patients, la maladie tumorale était en progression. A l'initiation de la nutrition, la perte de poids médiane par rapport au poids de base était de 20% [IQ 25%-75%, 13-24] avec un IMC médian de 19kg/m<sup>2</sup> témoignant d'une dénutrition sévère. Le délai médian depuis le diagnostic du cancer était de 113 jours [IQ 25%-75% 36-340] avec, dans l'intervalle, une perte de poids médiane de 11% [IQ 25%-75%, 5-18]. Concernant les paramètres biologiques, l'albuminémie médiane était de 27g/L [IQ 25 %-75%, 22-33], la pré-albumine médiane de 129 mg/L [IQ 25 %-75%, 70-199] et la CRP médiane de 67mg/L [IQ 25%-75%, 26-130].

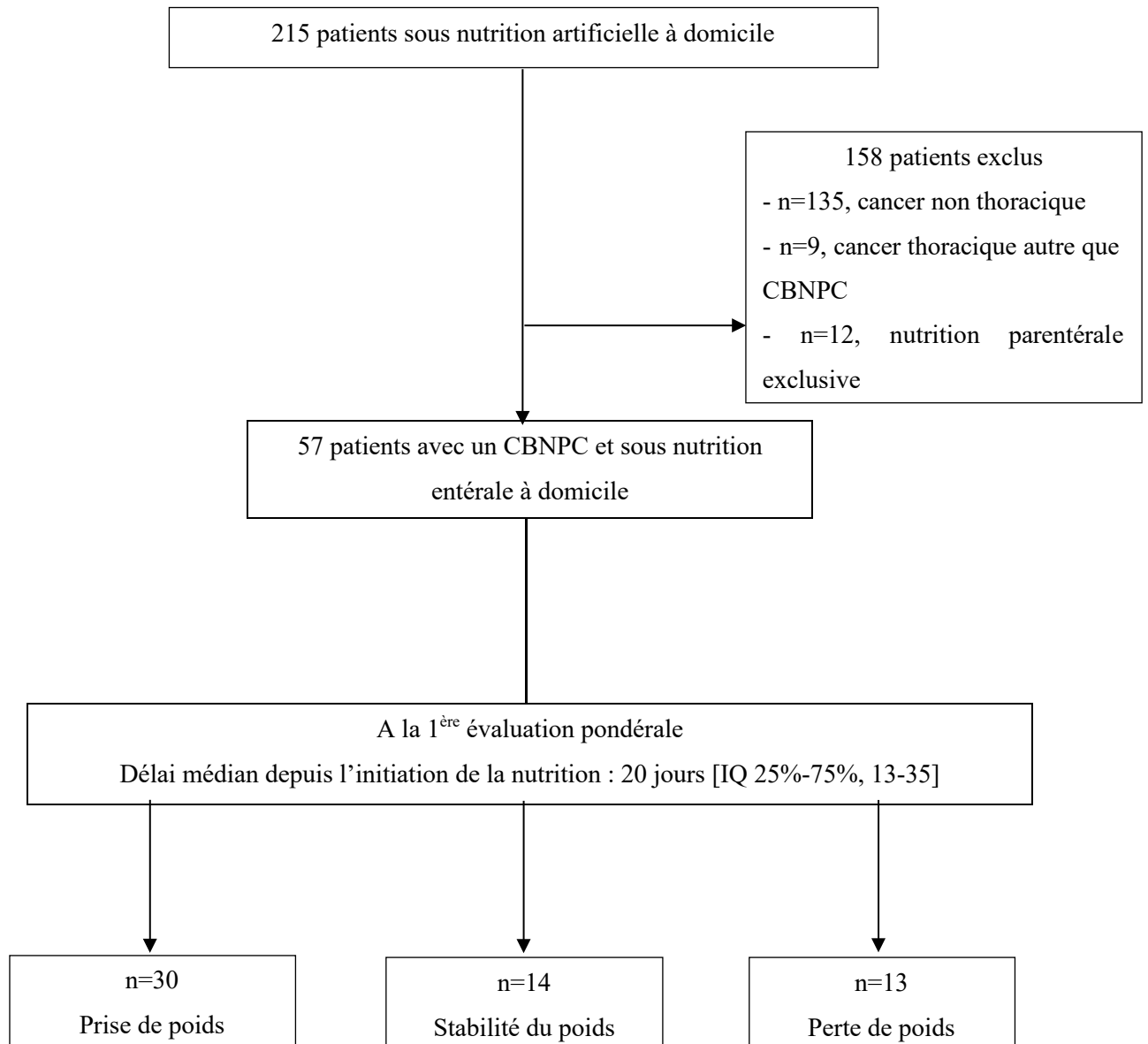
### Évolution des patients en cours de nutrition artificielle

Pour 51 (89%) patients, la nutrition a débuté par la mise en place d'une sonde nasogastrique (SNG) (tableau 3): 33/51 (65%) patients n'ont eu que cette SNG, 16/51 (31%) patients ont bénéficié de la mise en place d'une gastrostomie dans les suites avec un délai médian de 21 jours [IQ 25%-75%, 15-30]. La durée médiane de nutrition artificielle était de 59 jours [IQ 25%-75%, 35-121].

A la 1<sup>ère</sup> évaluation pondérale (20 jours [IQ 25%-75%, 13-34] après l'initiation de la nutrition artificielle), 30 (53%) patients avaient repris du poids (en médiane 6% [IQ 25 %-75%, 3-9]), 14 (25%) l'avaient stabilisé et 13 (23%) en avaient perdu (en médiane 3% [IQ 25%-75%, 2-7]) (tableau 4). Chez les patients ayant perdu du poids à la 1<sup>ère</sup> évaluation, il existait un état inflammatoire initial plus sévère, la CRP était à 119 mg/l [IQ 25%-75%, 20-

218] que chez ceux qui en avaient pris : 60mg/l [IQ 25%-75%, 26-117]. Au total, 36 (63%) patients ont repris du poids sous NE, seulement 3/13 (8%) patients parmi ceux ayant perdu du poids à la 1<sup>ère</sup> évaluation.

**Figure 3.** Diagramme de flux



CBP, cancer broncho-pulmonaire ; CBNPC, cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ; IQ, interquartiles



**Tableau 2.** Caractéristiques des patients sous nutrition entérale à la 1<sup>ère</sup> mesure pondérale selon la modification de poids

| A l'initiation de la nutrition entérale                                      | Patients<br>n=57 | Prise de poids<br>n=30 (53%) | Stabilité<br>n=14 (25%) | Perte de poids<br>n=13 (23%) |
|--|------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>Caractéristiques du patient</b>   |                  |                              |                         |                              |
| Age (années)   | 66 [59-70]       | 68 [60-70]                   | 68 [59-72]              | 64 [59-68]                   |
| Sexe masculin  | 44 (77)          | 22 (73)                      | 11 (79)                 | 11 (85)                      |
| Indice de performance  |                  |                              |                         |                              |
| - 0-1  | 41 (72)          | 18 (60)                      | 12 (86)                 | 11 (85)                      |
| - 2  | 14 (25)          | 10 (33)                      | 2 (14)                  | 2 (15)                       |
| - 3-4  | 2 (4)            | 2 (7)                        | 0 (0)                   | 0 (0)                        |
| <b>Caractéristiques du cancer</b>  |                  |                              |                         |                              |
| Histologie   |                  |                              |                         |                              |
| - Adénocarcinome   | 38 (67)          | 18 (60)                      | 13 (93)                 | 7 (54)                       |
| - Autre CBNPC  | 19 (33)          | 12 (40)                      | 1 (7)                   | 6 (46)                       |
| Stade TNM  |                  |                              |                         |                              |
| - Stade IV   | 53 (93)          | 29 (97)                      | 12 (86)                 | 12 (92)                      |
| - Stade III  | 4 (7)            | 1 (3)                        | 2 (14)                  | 1 (8)                        |
| Statut tumoral   |                  |                              |                         |                              |
| - Progression  | 33 (58)          | 15 (50)                      | 9 (64)                  | 9 (69)                       |
| - Contrôlé/réponse   | 12 (21)          | 8 (27)                       | 2 (14)                  | 2 (15)                       |
| - Non encore traité/récidive   | 12 (21)          | 7 (23)                       | 3 (21)                  | 2 (15)                       |
| Chimiothérapie antérieure  | 40 (71)          | 19 (48)                      | 11 (28)                 | 10 (25)                      |
| Délai depuis le diagnostic (jours)   | 113 [36-340]     | 84 [34-444]                  | 204 [36-247]            | 129 [64-333]                 |
| <b>Statut nutritionnel</b>   |                  |                              |                         |                              |
| - IMC  | 19 [17-21]       | 19 [17-21]                   | 19 [18-21]              | 21 [18-23]                   |
| - Perte de poids au diagnostic du cancer (%)                                 | 9 [4-12]         | 10 [4-12]                    | 8 [0-11]                | 8 [0-17]                     |
| - Perte de poids entre le diagnostic du cancer et la mise sous nutrition (%) | 11 [5-18]        | 13 [8-18]                    | 15 [6-24]               | 6 [0-13]                     |
| - Perte de poids totale à la mise sous nutrition (%)                         | 20 [13-24]       | 21 [17-24]                   | 20 [12-24]              | 17 [10-20]                   |
| Paramètres biologiques   |                  |                              |                         |                              |
| - Albumine (g/l) (DM=5)  | 27 [22-33]       | 26 [21-31]<br>DM=3           | 28 [25-33]<br>DM=1      | 25 [19-33]<br>DM=1           |
| - Pré-albumine (mg/L) (DM=26)  | 129 [70-199]     | 134 [88-172]<br>DM=13        | 112 [69-199]<br>DM=6    | 124 [8-276]<br>DM=7          |
| - CRP (mg/l) (DM=15)   | 67 [26-130]      | 60 [26-117]<br>DM=7          | 57 [42-130]<br>DM=3     | 119 [20-218]<br>DM=5         |

Variables exprimées en médiane [interquartiles 25%-75%] pour les variables continues et en n (%) pour les variables catégorielles, CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules ; DM, données manquantes ; IMC, indice de masse corporelle

Dans les suites de la mise en place de la nutrition artificielle, 17 (30%) patients n'ont bénéficié d'aucun traitement anti-tumoral.

Des complications ont été observées chez 38 patients (67%) dont 100% (13/13) des patients ayant perdu du poids à la 1<sup>ère</sup> évaluation. Une large majorité de ces complications étaient en lien avec la SNG, essentiellement des problèmes d'arrachement/déplacement (n=19) et de remise en place de la sonde (n=9).

Le principal motif d'arrêt de la nutrition était le décès chez 27 (47%) patients. Le passage à des soins palliatifs exclusifs était un motif d'arrêt chez 11 (19%) patients. Sept (12%) patients ont pu reprendre une alimentation orale suffisante.

**Tableau 3.** Description des stratégies de nutrition entérale

| A la 1 <sup>ère</sup> mesure pondérale | Patients<br>n=57 |
|--|------------------|
| Type de nutrition                      |                  |
| SNG seule                              | 33 (58)          |
| SNG puis gastrostomie                  | 16 (28)          |
| Gastrostomie seule                     | 4 (7)            |
| Parentérale puis gastrostomie          | 2 (4)            |
| SNG puis parentérale                   | 1 (2)            |
| SNG puis parentérale puis gastrostomie | 1 (2)            |

Variables exprimées en n (%),

DM, données manquantes ; SNG, sonde naso-gastrique ; VVP, voie veineuse périphérique

#### Facteurs associés à la survie

La survie médiane des patients à partir de l'initiation de la nutrition était de 110 jours [IQ 25%-75%, 59-233]. A 90 jours, 34 (61%) patients étaient en vie (1 perdu de vue). En analyse univariée, aucune des variables étudiées n'apparait associée à la mortalité (tableau 5). La survie médiane des patients ayant une CRP initiale > 130 mg/L (n=10) était de 85 jours [IQ 25%-75%, 41-103] et de 110 jours [IQ 25%-75%, 40-233] pour ceux avec une CRP initiale ≤ 130 mg/L (n=32) (p=0,08, test du log-rank).

**Tableau 4.** Évolution des patients sous nutrition entérale à la 1<sup>ère</sup> mesure pondérale selon la modification de poids

|   | Patients<br>n=57 | Prise de poids<br>n=30 (53%) | Stabilité<br>n=14 (25%) | Perte de poids<br>n=13 (23%) |
|---|------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>A la 1<sup>ère</sup> mesure pondérale</b>  |                  |                              |                         |                              |
| Délai entre 1 <sup>ère</sup> mesure pondérale et initiation nutrition (jours)                 | 20 [13-34]       | 21 [14-35]                   | 17 [11-42]              | 22 [12-31]                   |
| Indice de performance   |                  |                              |                         |                              |
| - 0-1   | 14 (25)          | 9 (30)                       | 2 (14)                  | 3 (23)                       |
| - 2   | 19 (33)          | 13 (43)                      | 3 (21)                  | 3 (23)                       |
| - 3-4   | 24 (42)          | 8 (27)                       | 9 (64)                  | 7 (46)                       |
| Variation du poids (%)  | 2 [0-6]          | 6 [3-9]                      | 0 [0-0]                 | -3 [-2--7]                   |
| <b>Complications sous nutrition</b>   | 38 (67)          | 17 (57)                      | 8 (57)                  | 13 (100)                     |
| Complications avec SNG  |                  |                              |                         |                              |
| - Arrachement/déplacement de la SNG   | 19 (33)          | 5 (17)                       | 4 (29)                  | 10 (77)                      |
| - Changement/nouvelle pose de SNG   | 9 (16)           | 6 (20)                       | 0 (0)                   | 3 (23)                       |
| - Infections non liées à une inhalation <sup>a</sup>  | 9 (18)           | 3 (10)                       | 2 (14)                  | 4 (31)                       |
| - Pneumopathie d'inhalation   | 3 (5)            | 1 (3)                        | 2 (14)                  | 0 (0)                        |
| - Diarrhées   | 5 (9)            | 2 (7)                        | 2 (14)                  | 1 (8)                        |
| - Autres <sup>b</sup>   | 6 (11)           | 3 (10)                       | 1 (7)                   | 2 (15)                       |
| Complication avec gastrostomie  |                  |                              |                         |                              |
| - Réaction locale (gastrostomie)  | 5 (9)            | 4 (13)                       | 0 (0)                   | 1 (8)                        |
| <b>A l'arrêt de la nutrition</b>  |                  |                              |                         |                              |
| Durée nutrition (jours)   | 59 [35-121]      | 104 [35-176]                 | 43 [26-53]              | 59 [35-98]                   |
| Motifs d'arrêt  |                  |                              |                         |                              |
| - Décès   | 27 (47)          | 16 (53)                      | 6 (43)                  | 5 (38)                       |
| - Complication  | 12 (21)          | 5 (17)                       | 2 (14)                  | 5 (38)                       |
| - Arrêt des soins   | 11 (19)          | 3 (10)                       | 5 (36)                  | 3 (23)                       |
| - Reprise alimentation orale  | 7 (12)           | 6 (20)                       | 1 (7)                   | 0 (0)                        |
| Prise de poids sous nutrition   |                  |                              |                         |                              |
| - Délai de prise de poids (jours)   | 23 [15-48]       | 21 [14-35]                   | 42 [27-195]             | 64 [38-286]                  |
| <b>Traitement systémique après l'initiation de la nutrition (poursuite ou nouvelle ligne)</b> | 40 (70)          | 25 (83)                      | 8 (57)                  | 5 (54)                       |
| - Dont thérapie ciblée <sup>c</sup>   | 8                | 4                            | 1                       | 3                            |
| - Délai de reprise du traitement (jours)  | 8 [0-16]         | 8 [0-35]                     | 1 [0-9]                 | 10 [2-30]                    |

Variables exprimées en médiane [interquartiles 25%-75%] pour les variables continues et en n (%) pour les variables catégorielles

DM, données manquantes ; SNG, sonde naso-gastrique

<sup>a</sup>Infections pleuro-pulmonaires (n=5), mucite (n=2), digestive (n=1) et cutanée au niveau de l'orifice de gastrostomie (n=1)

<sup>b</sup>Vomissements (n=2), reflux gastro-œsophagien (n=2), ulcère gastrique (n=1), épistaxis (n=1)

<sup>c</sup>Un patient a été traité par thérapie ciblée sans addiction oncogénique

Dans l'étude de la survie en tenant compte de la prise de poids en tant que variable dépendante du temps, la prise de poids n'apparaissait pas significativement liée à la mortalité HR=0,84 (IC 95%, 0,46-1,53) (p=0,56).

Lorsque la reprise d'un traitement anti-tumoral systémique est utilisée comme variable dépendante du temps, cette variable apparaît liée à la mortalité mais de façon non statistiquement significative (HR=0,56 (IC 95%, 0,29-1,06), p=0,08). En univarié, aucune autre variable n'était associée à la mortalité.

## **Discussion**

Cette étude décrit une cohorte de patients atteints d'un CBNPC ayant bénéficié d'une nutrition entérale à domicile. Ils présentaient une dénutrition sévère avec un amaigrissement médian de 20% par rapport au poids de base. La nutrition était le plus souvent (89%) administrée initialement par une SNG. Quarante-quatre (87%) patients ont au minimum stabilisé leur poids et 36 (63%) en ont repris. Aucune des variables habituellement pronostiques n'a été retrouvée significativement associée à la survie.

L'originalité de ce travail multicentrique est de décrire une population de patients dénutris sous NE. A notre connaissance, seule l'étude de Evans et al. s'y est intéressée, cependant seulement 6% des patients avaient bénéficié de la NE [11]. Nous rapportons des données clinico-biologiques avant et pendant la nutrition, ainsi que la description des traitements anti-tumoraux avant et après l'initiation de la nutrition. Les limites de ce travail sont principalement liées au faible nombre de patients observés, malgré la réalisation de l'étude sur les deux centres, à l'hétérogénéité des pratiques nutritionnelles et au caractère

rétrospectif de l'étude. Les modes de nutrition (volume, type de NE) et l'apport des CNO chez nos patients n'ont pas pu être évalués.

**Tableau 5.** Analyse univariée des variables associées à la mortalité

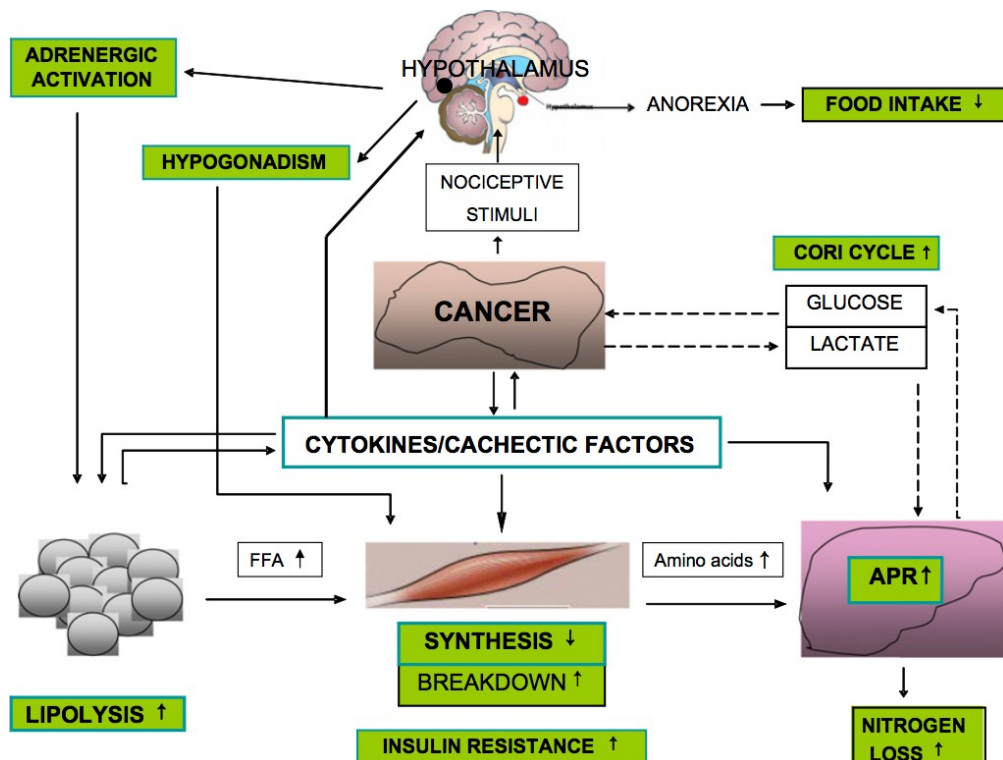
| Variables à l'initiation de la nutrition  | HR (IC 95%)       | <i>p</i> |
|---|-------------------|----------|
| <b>Caractéristiques du patient</b>        |                   |          |
| Age >66 ans                               | 1,40 (0,75-2,63)  | 0,29     |
| Sexe féminin                              | 1,14 (0,60-2,14)  | 0,69     |
| Indice de performance                     |                   | 0,54     |
| - 0-1                                     | 1                 |          |
| - 2                                       | 1,10 (0,58-2,09)  |          |
| - 3-4                                     | 3,08 (0,40-23,52) |          |
| Perte de poids totale >20%                | 1,21 (0,70-2,09)  | 0,50     |
| <b>Caractéristiques du cancer</b>         |                   |          |
| Adénocarcinome vs autre CBNPC             | 1,35 (0,76-2,39)  | 0,31     |
| Ancienneté du diagnostic $\geq$ 113 jours | 1,39 (0,78-2,46)  | 0,26     |
| Métastatique                              | 0,80 (0,28-2,28)  | 0,68     |
| Statut actuel                             |                   | 0,67     |
| - Non encore traité                       | 1                 |          |
| - Contrôlé / en réponse                   | 0,69 (0,31-1,56)  |          |
| - En progression                          | 0,82 (0,31-1,56)  |          |
| <b>Caractéristiques biologiques</b>       |                   |          |
| CRP (par 10 mg/L)                         | 1,03 (0,99-1,09)  | 0,17     |

CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules ; HR, hazard ratio ; IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; CRP, protéine C réactive

Aucun des facteurs cliniques classiquement associés à la survie des patients atteints d'un CBNPC (indice de performance, statut métastatique, progression tumorale [16]) n'est retrouvés dans notre cohorte. Une des hypothèses est qu'il s'agit d'une population extrêmement dénutrie et cachectique réfractaire (absence d'efficacité d'un traitement systémique), ce qui en soi, est un facteur de très mauvais pronostic en termes de morbidité et de mortalité [4]. En effet, la cachexie réfractaire combine un déficit d'apports nutritionnels lié à l'anorexie, aux traitements antinéoplasiques comme les chimiothérapies et des changements métaboliques. Cette modification du métabolisme des patients comprend un état

inflammatoire majeur lié à la pathologie, la production de cytokines pro-inflammatoires par la tumeur ou le microenvironnement tumoral [17,18], une dépense énergétique élevée et un état catabolique excessif. Au niveau tissulaire, les mécanismes comprennent l'activation de l'inflammation, la protéolyse, l'autophagie et la lipolyse. Cela se traduit cliniquement par une perte de masse musculaire et une perte du tissu adipeux. Le cancer du poumon, ainsi que ceux du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac et du foie sont les plus fréquemment associés à l'état de cachexie.

**Figure 4.** Physiopathologie de la cachexie selon K. Fearon [19]



À ce jour, aucune intervention médicale efficace n'a permis de corriger la cachexie et il n'existe aucune molécule spécifique approuvée. Il apparaît donc indispensable de proposer un support nutritionnel plus précocement aux patients, avant ce stade de dénutrition sévère et de cachexie.

Concernant les paramètres biologiques, les patients avec une CRP élevée perdaient plus de poids et avaient une moins bonne survie (non statistiquement significative). L'albuminémie n'est pas un critère pronostic dans notre cohorte. Ces deux marqueurs de l'inflammation sont actuellement combinés dans un score pronostic, le « modified Glasgow prognostic score » (mGPS) [20,21]. Les patients avec une CRP élevée (>10 mg/L) et une hypo albuminémie (<35 g/L) ont un score mGPS de 2, ceux avec une CRP <10 mg/L avec ou sans hypoalbuminémie un score de 0 et ceux avec uniquement un taux élevé de CRP un mGPS de 1. Une méta-analyse récente a montré qu'un score mGPS élevé (>1) était un facteur de mauvais pronostic pour la survie globale (HR = 1,77 ; 95% CI : 1.35-2.31 ; p<0.05) [22]. Une autre étude a associé ce score pronostic à la réponse à la chimiothérapie (à base de platine) et a rapporté que la dénutrition était associée à une perte d'efficacité du traitement et une tolérance médiocre à la chimiothérapie [23].

Les résultats de cette étude nous rappellent aussi l'importance d'un dépistage et d'une prise en charge précoce de la dénutrition chez des patients atteints d'un CBNPC et d'un cancer en général. En effet, il existe dans notre étude une importante perte de poids entre le diagnostic et la prise en charge nutritionnelle (perte de poids médiane de 11%) avec un délai de mise en place de NE par rapport au diagnostic également important (113 jours en médiane). La période du diagnostic est donc un moment clé, c'est là que doit être faite l'évaluation du statut nutritionnel et, en cas de dénutrition, la mise en place d'un soutien nutritionnel adapté. Cette prise en charge nutritionnelle optimale pourrait permettre d'améliorer l'efficacité du traitement anti-tumoral et la survie des patients. Les

recommandations de la société européenne de nutrition vont d'ailleurs dans ce sens [5,6]. Devant une dénutrition sans critère de sévérité, un enrichissement de l'alimentation +/- des compléments oraux est conseillé. Devant une dénutrition sévère ou une dénutrition modérée avec des ingestas < 2/3 des besoins, il est conseillé de mettre en place une nutrition entérale (SNG ou GST selon la durée prévisible de la NE). Compte tenu des résultats rapportés dans ce travail, la mise en place de la nutrition entérale dès le diagnostic de la dénutrition (sévére ou non) pourrait être utile.

## **Conclusion**

Dans notre cohorte, la NE était mise en place à un stade de dénutrition très avancé et 20% des patients ont continué à perdre du poids malgré la nutrition. Aucun facteur pronostique n'a été identifié comme statistiquement significatif dans cette population de patients dénutris, probablement au stade de cachexie.

Malgré l'intérêt certain d'un soutien nutritionnel chez des patients atteints d'un cancer et dénutris, à fortiori en cours de traitement anti-tumoral, identifier les bonnes indications de nutrition artificielle est nécessaire. Au stade précoce de la maladie et dans un contexte de dénutrition modérée, elle est utile car agit en synergie avec le traitement anti-tumoral. Par contre, dans un contexte de maladie tumorale avancée et notamment au stade de cachexie réfractaire, elle est probablement inutile du fait d'une absence de bénéfice des traitements systémiques pour le patient. Le diagnostic et la prise en charge plus précoce de la dénutrition apparaît indispensable.



**Intérêt de la nutrition entérale sur la survie de  
patients atteints d'un cancer bronchique avec  
une dénutrition sévère  
(Étude cas-témoin)**

## **Introduction**

L'état de cachexie réfractaire reste un challenge thérapeutique fréquemment rencontré dans notre pratique de tous les jours. Cet état de cachexie associe un déficit d'apport nutritionnel (anorexie, traitements) et des modifications métaboliques liées au contexte tumoral. L'état de cachexie réfractaire est défini par l'absence de prise de poids sous NE, l'absence de réponse au traitement antinéoplasique, un indice de performance altéré et une survie < 3 mois.

Dans l'étude intitulée « facteurs pronostiques des patients atteints d'un cancer bronchique sous nutrition entérale », aucun facteur n'a été identifié comme associé à la survie de patients atteints d'un CBNPC et dénutris sous nutrition entérale. Nous avons émis l'hypothèse que nos patients avaient une cachexie réfractaire. Bien que la prise en charge nutritionnelle semble être le pilier indispensable du traitement de la cachexie, il n'existe aucune recommandation en cas de cachexie réfractaire [14]. Pour contrer l'état hyper-catabolique lié à la maladie tumorale, aucun traitement spécifique n'a montré un bénéfice sur la survie des patients (acide gras oméga 3, vitamine D et Anamorelin)[24,25,26]. Actuellement, seul le traitement antinéoplasique en tant que traitement étiologique agit sur l'hyper-catabolisme induit par la tumeur.

Afin d'identifier un bénéfice à l'utilisation de la NE chez ces patients, nous avons réalisé une étude cas-témoin en prenant comme témoins des patients dénutris, sans nutrition artificielle et qui n'étaient pas en soins de support exclusifs.

## **Matériels et méthodes**

### Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de type cas-témoin réalisée dans 2 centres français, le CHUGA et le CLB à Lyon. La cohorte a été déclarée auprès de la CNIL (n°2205066 v 0).

Pour être inclus, les patients devaient être atteints d'un CBNPC et avoir bénéficié d'une NE à domicile. Les patients suivis au CHUGA ont été étudiés entre octobre 2008 et octobre 2016 et ceux suivis au CLB entre octobre 2008 et juin 2018. Les 57 patients de la précédente étude correspondent aux cas avant appariement.

La sélection des témoins s'est faite à partir d'une requête auprès du département d'information médicale (DIM) ; les patients hospitalisés dans l'unité fonctionnelle d'oncologie thoracique au CHUGA entre 10/2008 et 10/2016 avec les codes CIM-10 C34 (tumeur maligne des bronches et du poumon) et E43 ou E46 (malnutrition protéino-énergétique grave ou non) étaient identifiés. Parmi ces patients, nous avons sélectionné des témoins appariés sur le sexe, l'âge et l'année de prise en charge. Ont été exclus les patients sans CBNPC ou avec une nutrition artificielle ou en soins de confort exclusifs clairement identifiés dans le dossier.

#### Données collectées

Les données recueillies étaient les caractéristiques démographiques et morphologiques du patient (âge, sexe, poids, taille, indice de performance), du cancer (ancienneté du cancer, type histologique, le stade TNM selon la 7<sup>ème</sup> classification, les traitements anti-tumoraux réalisés), de l'état du cancer (maladie contrôlée, en progression ou stable), des variables biologiques (albumine, pré-albumine, CRP, créatininémie). Le type de nutrition a été rapporté, de même que les complications potentielles et les motifs d'arrêt de la nutrition. Le suivi du patient a été réalisé durant la nutrition artificielle (poids, indice de performance, albumine et pré albumine). La reprise d'une chimiothérapie et le statut vital ont également été notifiés.

## Analyses statistiques

L'identification des témoins s'est faite à l'aide d'une Macro sous SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Nous avons identifié des témoins avec un appariement par rapport aux cas sur le sexe, l'âge +/- 5 ans et l'année de prise en charge +/- 2 ans. L'objectif était d'apparier un témoin pour chaque cas. Lorsque les témoins présentaient les critères d'exclusion précédemment décrits, nous avons relancé le programme d'appariement ; cela jusqu'à identifier les témoins. Le t0 choisi pour les analyses de survie étant la date de sortie d'hôpital, nous avons secondairement exclus des témoins les patients décédés durant leur séjour à l'hôpital.

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane [IQ 25%-75%] et les variables qualitatives par leur effectif (pourcentage). La date de point était le 25/02/2018. Les patients vivant à la date de point (n=1) ou au dernier suivi ont été censurés (n= 2).

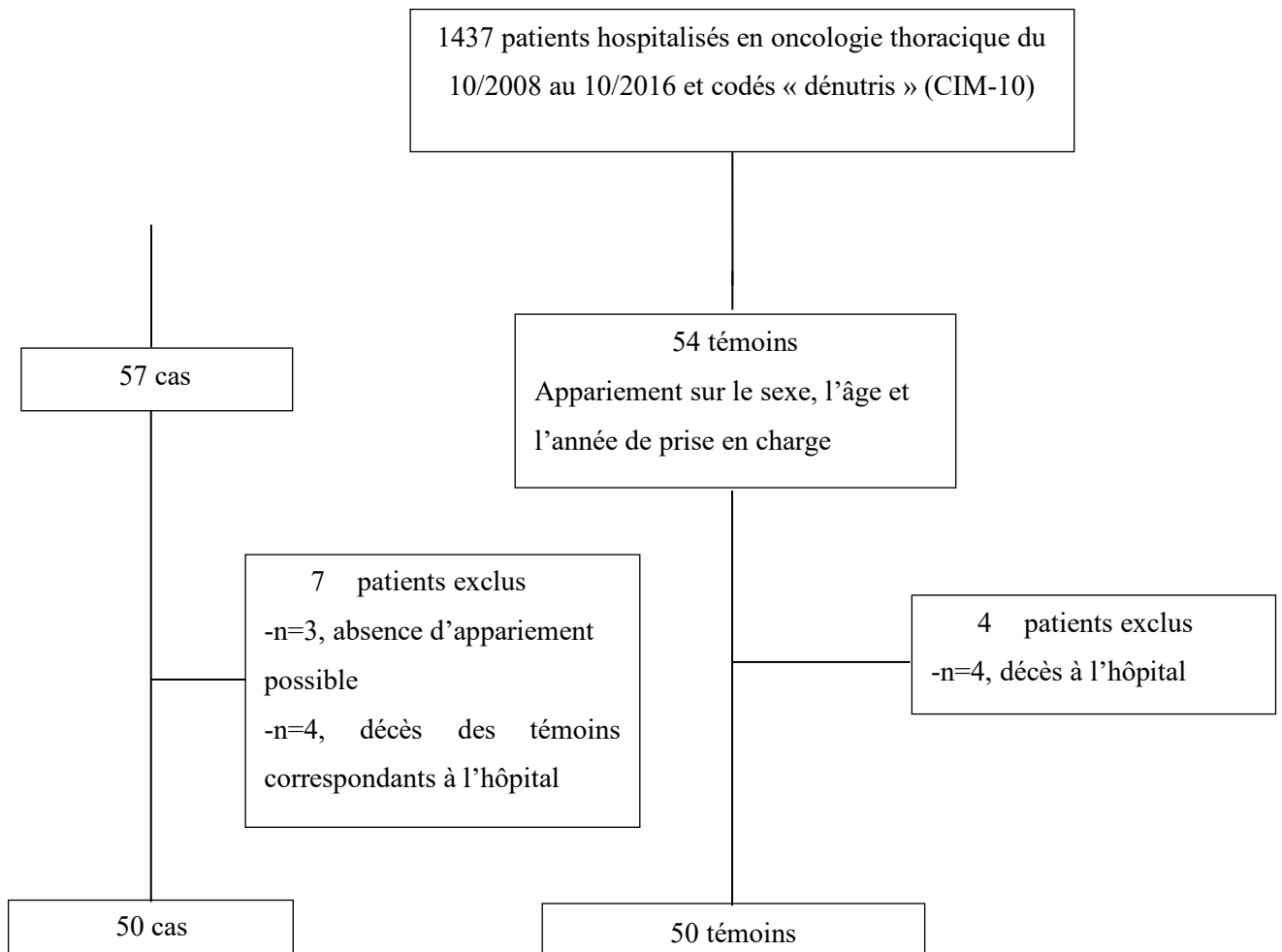
Les courbes de survies ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan Meier et comparées à l'aide du test du log-rank. Tous les tests étaient bilatéraux, et des  $p < 0,05$  étaient considérés comme statistiquement significatifs. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS 9.4.

## Résultats

### Sélection des patients

Le DIM a identifié 1437 patients pouvant servir de témoins. Pour 3 cas, aucun témoin n'a été trouvé. Puis 4 témoins ont été exclus secondairement car ils étaient décédés à l'hôpital. Nous avons donc dû exclure également les cas correspondants. Au total, les données de 50 cas et 50 témoins ont été étudiées (Figure 5).

**Figure 5.** Diagramme de flux



CBP, cancer broncho-pulmonaire ; CBNPC, cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ; IQ, interquartiles ; DIM, dossier informatisé médical

#### Caractéristiques des patients

L'âge médian des témoins était de 66 ans [IQ 25%-75%, 59-71], 40 (80%) étaient des hommes. Le tableau 6 rapporte les principales caractéristiques des patients. Certaines variables notamment celles en lien avec la sévérité de la dénutrition et le statut inflammatoire apparaissent déséquilibrées entre les cas et les témoins. Au moment de la mise sous NE ou lorsque le diagnostic de dénutrition sévère est posé, nous notons un IMC médian de 21 kg/m<sup>2</sup> chez les témoins, il était de 19kg/m<sup>2</sup> chez les cas. La perte de poids médiane par rapport au poids de base était de 20% [IQ 25%-75%, 12-24] chez les « cas » et de 16% [IQ 25%-75%,

11-20] chez les « témoins ». Au niveau biologique, la CRP était de 106mg/l [IQ 25%-75%, 63-158] chez les témoins et rapportée à 58mg/l [IQ 25%-75%, 23-130] chez les cas.

Bien que les différences n'étaient pas significatives, la proportion de patients non encore traités ou en récurrence était supérieure chez les témoins (n=17, 59%) alors qu'il y avait plus de patients en progression parmi les cas (n=28, 56%). Très peu de patients avaient un indice de Performance à 3 ou 4 : 2 (4%) chez les cas et chez les témoins.

**Tableau 6.** Caractéristiques cliniques et biologiques des cas et témoins

|   | Total        | cas n= 50 (50%)     | témoin n=50 (50%)   | <i>p</i>           |
|---|--------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Age (années)                                    | 66 [60-71]   | 67 [60-70]          | 66 [59-71]          | 0,74               |
| Sexe masculin                                   | 79 (79)      | 39 (78)             | 40 (80)             | 0,81               |
| IMC à la prise en charge (DM=1)                 | 21 [18-23]   | 19 [17-21]          | 21 [19-24]          | 4.10 <sup>-3</sup> |
| Perte de poids par rapport au poids de base (%) | 18 [11-22]   | 20 [12-24]          | 16 [11-20]          | 0,03               |
| <b>Indice de performance (DM=1)</b>             |              |                     | DM=1                | 0,49               |
| - 0-1   | 68 (68)      | 37 (74)             | 31 (62)             |                    |
| - 2   | 27 (27)      | 11 (22)             | 16 (32)             |                    |
| - 3-4   | 4 (4)        | 2 (4)               | 2 (4)               |                    |
| <b>Histologie</b>                               |              |                     |                     | 0,28               |
| Adénocarcinome                                  | 69 (69)      | 37 (74)             | 32 (64)             |                    |
| Autre NPC                                       | 31 (31)      | 13 (26)             | 18 (36)             |                    |
| Stade métastatique                              | 93 (93)      | 47 (94)             | 46 (92)             | 1,00               |
| <b>Statut de la maladie (DM=1)</b>              |              |                     | DM=1                | 0,60               |
| Progression de la maladie                       | 50 (50)      | 28 (56)             | 22 (44)             |                    |
| Contrôle de la maladie                          | 20 (20)      | 10 (20)             | 10 (20)             |                    |
| Absence de traitement                           | 29 (29)      | 12 (24)             | 17 (34)             |                    |
| <b>Paramètres biologiques</b>                   |              |                     |                     |                    |
| Albuminémie (g/l) (DM=9)                        | 27 [22-30]   | 27 [22-33], DM=4    | 27 [22-28], DM=5    | 0,37               |
| Pré-albuminémie (mg/l) (DM=47)                  | 149 [75-186] | 134 [70-230], DM=23 | 160 [92-185], DM=24 | 0,64               |
| CRP (mg/l) (DM=24)                              | 95 [44-133]  | 58 [23-130], DM=12  | 106 [63-158], DM=12 | 0,053              |

Variabes exprimées en médiane [interquartiles 25%-75%] pour les variables continues et en n (%) pour les variables catégorielles.

CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules ; DM, données manquantes ; IMC, indice de masse corporelle

## Évolution des patients en fin de suivi

Au total, 24 (48%) cas ont repris du poids sous NE et seulement 4 (8%) témoins (tableau 7).

La proportion des patients ayant initié une nouvelle ligne de traitement anti-tumoral systémique apparaît supérieure chez les cas (n=28, 56%) que chez les témoins (n=17, 34%). Mais pour ceux qui l'ont initiée, le nombre de lignes ultérieures est identique.

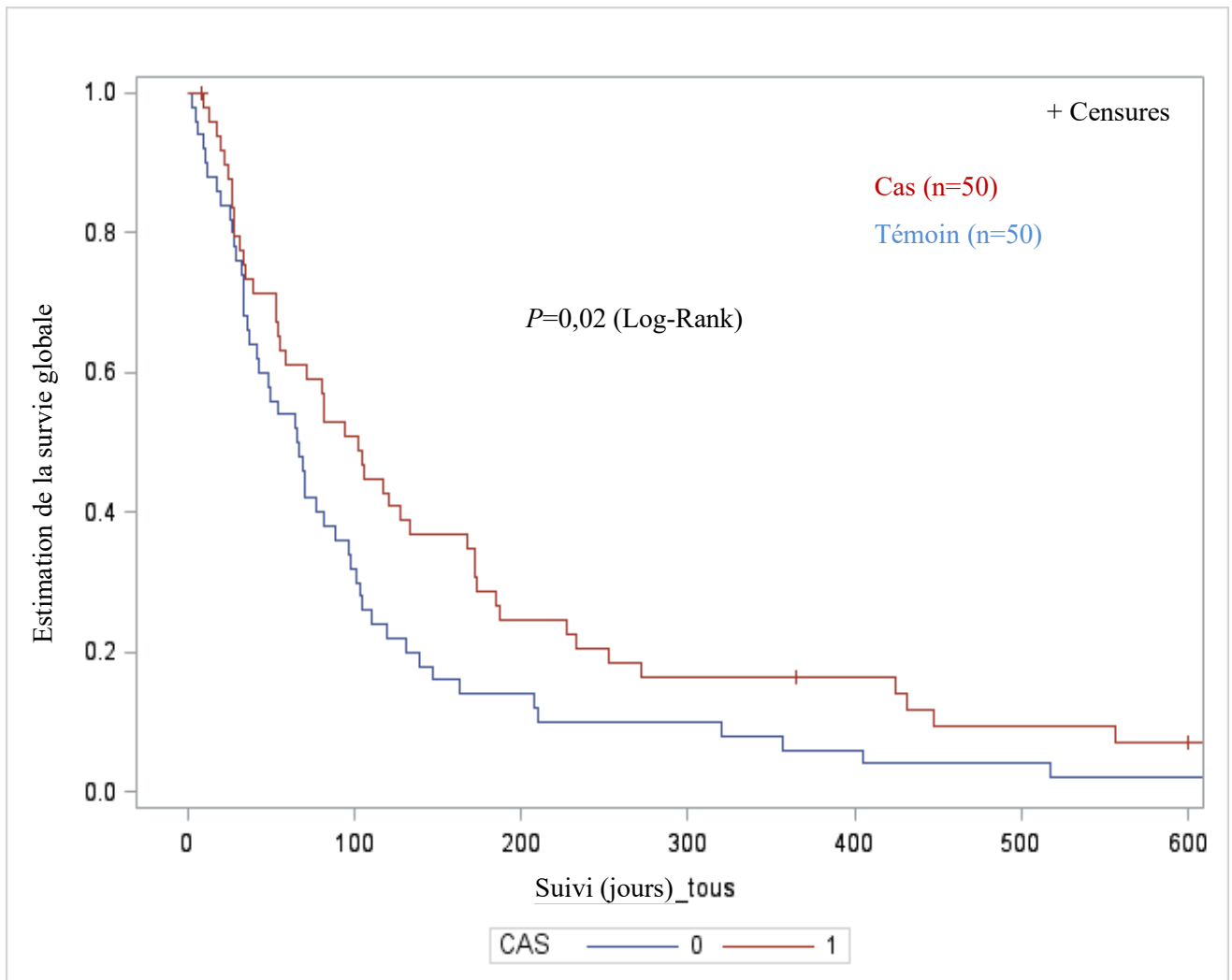
La médiane de survie pour l'ensemble de la population étudiée (n=100 patients) était de 77 jours [IQ 25%-75%, 33-168]. Elle était de 102 jours [IQ 25%-75%, 35-187] et de 66 jours [IQ 25%-75%, 32-110] (p=0,02), respectivement pour les cas et les témoins (figure 6).

**Tableau 7.** Suivi des patients dénutris avec ou sans nutrition entérale (cas et témoins)

|  | Total       | Cas n=50<br>(50%) | Témoin n=50<br>(50%) | <i>p</i><br>(log-rank) |
|--|-------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| <b>Évolution du poids dans le suivi</b>                                      |             |                   |                      |                        |
| - prise de poids   | 28 (28)     | 24 (48)           | 4 (8)                |                        |
| - stabilité du poids   | 30 (30)     | 14 (28)           | 16 (32)              |                        |
| - perte de poids   | 42 (42)     | 12 (24)           | 30 (60)              |                        |
| <b>Initiation d'une nouvelle ligne de traitement anti-tumoral systémique</b> | 45 (45)     | 28 (56)           | 17 (34)              |                        |
| - Nombre de nouvelles lignes de traitement anti-tumoral systémique           | 1 [1-2]     | 1 [1-2]           | 1 [1-2]              |                        |
| <b>Survie (jours)</b>  | 77 [33-168] | 102 [35-187]      | 66 [32-110]          | p=0,02                 |

Variables exprimées en médiane [interquartiles 25%-75%] pour les variables continues et en n (%) pour les variables catégorielles

**Figure 6.** Estimation de la survie globale à partir du jour de sortie d'hôpital (méthode de Kaplan Meier)



## Discussion

Le principal résultat de cette étude est que, en analyse univariée, les cas avaient une meilleure survie que les témoins.

Cependant ces résultats sont très discutables. En effet, l'appariement n'est clairement pas suffisant. Il a été réalisé sur le sexe, l'âge et l'année de prise en charge, seuls éléments disponibles dans la base de données du DIM. Une partie de la sélection (CBNPC et absence de soins de confort exclusifs) s'est faite manuellement à partir des données des dossiers médicaux informatisés. Ainsi, il n'a pas été possible d'apparier sur le stade de la maladie,



l'indice de performance et la perte de poids initiale. De plus nous n'avons pas pu relever les apports caloriques apportés par la NE au domicile ainsi que l'utilisation ou non des CNO chez les patients « témoins ».

Les cas et les témoins, même appariés, sont différents en termes de facteurs pronostiques. Les cas apparaissent plus dénutris, mais avec un profil inflammatoire moins sévère que les témoins. De plus, dans le suivi, moins de témoins que de cas ont bénéficié d'un traitement anti-tumoral. Il apparaît donc que des facteurs influençant la décision de mise en place de la NE n'ont pas été évalués. Notamment, il est possible que les oncologues thoraciques n'aient pas initié cette NE sachant (ou ayant le sentiment) qu'ils n'allaient pas reprendre de traitement anti-tumoral. Pour les témoins, il était parfois noté dans le dossier « un traitement anti-tumoral sera repris si l'état général du patient s'améliore ».

Il convient donc de se demander comment évaluer l'intérêt de la nutrition entérale chez des patients atteints d'un cancer. Une étude de cohorte prospective incluant des patients atteints d'un CBNPC serait idéale. Au sein de cette cohorte, des patients seraient nourris, d'autres non. Un score de propension avec la création de pseudo-populations pourrait être réalisé. Il conviendrait de recueillir de façon systématique le motif de non mise en place de la nutrition entérale (refus du patient, non proposition du médecin).

## **Conclusion**

Cette étude cas-témoin a mis en évidence que malgré un appariement sommaire, les patients dénutris sous NE et ceux sans NE ne sont pas comparables. Il semble exister un signal en termes de survie en faveur de l'utilisation de la NE. Il reste à trouver l'étude méthodologiquement correcte pour montrer l'intérêt de la nutrition artificielle chez des patients dénutris avec un CBNPC.

## **Conclusion générale**

Ce travail réalisé sur une population rarement étudiée est le fruit de deux études observationnelles rétrospectives menées sur des patients dénutris et atteints d'un CBNPC suivis sur Grenoble (CHU Grenoble Alpes) ou Lyon (CLB), entre 2008 et 2018. Notre première étude ne permet pas de mettre en valeur des facteurs pronostiques statistiquement significatifs chez les patients sous nutrition entérale. Au vu des résultats, nous proposons de prendre en compte la CRP ainsi que la faisabilité d'une thérapeutique cancérologique avant de débiter une nutrition entérale. Notre seconde étude montre que l'utilisation de la nutrition entérale est associée à une augmentation de la survie globale.

De plus, ce travail suggère que la prise en charge nutritionnelle était trop tardive avec une perte de poids de 20% avant la mise sous nutrition entérale, dont 11% depuis le diagnostic du cancer. Il nous semble nécessaire de diagnostiquer plus précocement la dénutrition et ainsi pouvoir la prendre en charge dès l'initiation d'un traitement anti-tumoral avant que le patient soit dans un état de cachexie réfractaire.

Nous allons donc modifier la prise en charge nutritionnelle des patients. Dès la consultation, en cas de perte de poids, une évaluation par une diététicienne sera réalisée à domicile. En fonction des recommandations, une surveillance simple, des CNO ou une nutrition artificielle, préférentiellement entérale seront proposés.

## **Références**

1. Pressoir M, Desné S, Berchery D et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centers. *Br J Cancer*. 2010 Mar 16;102(6):966–71.
2. Takayama K, Atagi S, Imamura F et al. Quality of life and survival survey of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients-Japan nutrition and QOL survey in patients with advanced non-small cell lung cancer study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2016 Aug;24(8):3473–80.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):733-42.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. mai 2011;12(5):489-95.
5. Arends J, Bachmann P, Baracos V et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48.
6. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun R-J et al. Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP): Summary of recommendations for adults undergoing non-surgical anticancer treatment. *Dig Liver Dis*. 2014 Aug 1;46(8):667–74.
7. Ross PJ, Ashley S, Norton A et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004 May 11;90(10):1905.
8. Wang J, Xu H, Zhou S et al. Body mass index and mortality in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(1):4–17.
9. Morio K, Minami T, Sozu T et al. Weight Loss Associated with Platinum-Based

- Chemotherapy in Patients with Advanced Lung Cancer. *Chemotherapy*. 2016;61(5):256–61.
10. Ge T, Lin T, Yang J et al. Nutritional status and related factors of patients with advanced lung cancer in northern China: a retrospective study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2225–31.
  11. Evans WK, Nixon DW, Daly JM et al. A randomized study of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1987 Jan;5(1):113–24.
  12. Payne C, Larkin PJ, McIlfatrick S et al. Exercise and nutrition interventions in advanced lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol Tor Ont*. 2013 Aug;20(4):e321–37.
  13. Baldwin C, Spiro A, McGough C et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. 2011 Oct;24(5):431–40.
  14. Kiss N. Nutrition support and dietary interventions for patients with lung cancer: current insights. *Lung Cancer Auckl NZ*. 2016;7:1–9.
  15. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
  16. Paesmans M, Sculier JP, Libert P et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 May;13(5):1221–30.
  17. Baracos VE, Martin L, Korc M et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primer*.

2018 Jan 18;4:17105.

18. Antoun S, Besse B, Planchard D, Raynard B. Managing nutritional support in thoracic oncology. *Rev Mal Respir.* juin 2013;30(6):490-7.
19. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 8 août 2012;16(2):153-66.
20. Deng T-B, Zhang J, Zhou Y-Z et al. The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(50):e13505.
21. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003 Sep;89(6):1028.
22. Jin J, Hu K, Zhou Y et al. Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in lung cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017 Sep 8;12(9).
23. Fujio T, Nakashima K, Naito T et al. Platinum Combination Chemotherapy Is Poorly Tolerated in Malnourished Advanced Lung Cancer Patients with Poor Performance Status. *Nutr Cancer.* 2019;71(5):767–71.
24. Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, Naito T, Kondo M, Yamada K, et al. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). *Cancer.* 012018;124(3):606-16.
25. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer.* 15 avr 2011;117(8):1775-82.

26. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR et al. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Oct;8(5):778–88.



## **Évaluation des facteurs pronostiques et de la survie des patients suivis pour un carcinome bronchique non à petites cellules et atteints de dénutrition sévère sous nutrition entérale**

### **Résumé**

Contexte : Les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire peuvent présenter une dénutrition contribuant au décès dans 40% des cas. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de la nutrition entérale (NE) dans cette population.

Méthodes : Une étude rétrospective a inclus tous les patients sous NE au domicile entre octobre 2008 et juin 2018 et suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au CHU Grenoble Alpes ou au Centre Léon Bérard. Dans une 1<sup>ère</sup> étude, nous avons cherché à identifier les facteurs pronostiques de ces patients à l'aide de modèles de Cox. Puis, nous les avons appariés à des patients dénutris atteints d'un CBNPC hospitalisés au CHU Grenoble Alpes. Les survies entre les cas et les témoins ont été comparées à l'aide d'un test du log-rank.

Résultats : Dans la première étude, 57 patients ont été inclus. Aucun paramètre clinico-biologique n'était associé à la mortalité, y compris la prise de poids (en variable dépendante du temps). Dans la seconde étude, 50 cas et 50 témoins ont été étudiés. La médiane de survie était de 102 jours [IQ 25%-75%,35-187] pour les cas et de 66 jours [IQ 25%-75%,32-110] pour les témoins ( $p=0,02$ ).

Conclusion : Aucun facteur pronostique n'a été identifié dans notre cohorte. Les patients étaient probablement pris en charge trop tardivement au stade de cachexie réfractaire. Dans l'étude cas-témoin, les patients sous NE avaient une survie plus longue. Mais ce résultat doit être interprété avec prudence compte tenu des nombreux biais de cette étude.

MOTS CLÉS : cancer broncho-pulmonaire ; dénutrition sévère ; cachexie ; nutrition entérale

FILIÈRE : DES Pneumologie



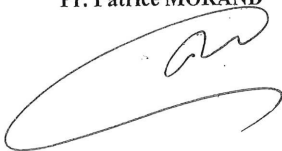
VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le : 01/09/2019.

LE DOYEN

Pour le Président  
et par délégation

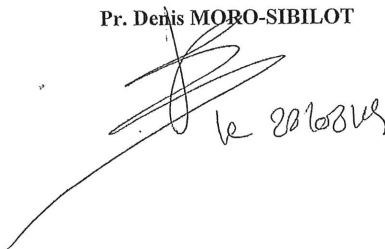
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND



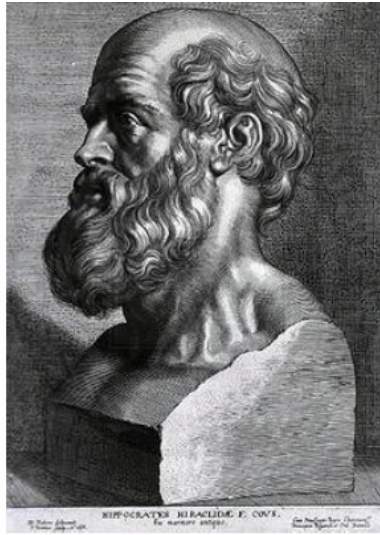
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Denis MORO-SIBILOT



le 28/08/19

## Serment d'Hippocrate



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*