



HAL
open science

La dénutrition influence-t-elle l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients traités pour un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules?

Pierre Demontrond

► To cite this version:

Pierre Demontrond. La dénutrition influence-t-elle l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients traités pour un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02397761

HAL Id: dumas-02397761

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02397761>

Submitted on 6 Dec 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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2019

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

DEMONTROND Pierre

NE LE 10 février 1990 A CAEN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 octobre 2019

**LA DENUTRITION INFLUENCE-T-ELLE
L'EFFICACITE DE L'IMMUNOTHERAPIE
CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR UN
CANCER BRONCHO-PULMONAIRE NON A
PETITES CELLULES ?**

PRESIDENT DU JURY : Professeur Luc THIBERVILLE

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Florian GUISIER

MEMBRES DU JURY : Professeur Antoine CUVELIER

Professeur Mathieu SALAUN

Docteur Florian CLATOT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD-ZMUDA
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie

Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la

Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON**

UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ**

UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

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

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

Sommaire

Remerciements.....	p 14
Sommaire.....	p 17
Liste des abréviations.....	p 19
1. Introduction.....	p 20
1.1. Cancer Pulmonaire.....	p 20
1.1.1. Epidémiologie du cancer pulmonaire.....	p 20
1.1.2. Facteurs de risque du cancer du poumon.....	p 21
1.1.2.1. Le tabac.....	p 21
1.1.2.2. Génétique.....	p 22
1.1.2.3. Pollution atmosphérique.....	p 22
1.1.2.4. Exposition professionnelle.....	p 22
1.1.3. Caractéristiques histologiques.....	p 22
1.1.4. Bilan diagnostique d'un cancer du poumon.....	p 22
1.1.5. Traitements du cancer pulmonaire.....	p 25
1.2. Immunothérapie.....	p 26
1.2.1. Mécanismes.....	p 26
1.2.2. Inhibiteur du Cytotoxique T-Lymphocyte antigen-4.....	p 27
1.2.2.1. Ipilimumab.....	p 28
1.2.3. Inhibiteurs du Programmed Death-1 et du Programmed Death-Ligand 1.....	p 28
1.2.3.1. Nivolumab.....	p 29
1.2.3.2. Pembrolizumab.....	p 29
1.2.3.3. Durvalumab.....	p 30
1.2.3.4. Atezolizumab.....	p 31
1.2.3.5. Avelumab.....	p 31
1.2.4. Effets indésirables des immunothérapies.....	p 31
1.3. Dénutrition protéino-énergétique.....	p 31
1.3.1. Définition.....	p 31
1.3.2. Rationnel des critères choisis pour la dénutrition.....	p 34
1.3.2.1. Index de masse corporelle.....	p 34
1.3.2.2. Perte de poids.....	p 35
1.3.2.3. Albuminémie.....	p 35
1.3.2.4. Pré-albuminémie.....	p 36
1.3.2.5. Mini Nutritionnal Assessment.....	p 37
1.3.2.6. Masse maigre.....	p 40
1.4. Dénutrition et cancer.....	p 41
1.4.1. Epidémiologie.....	p 41
1.4.2. Effet de la dénutrition sur l'immunité.....	p 41
1.4.3. Dénutrition et chimiothérapie.....	p 42
1.4.4. Dénutrition et radiothérapie.....	p 42
1.4.5. Dénutrition et thérapie ciblée.....	p 43
1.4.6. Dénutrition et immunothérapie.....	p 43
1.5. Objectif de l'étude.....	p 44
2. Matériels et méthodes.....	p 45
2.1. Type d'étude.....	p 45
2.2. Critères d'inclusion.....	p 45
2.3. Critères d'exclusion.....	p 45
2.4. Données cliniques.....	p 45

2.5. Définition de la dénutrition.....	p 46
2.6. Critère de jugement principal.....	p 46
2.7. Critères de jugement secondaires.....	p 46
2.8. Evaluation de la réponse au traitement.....	p 46
2.9. Analyses statistiques.....	p 46
3. Résultats.....	p 48
3.1. Population incluse.....	p 48
3.2. Caractéristiques de la population incluse.....	p 48
3.3. Réponse au traitement dans la population totale.....	p 52
3.4. Réponse au traitement dans la population traitée en première ligne.....	p 54
3.5. Tolérance de l'immunothérapie.....	p 57
4. Discussion.....	p 59
Références bibliographiques.....	p 62
Résumé.....	p 73

Liste des abréviations

ALK : *Anaplastic Lymphoma Kinase*
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASPEN : *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules
CD : Cluster de Différenciation
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPA : cellules présentatrices d'antigènes
CRP : Protéine C Réactive
CTLA-4 : *Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*
EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*
ESPEN : *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*
HAS : Haute Autorité de Santé
HR : *Hazard Ratio*
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MNA : *Mini Nutritional Assessment*
MNA SF : *Mini Nutritional Assessment Short-Form*
OR : *Odd Ratio*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD-1 : *Programmed death-1*
PD-L1 : *Programmed death-ligand 1*
RR : Risque Relatif
T4 : tetra-iodo-thyroxine
T3 : tri-iodo-thyroxine
TNM : *Tumor, Node, Metastasis*

1. Introduction

1.1 Cancer pulmonaire

1.1.1 Épidémiologie du cancer pulmonaire

Son incidence en 2017 en France est de 49 109 nouveaux cas (32 260 hommes et 16 849 femmes), classant le cancer du poumon comme le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein et le cancer colorectal et comme le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme, après le cancer de la prostate. Tous sexes confondus, il s'agit du 2^{ème} cancer le plus fréquent après le cancer du sein.

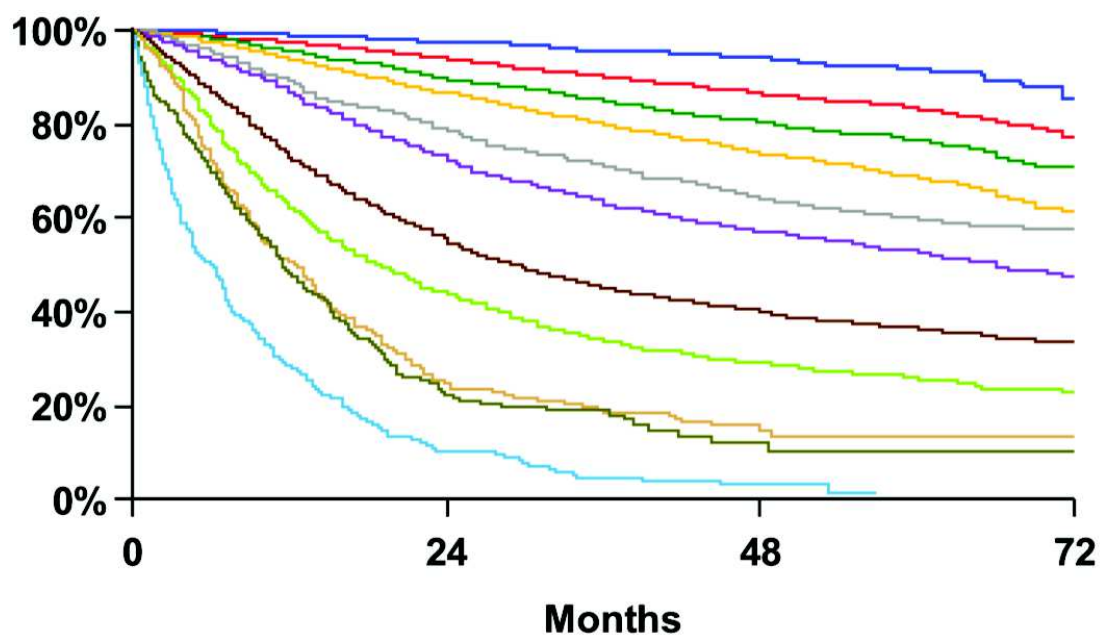
L'incidence chez l'homme est restée globalement stable sur la période de 2005 à 2012, avec une diminution moyenne de 0.3% par an. En revanche, l'incidence chez la femme sur la même période est en augmentation de 5.4% par an (1).

A l'échelle mondiale, il s'agit du cancer le plus fréquent et son incidence est estimée à 1.8 million de nouveau cas par an en 2012 (2).

Avec 30 991 décès (20 815 hommes et 10 176 femmes) en 2017 en France, il reste la première cause de décès par cancer tous sexes confondus. Chez l'homme, il s'agit de la première cause de décès par cancer et de la deuxième cause de décès par cancer chez la femme après le cancer du sein (3).

La survie nette à 5 ans en France, tous cancers du poumon et tous stades confondus, est de 17% (4).

Les principaux facteurs influençant la survie sont le type histologique et le stade TNM au diagnostic (Figure 1).



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Figure 1 : survie selon le stade TNM des cancers non à petites cellules (5)

1.1.2 Facteurs de risque du cancer du poumon

1.1.2.1 Le tabac

Le tabagisme est le principal facteur de risque de développer un cancer du poumon. On estime qu'un fumeur sur neuf développera un cancer du poumon au cours de sa vie. Le risque relatif de cancer pulmonaire chez les fumeurs est 10 à 30 fois plus élevé que chez les non-fumeurs (6).

1.1.2.2 Génétique

La présence de cancer pulmonaire chez les apparentés au premier degré a été retrouvée comme un facteur de risque de développer un cancer : Odd Ratio (OR) : 2.0 [1.39 – 2.90] ($p < 0.001$) chez les non-fumeurs, OR = 1.59 [1.28-1.98] ($p < 0.001$) chez les anciens fumeurs et OR = 1.47 [1.15-1.88] chez les patients fumeurs (7).

1.1.2.3 Pollution atmosphérique

Dans une étude suédoise, l'estimation du risque relatif de développer un cancer pulmonaire était de 1.44 [1.05-1.99] (8).

1.1.2.4 Exposition professionnelle

Il a été estimé qu'à travers le monde 10% des décès par cancer du poumon chez l'homme et 5% chez la femme étaient liés à l'exposition de ces différents carcinogènes (9).

De nombreuses substances sont connues pour être carcinogènes sur les voies respiratoires. On peut relever entre autres l'arsenic, le béryllium, la silice,

Néanmoins, l'amiante reste l'exposition professionnelle la plus fréquemment en cause dans le développement du cancer du poumon. Le risque relatif de développer un cancer après exposition à l'amiante est de 3.5 après ajustement sur l'âge, le statut tabagique et la prise de vitamine (10)

1.1.3 Caractéristiques histologiques

Le cancer du poumon est divisé en deux grands groupes histologiques : les cancers bronchiques à petites cellules, représentant 15 à 20 % des cancer pulmonaire, et les cancers bronchiques non à petites cellules qui regroupent environ 80 % des cancers pulmonaires.

On distingue dans les cancers non à petites cellules les adénocarcinomes (environ 40% de l'ensemble des cancers du poumon), les carcinomes épidermoïdes (environ 30%) et les carcinomes à grandes cellules (environ 10%).

Durant les dernières décennies, on a assisté à une augmentation du nombre d'adénocarcinome au profit des carcinomes épidermoïdes (11).

Il est également constaté que les patients non-fumeurs qui développent un cancer pulmonaire ont plus souvent un adénocarcinome que les patients fumeurs qui présentent plus fréquemment un carcinome épidermoïde (12)

1.1.4 Bilan diagnostic d'un cancer du poumon

Le cancer du poumon peut s'exprimer par des symptômes thoraciques, extra-thoraciques ou généraux.

Les symptômes thoraciques les plus fréquents au diagnostic sont la toux (8-75%), la dyspnée (3-60%), la douleur thoracique (20-49%), l'hémoptysie (6-35%) et le syndrome cave supérieur (0-4%)

Les symptômes extra-thoracique sont souvent secondaires aux atteintes métastatiques comme les douleurs osseuses ou les symptômes neurologiques (crise comitiale, hypertension intracrânienne ou les déficits neurologiques). Une autre cause de symptômes extra-thoraciques sont les syndromes paranéoplasiques. Nous pouvons citer comme exemple, l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique, le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique, le syndrome de Lambert-Eaton...

Les signes généraux sont souvent ceux d'une altération de l'état général : amaigrissement (0-68%), fièvre (0-20%), asthénie (0-10%) (13).

La présence de ces signes conduit souvent à la réalisation d'une imagerie thoracique par radiographie pulmonaire standard ou par scanner thoracique permettant la localisation de la tumeur. Ces examens radiologiques sont ensuite complétés par d'autres imageries afin de réaliser le bilan d'extension. Le bilan d'extension doit comporter des imageries thoraco-abdomino-pelviennes (soit par scanner injecté, soit par tomographie par émission de positon) et d'une imagerie cérébrale (par scanner injecté ou par imagerie par résonance magnétique (IRM) injectée). D'autres examens peuvent être ajoutés selon points d'appel clinique (14). Ce bilan d'extension permet de classer la tumeur selon la stadification Tumor, Node, Metastasis (TNM). La classification ainsi que le stade TNM du cancer du poumon sont données dans les tableaux I et II (5) (15) (16) (17).

Cette stadification possède un intérêt à la fois sur le plan pronostique comme nous l'avons évoqué avec la figure 1, mais également sur le plan thérapeutique. Les tumeurs de stade I et II sont considérées comme localisées au thorax et sont pour la plupart accessibles à un traitement curatif. Les stades III sont des tumeurs localement avancées et ne sont pas toujours accessibles à un traitement curatif. Les stades IV sont des tumeurs métastatiques et ne sont pas accessibles à un traitement curatif.

Tableau I : Classification TNM

CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
T - Tumeur	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Tableau II : Stade TNM

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

1.1.5 Traitements du cancer pulmonaire

Le traitement du cancer du poumon diffère selon le caractère localisé ou non du cancer. Pour les cancers localisés (stade I ou II), le traitement de référence est la chirurgie. Les interventions à visée curatrice vont de la segmentectomie pour les tumeurs de petite taille (inférieure à 2 cm) à la lobectomie, voire à la pneumonectomie. Le geste doit s'accompagner d'un curage ganglionnaire. Il s'agit du traitement avec le meilleur pronostic en termes de survie.

Pour les patients non opérables, il peut être proposé une radiothérapie, soit non stéréotaxique associée à une chimiothérapie concomitante, soit stéréotaxique.

La chimiothérapie dans le cancer du poumon garde de nombreuses indications. Elle peut être retenue en contexte adjuvant en cas de résection chirurgicale incomplète ou en cas d'envahissement ganglionnaire. Elle peut également être prescrite en néoadjuvant chez les patients avec une maladie localement avancée (Stade III) résécable. En cas de tumeur localement avancée mais non résécable ou si le patient est inopérable, une radio-chimiothérapie concomitante ou en séquentielle selon l'état général du patient peut alors être proposée. Enfin, chez les patients avec un cancer métastatique, la chimiothérapie est proposée en première ligne chez les patients sans altération oncogénique et sans expression forte du marqueur Program Death-Ligand 1 sur la tumeur (< 50%). Elle est également indiquée en ligne ultérieure après échec d'immunothérapie ou de thérapie ciblée.

Les thérapies ciblées regroupent un ensemble de molécules visant des protéines impliquées dans les voies de signalisation des cellules. Ces voies de signalisation peuvent être surexprimées à la suite de mutation dans les cellules tumorales. Les thérapies ciblées ont pour

objectifs de bloquer ces voies de signalisation. Leur indication est réservée en première ligne aux patients métastatiques présentant une mutation de sensibilité.

Une dernière cible thérapeutique des cancers est l'immunothérapie qui est basée sur la stimulation du système immunitaire du patient contre la tumeur (14).

1.2 Immunothérapie

1.2.1 Mécanismes

La réponse immunitaire face à une tumeur repose sur un ensemble d'étapes schématisé dans la figure 2 : la tumeur produit des antigènes tumoraux, différents de ceux produits par les cellules saines. Ces antigènes sont reconnus par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), notamment les cellules dendritiques. Les CPA migrent dans les ganglions lymphatiques de drainages de la tumeur. Elles présentent alors les antigènes aux lymphocytes T spécifiques de ces antigènes. Cette reconnaissance de l'antigène entraîne une activation et une prolifération de la population de lymphocytes T spécifique de l'antigène. Les lymphocytes T activés migrent vers la tumeur, où ils peuvent induire la lyse et l'apoptose cellulaire des cellules cancéreuses. A chacune de ces étapes, il peut y avoir un ou plusieurs mécanisme(s) inhibiteur(s), limitant l'efficacité de réponse immunitaire (18).

Parmi ces mécanismes inhibiteurs, sont les points de contrôle immunitaires (« *immune checkpoints* »). Ce mécanisme repose sur une liaison entre un récepteur à la surface du lymphocyte T et un ligand présent sur une autre cellule (CPA, cellule cancéreuse, lymphocyte T régulateur...).

L'immunothérapie telle qu'elle est utilisée dans le traitement du cancer du poumon à l'heure actuelle a pour cible ces liaisons dans le but d'augmenter la réponse immunitaire notamment le Cytotoxique T-Lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) et le Programmed Death-1 (PD-1) et son ligand le Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1).

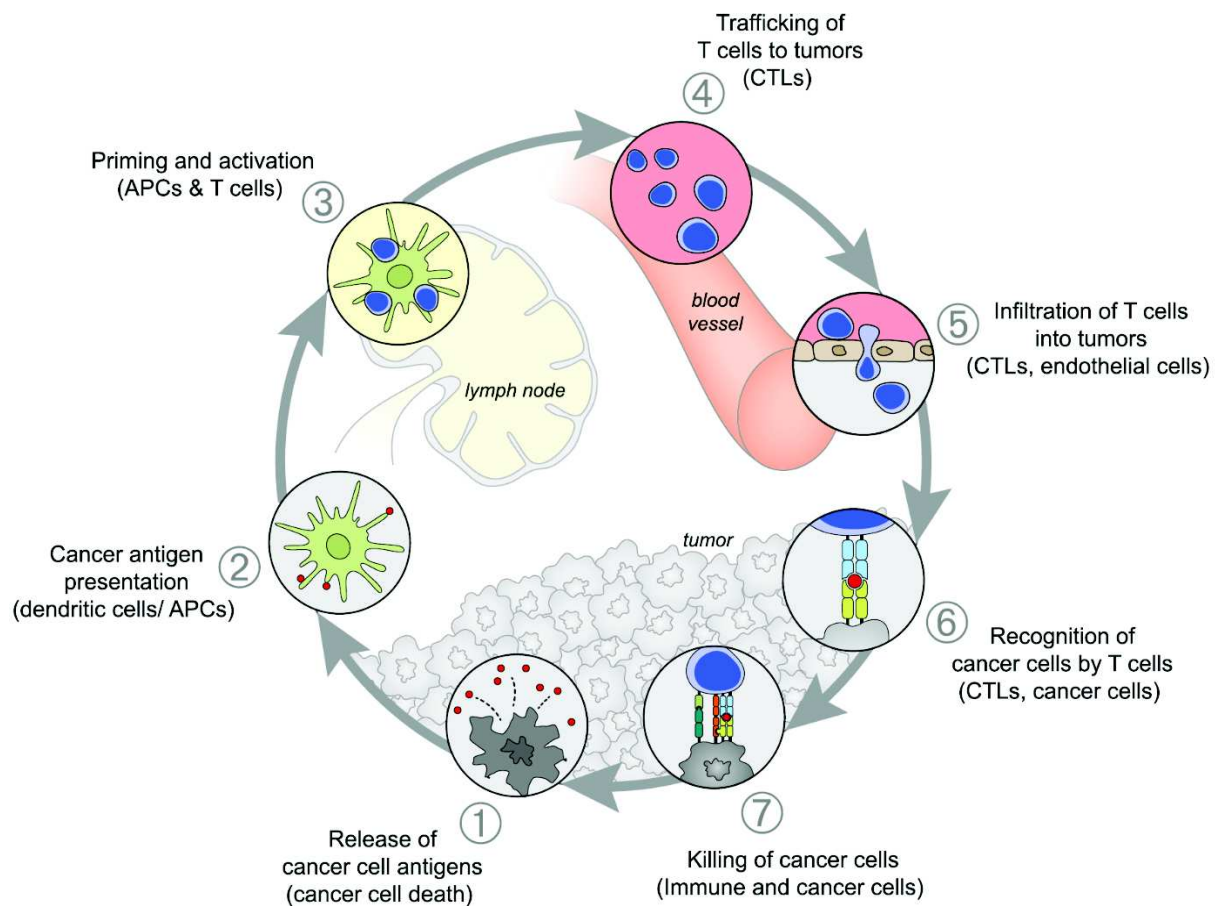


Figure 2 : Le cycle de l'immunité contre le cancer (19)

1 : Libération d'antigènes par les cellules tumorales (mort de cellules cancéreuses) ; 2 : Présentation des antigènes tumoraux (cellules dendritiques/cellules présentatrices d'antigènes (CPA)) ; 3 : Amorçage et activation (CPA et lymphocytes T) ; 4 : Migration des lymphocytes T vers la tumeur (lymphocytes T cytotoxiques (CTL)) ; 5 : Infiltration des lymphocytes T dans la tumeur (CTL, cellules endothéliales) ; 6 : Reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T (CTL, cellules tumorales) ; 7 : Destruction des cellules tumorales.

1.2.2 Inhibiteurs du Cytotoxique T- Lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)

Le CTLA-4 est un récepteur qui est situé sur la surface du lymphocyte T. Il se lie avec son ligand B7-1 ou B7-2 situé notamment sur les CPA. Son action est de diminuer l'activation du lymphocyte T. Il est en compétition avec le récepteur CD28 (Cluster de Différenciation 28) situé également à la surface du lymphocyte, qui a les mêmes ligands mais qui possède un rôle activateur du lymphocyte (20) (21).

C'est le premier récepteur contre lequel a été développé des anticorps. Une molécule anti-CTLA-4 a été étudiée dans le cancer du poumon : l'Ipilimumab.

1.2.2.1 Ipilimumab

Dans une étude de phase 2 qui avait inclus 204 patients, il était comparé 3 groupes égaux : Carboplatine – Paclitaxel dans le groupe contrôle, un groupe recevant Carboplatine – Paclitaxel – Ipilimumab pendant 4 cures puis Carboplatine – Paclitaxel – Placebo pendant 2 cures et un 3^{ème} groupe recevant 2 cures Carboplatine – Paclitaxel – Placebo puis de 4 cures de Carboplatine – Paclitaxel – Ipilimumab. Le critère de jugement principal était la survie sans progression liée à l'immunothérapie. L'étude retrouvait un Hazard Ratio (HR) à 0.72 significatif dans le 3^{ème} groupe en comparaison avec le groupe témoin (22).

Cependant, plus récemment, une étude de phase 3 comparant l'association Carboplatine – Paclitaxel – Ipilimumab contre Carboplatine – Paclitaxel – Placebo ayant inclus 749 patients avec un cancer bronchique épidermoïde, ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes que ce soit sur la médiane de survie globale ou la médiane de survie sans progression (23).

Enfin, l'étude CheckMate 227 a comparé dans un essai de phase 3 chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules métastatique ou en rechute exprimant PD-L1 sur au moins 1% des cellules avec un statut OMS de 0 ou 1, l'association Nivolumab et Ipilimumab contre Nivolumab seul et contre chimiothérapie (doublet à base de sels de platine). Les résultats montraient une médiane de survie à 17.1 mois dans le groupe Nivolumab – Ipilimumab contre 14.9 mois pour la chimiothérapie ($p=0.007$). La comparaison entre Nivolumab – Ipilimumab et Nivolumab en monothérapie était en revanche non contributive.

A noter que dans l'étude CheckMate 227 a été réalisé une partie complémentaire qui étudiait les patients dont la tumeur n'exprimait pas PD-L1. Les 3 groupes étaient cependant légèrement différents : 1 groupe Nivolumab – Ipilimumab, un deuxième groupe Nivolumab – chimiothérapie à base de sels de platine et le troisième groupe recevait une chimiothérapie à base de sels de platine seule. La comparaison du groupe double immunothérapie à celui de la chimiothérapie seule retrouvait une survie globale médiane de 17.2 mois [12.8 – 22.0] pour l'immunothérapie contre 12.2 mois [9.2 – 14.8] avec un HR à 0.62 [0.48 – 0.78] (significativité non communiquée). La comparaison du groupe Nivolumab – chimiothérapie contre chimiothérapie seule montrait une survie sans progression meilleure dans le groupe recevant le Nivolumab (HR : 0.73 [0.56 – 0.95], $p=0.007$), la différence de survie globale n'était en revanche pas significative (HR : 0.78 [0.60 – 1.02]) (24).

A l'heure actuelle, l'Ipilimumab n'a pas d'indication dans le traitement du cancer du poumon, mais les résultats de l'étude CheckMate 227 ouvriront peut-être une indication à une association de l'Ipilimumab avec le Nivolumab en première ligne du CBNPC métastatique.

1.2.3 Inhibiteurs du Programmed Death-1 (PD-1) et du Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)

PD-1 est un récepteur situé sur le lymphocyte T. Il a deux ligands, PD-L1 ou PD-L2, notamment exprimés par les CPA. La liaison du récepteur avec son ligand entraîne une inhibition de l'activation du lymphocyte T (25).

PD-L1 peut également être exprimé par les cellules tumorales, et jouer un rôle dans l'échappement immunitaire des tumeurs (26). L'intensité de l'expression de PD-L1 dans les tumeurs pulmonaires est d'ailleurs associée à une moins bonne survie (27).

Dans le cancer du poumon, les principaux anti-PD-1 sont le Nivolumab et le Pembrolizumab, et les principaux anti-PD-L1 le Durvalumab et l'Atezolizumab.

1.2.3.1 Nivolumab

L'étude Checkmate 017 comparait un traitement par Nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines à une chimiothérapie par Docetaxel 75mg/m² toutes les trois semaines, chez 272 patients avec carcinome épidermoïde bronchique localement avancé ou métastatique après une première ligne de chimiothérapie. Il y avait une différence significative en terme de survie globale entre les 2 groupes : 9.2 mois dans le groupe Nivolumab contre 6.0 mois (HR : 0.59, p<0.001) (28). L'étude Checkmate 057 était construite sur le même modèle que la précédente mais concernant les adénocarcinomes pulmonaires. 582 patients ont été inclus dans cette étude. La survie globale dans le groupe Nivolumab était de 12.2 mois contre 9.4 mois pour le groupe Docetaxel (HR : 0.73, p=0.002) (29).

À la suite de ces deux études, Nivolumab est indiqué dans le traitement de deuxième ligne du CBNPC métastatique.

1.2.3.2 Pembrolizumab

L'étude Keynote-010 est une étude de phase 2/3 multicentrique qui comparait entre 3 groupes la survie globale et la survie sans progression chez des patients avec un cancer pulmonaire non à petites cellules exprimant PD-L1 sur au moins 1% des cellules après une première ligne de chimiothérapie. Le premier groupe recevait Pembrolizumab 2mg/kg toutes les 3 semaines, le deuxième Pembrolizumab 10mg/kg toutes les 3 semaines, et le troisième du Docetaxel 75mg/m² toutes les 3 semaines. L'étude a porté sur 1034 patients. La survie globale était de 10.4 mois dans le groupe Pembrolizumab 2mg/kg, 12.7 mois dans le groupe Pembrolizumab 10mg/kg et de 8.5 mois dans le groupe Docetaxel. Comparé au groupe Docetaxel, les patients ayant reçu Pembrolizumab avaient une meilleure survie globale : HR : 0.71 (p = 0.0008) et 0.61 (p<0.0001) dans les groupes 2mg/kg et 10mg/kg, respectivement. Il n'y avait cependant pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression (30).

À la suite de cette étude, Pembrolizumab est indiqué dans le traitement de deuxième ligne du CBNPC métastatique avec expression de PD-L1 sur $\geq 1\%$ des cellules tumorales.

Keynote-024 est une étude de phase 3 ayant comparé un traitement de première ligne par Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines à une bi-chimiothérapie à base de sel de platine, chez des patients avec CBNPC exprimant PD-L1 sur $\geq 50\%$ des cellules tumorales. Trois-cent-cinq patients ont été inclus. La survie sans progression dans le groupe Pembrolizumab était de 10.3 mois contre 6.0 mois dans le groupe chimiothérapie (HR : 0.5, p<0.001) (31).

À la suite de cette étude, Pembrolizumab est indiqué dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique avec expression de PD-L1 sur $\geq 50\%$ des cellules tumorales.

Dans l'essai Keynote-042, les auteurs ont repris le schéma de l'étude Keynote-024 mais pour des patients dont la tumeur exprimait PD-L1 sur au moins 1% des cellules. Il était ensuite réalisé une stratification selon l'expression de PD-L1 : plus de 1%, plus de 20% et plus de 50%. Les résultats confirmaient ceux de l'étude Keynote-024 avec une meilleure survie globale chez les patients avec un PD-L1 supérieur à 50% et recevant du Pembrolizumab en

comparaison à ceux recevant de la chimiothérapie (HR : 0.69 [0.56 – 0.85], p = 0.0003). En revanche, il n'existait pas de différence significative dans la survie globale entre les deux groupes si la tumeur exprimait PD-L1 entre 1 et 50% (HR : 0.92 [0.77-1.11]) (32).

L'essai Keynote-189 s'est intéressé à la combinaison d'une chimiothérapie avec du Pembrolizumab. Les patients devaient avoir un cancer pulmonaire non à petites cellules non épidermoïde et non muté. L'expression de PD-L1 n'était pas un critère d'inclusion ou d'exclusion, mais la répartition des patients a été stratifiée selon le statut PD-L1 (<1% ou au moins 1%). Les patients étaient répartis en 2 groupes : un recevant Pembrolizumab – sels de platine – Alimta et l'autre recevant un placebo – sels de platine – Alimta. La survie globale dans le groupe bénéficiant du Pembrolizumab était meilleure que dans l'autre groupe (HR : 0.49 [0.38 – 0.64] p<0.001). En s'intéressant à l'expression de PD-L1, la survie globale des patients recevant du Pembrolizumab était augmentée même en cas d'expression négative, mais elle était d'autant meilleure que l'expression PD-L1 était forte. La survie sans progression était elle aussi meilleure dans le groupe Pembrolizumab (HR : 0.52 [0.43-0.64] p<0.001). En revanche, dans la stratification, seuls les patients avec une expression d'au moins 1% de PD-L1 avait une amélioration de leur survie sans progression avec l'adjonction du Pembrolizumab (33).

L'essai Keynote-407 avait pour sa part comparé l'ajout du Pembrolizumab à la chimiothérapie mais chez des patients avec un cancer épidermoïde. De la même façon que pour l'étude Keynote-189, les patients étaient répartis en 2 groupes : Placebo - Carboplatine – Paclitaxel ou Pembrolizumab – Carboplatine – Paclitaxel. La survie globale était meilleure dans le groupe Pembrolizumab (HR : 0.64 [0.49 – 0.85] p<0.001). De même, le groupe bénéficiant du Pembrolizumab avait une meilleure survie sans progression (HR : 0.56 [0.45-0.70] p<0.001) (34).

À la suite de ces études, Pembrolizumab est indiqué en association à une chimiothérapie à base de platine dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique. A l'heure actuelle cette indication n'est toutefois pas prise en charge financièrement par l'assurance maladie en France.

1.2.3.3 Durvalumab

Le Durvalumab est utilisé en traitement de consolidation après une radio-chimiothérapie concomitante à base de sels de platine dans le CBNPC de stade III non opérable, à la dose de 10mg/kg toutes les 2 semaines pendant 1 an.

Son efficacité dans cette indication a été démontrée par l'étude PACIFIC, comparant un traitement par Durvalumab à un placebo. Sept cent-neuf patients ont été randomisés, avec un ratio de 2 : 1. La médiane de survie sans progression était de 16.8 mois dans le groupe Durvalumab contre 5.6 mois dans le groupe placebo (HR : 0.52 ; p<0.001) (35).

Ultérieurement les données de survie globale ont confirmé le bénéfice du traitement par Durvalumab dans cette indication (HR : 0.68 [0.47 – 0.997] p=0.0025) (36). Une analyse post-hoc a cependant suggéré que ce bénéfice était restreint aux patients avec PD-L1≥1%. À la suite de cette étude, Durvalumab est indiqué dans le traitement de consolidation après radio-chimiothérapie à base platine du CBNPC stade III avec expression de PD-L1 sur ≥1% des cellules tumorales.

1.2.3.4 Atezolizumab

L'étude multicentrique de phase 3 OAK, a comparé un traitement par Atezolizumab 1200mg toutes les 3 semaines à une chimiothérapie par Docetaxel 75mg/m² toutes les 3 semaines, dans le CBNPC métastatique, après une première ligne de traitement. Chaque groupe comportait 425 patients. La survie globale médiane dans le groupe Atezolizumab était de 13.8 mois contre 9.6 mois dans le groupe chimiothérapie (HR : 0.73, p=0.0003) (37).

À la suite de cette étude, l'Atezolizumab est indiqué en deuxième ligne de traitements du cancer du poumon non à petites cellules qu'importe l'expression de PD-L1. Sa posologie est de 1200mg toutes les 3 semaines.

1.2.3.5 Avelumab

Avelumab a été testé dans l'essai de phase 3 JAVELIN Lung 200 qui comparait Avelumab en monothérapie à 10mg/kg contre le Docetaxel en monothérapie chez les patients avec CBNPC stade IIIb/IV, sans distinction de l'expression de PD-L1. L'essai a inclus 792 patients. Les résultats ne montraient pas de différence significative entre les 2 groupes sur la survie globale (HR : 0.90 ; p = 0.16). Une analyse en sous-groupe montrait que les patients avec une plus forte expression de PD-L1 avaient une meilleure survie : HR : 0.67 ; p = 0.0052 pour les patients avec PD-L1 > 50% et HR 0.59 ; p = 0.0022 si PD-L1 > 80% (38).

Il n'y a à ce jour pas d'indication à l'utilisation de l'Avelumab dans le cancer du poumon.

1.2.4 Effets indésirables des immunothérapies

Les principaux effets indésirables de l'immunothérapie sont d'ordre immuno-induits. Ils peuvent concerner l'ensemble des organes du corps, avec des atteintes plus ou moins sévères. Les atteintes cutanées sont les plus fréquentes : 35 à 50% des patients présenteraient un effet indésirable cutané, de grade 1 ou 2 dans la grande majorité des cas. De rares cas de pemphigoïde bulleuse ou de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapporté (39).

Les glandes endocrines sont également fréquemment touchées, en particulier la glande thyroïde. Dans une méta-analyse, le pourcentage de patients développant une hypothyroïdie était de 6.6%. Celle-ci était la plupart du temps asymptomatique (40).

Des atteintes pulmonaires à type de pneumopathie auto-immune sont également rapportées fréquemment et toucherait approximativement 3% des patients sous immunothérapie (41).

Les autres atteintes ayant une fréquence >1% sont les arthralgies, hépatites et colites. A des fréquences plus rares, on rencontre des néphrites interstitielles, des uvéites, des atteintes cardiaques (42).

1.3 Dénutrition protéino-énergétique

1.3.1 Définition

La dénutrition protéino-énergétique correspond à un déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme, les apports étant dans ce cas insuffisants. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires involontaires et ayant des conséquences fonctionnelles délétères.

La dénutrition se différencie de l'amaigrissement par le caractère délétère de la perte pondérale. L'amaigrissement peut être pour sa part volontaire ou non (43).

Il existe deux profils cliniques différents de la dénutrition. D'un côté, le marasme qui se caractérise par des patients très maigres avec des muscles atrophiés et une graisse sous-cutanée très fine. Cette première forme de la dénutrition est une adaptation de l'organisme à

une situation de famine. Afin de maintenir une concentration de protides, l'organisme va favoriser le catabolisme musculaire afin de compenser les carences d'apport et maintenir la synthèse de protéines, dont l'albumine, permettant de maintenir une protidémie à une valeur normale.

De l'autre côté, le Kwashiorkor où le patient présente des œdèmes diffus. Cette seconde forme est associée à une hypoalbuminémie. L'organisme ne parvenant pas à maintenir une synthèse protéique suffisante, la protidémie diminue. Cette baisse de la concentration en protéines, va entraîner une diminution de la pression oncotique et se traduire par l'apparition d'œdèmes (44) (45).

Selon les critères diagnostiques retenus, la dénutrition serait fréquente et concernerait entre 20 à 50% des patients hospitalisés toutes pathologies confondues. Cependant la dénutrition est souvent sous-diagnostiquée dans les services d'hospitalisation (46) (47).

La prévalence de la dénutrition augmente avec l'âge, l'isolement social et le nombre de médicaments (48).

Le diagnostic repose sur un ensemble d'éléments basés sur l'interrogatoire, l'examen clinique et des examens biologiques dont aucun élément pris isolément n'est spécifique de la dénutrition.

En France, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en septembre 2003 puis la Haute Autorité de Santé (HAS) en Avril 2007 ont proposé des critères pour retenir le diagnostic de dénutrition :

L'ANAES proposait d'évoquer le diagnostic sur des données anthropométriques (perte de poids et IMC) et biochimiques (dosages de l'albuminémie et la pré-albuminémie) et sur l'index *Mini Nutritional Assessment* (MNA) (Tableaux III et IV). L'ANAES distinguait la définition entre les patients âgés de moins de 70 ans et ceux de 70 ans et plus âgés. De plus une définition de la dénutrition sévère était proposée (43).

Tableau III : Critères diagnostiques de dénutrition d'après l'ANAES (43)

	Âge < 70 ans	Âge ≥ 70 ans
Mesures anthropométriques recommandées pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital	- Perte de poids ≥ 10 % - Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois - IMC ≤ 17 kg/m ²	- Perte de poids ≥ 10 % - Perte de poids ≥ 10 % en 6 mois - Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois - IMC ≤ 20 kg/m ²
Mesures biochimiques lorsque le dosage est réalisé	- Albuminémie* < 30 g/l - Préalbuminémie* < 110 mg/l	- Albuminémie* < 30 g/l** - Préalbuminémie* < 110 mg/l
Calcul d'index recommandé pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital	-	MNA-SF® ≤ 11

* En l'absence de syndrome inflammatoire défini par l'élévation concomitante de 2 des 3 paramètres suivants : VS > âge/2 chez l'homme ou VS > (âge + 10)/2 chez la femme ; CRP > 15mg/l ; haptoglobine > 2,5 g/l ; ** en l'absence d'accord professionnel sur un seuil précis et selon l'avis des experts en gériatrie du groupe de cotation, le seuil proposé chez l'adulte < 70 ans peut être retenu chez l'adulte ≥ 70 ans.

Tableau IV : Critères diagnostiques de dénutrition sévère pour l'ANAES (43)

	Âge < 70 ans	Âge ≥ 70 ans
Mesures anthropométriques recommandées pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital	- Perte de poids ≥ 10 % - Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois - IMC ≤ 17 kg/m ²	- Perte de poids ≥ 10 % - Perte de poids ≥ 10 % en 6 mois - Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois - IMC ≤ 20 kg/m ²
Mesures biochimiques lorsque le dosage est réalisé	- Albuminémie* < 30 g/l - Préalbunémie* < 110 mg/l	- Albuminémie* < 30 g/l** - Préalbunémie* < 110 mg/l
Calcul d'index recommandé pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital	-	MNA-SF® ≤ 11

* En l'absence de syndrome inflammatoire défini par l'élévation concomitante de 2 des 3 paramètres suivants : VS > âge/2 chez l'homme ou VS > (âge + 10)/2 chez la femme ; CRP > 15mg/l ; haptoglobine > 2,5 g/l ; ** en l'absence d'accord professionnel sur un seuil précis et selon l'avis des experts en gériatrie du groupe de cotation, le seuil proposé chez l'adulte < 70 ans peut être retenu chez l'adulte ≥ 70 ans.

En 2007, la HAS proposait de retenir le diagnostic de dénutrition chez les patients de plus de 70 ans s'il existe la présence d'au moins un des critères suivants :

- Perte de poids supérieure ou égale à 5% en 1 mois ou supérieure ou égale à 10% en 6 mois
- Indice de masse corporelle (IMC) inférieure à 21
- Albuminémie < 35g/L
- Mini Nutritional Assessment (MNA) inférieure à 17

Le diagnostic de dénutrition sévère est retenu en cas de présence d'au moins un des critères suivants :

- Perte de poids supérieure ou égale à 10% en 1 mois ou supérieure ou égale à 15% en 6 mois
- IMC inférieure à 18
- Albuminémie inférieure à 30g/L (49)

La définition de la dénutrition n'est pas consensuelle et évolue avec le développement d'études réalisées notamment dans la population des patients âgés.

Certains critères morphométriques ont été développés, qui permettent d'affiner la définition de la dénutrition, la rendant moins dépendante des marqueurs biologiques systémiques, qui souffrent d'une faible spécificité. Ainsi en 2012, l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) proposait une définition intégrant :

- Perte de poids
- Apport énergétique insuffisant
- Perte de masse musculaire
- Perte de graisse sous-cutanée
- Accumulation localisée ou généralisée de fluide masquant la perte de poids
- Diminution du statut fonctionnelle mesuré par la force de préhension

Les seuils retenus pour ces critères diffèrent selon le contexte clinique (contexte de pathologie aiguë, de pathologie chronique ou de circonstances environnementales et sociales).

Le diagnostic de dénutrition est retenu si le patient présente au moins 2 des critères ci-dessus (50).

Plus récemment, l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) a publié en 2015 des propositions de critères diagnostiques de la dénutrition. La procédure diagnostique doit se dérouler en 2 étapes. La première étape consiste à dépister les patients à risque de dénutrition. Ce dépistage doit être appliqué à tous les patients admis en hospitalisation, que ce soit pour une pathologie aiguë ou chronique. Il s'effectue à l'aide d'un score d'évaluation de l'état nutritionnel (le MNA par exemple). L'ESPEN ne recommande cependant pas un score en particulier du moment que celui-ci a été validé dans cette indication.

Après avoir dépisté les patients à risque de dénutrition, la deuxième étape doit permettre de poser le diagnostic de dénutrition. Le diagnostic est retenu si le patient remplit l'une des deux conditions suivantes :

1/ $IMC < 18.5\text{kg/m}^2$

OU

2/ Perte de poids involontaire supérieure à 10% sans notion de durée ou perte de plus de 5% dans les 3 derniers mois.

Associée à l'un des deux critères suivants :

- $IMC < 20\text{kg/m}^2$ chez les patients de moins de 70 ans ou $< 22\text{kg/m}^2$ chez les patients de 70 ans et plus.

- Index de masse maigre $< 15\text{kg/m}^2$ chez la femme ou $< 17\text{kg/m}^2$ chez l'homme

(51)

1.3.2 Rationnel des critères choisis pour la définition

1.3.2.1 Index de Masse Corporelle

L'index de masse corporelle (IMC), ou index de Quételet, a été proposé pour la première fois par Adolphe Quételet en 1835. L'IMC se calcule par la formule suivante : $IMC (\text{en kg/m}^2) = \text{poids (en kg)} / \text{taille (en m)}^2$ (52).

Il est actuellement recommandé par l'OMS pour évaluer l'état nutritionnel des patients du fait de son utilisation facile. Les différents seuils de maigreur et d'obésité sont présentés dans le tableau V. Le seuil de 18.5kg/m^2 a été déterminé à 2 dérivations standards sous la moyenne, tandis que les seuils de 17kg/m^2 et 16kg/m^2 ont été retenus en fonction du surrisque de pathologie (53).

L'IMC ne peut cependant pas être utilisé seul pour définir l'état de dénutrition. D'une part, la dénutrition chez les patients obèses est sous-évaluée. En effet, les patients souffrants d'obésité, peuvent conserver un IMC supérieur à 18.5kg/m^2 malgré une perte de poids dépassant 10%. D'autre part, le morphotype des populations à travers le monde, la proportion de masse grasse et certains états physiologiques (grossesse, personnes âgées, ...) ne sont pas pris en compte par cet indice (53) (51).

Tableau V : Interprétation de l'index de masse corporelle (IMC)

IMC (kg/m ²)	
> ou = 40	Obésité grade 3 (morbide)
35 – 39.99	Obésité grade 2 (sévère)
30 – 34.99	Obésité grade 1 (modérée)
25 – 29.99	Surpoids
18.5 - 25	Poids idéal
17 - 18.49	Maigre grade 1 (légère)
16 - 16.99	Maigre grade 2 (modérée)
< 16	Maigre grade 3 (sévère)

1.3.2.2 Perte de poids

Elle se mesure par la différence entre le poids de forme (parfois estimé) et le poids observé.

La perte de poids est connue depuis longtemps comme un facteur pronostique majeur en médecine. Studley avait déjà rapporté en 1936 que les patients ayant perdu plus de 20% de leur poids avant la prise en charge chirurgicale d'un ulcère de l'estomac avaient une mortalité bien plus importante (54).

En 1980, Dewys *et al.* publiaient une étude sur 3047 patients atteints de cancer, montrant que plus les patients perdaient du poids avant de recevoir une chimiothérapie, moins leur survie et le taux de réponse étaient élevés, notamment si la perte de poids était supérieure à 10%. De plus, il existait une relation entre la perte de poids et une dégradation de l'état général, mesuré par le statut de performance (55).

Rosenbaum *et al.* publiaient en 2000 une étude rapportant les variations de poids avec le temps chez des sujets sains. Ces variations étaient inférieures à 5% à 3 mois, inférieures à 10% à 6 mois et inférieures à 11% à 5 ans. A 5 ans, l'intervalle de confiance de la variation de poids était inférieur à 11% (56).

Il faut cependant garder à l'esprit que l'estimation du poids de forme par rappel du patient ou par équations est souvent erronée. L'estimation de la perte de poids s'en trouve alors inexacte. Ainsi dans l'étude de Morgan *et al.*, 24/100 patients estimaient avoir subi une perte de poids de plus de 10 kg, mais seuls 18/24 avaient réellement perdu plus de 10kg. Par ailleurs 9/100 patients qui avaient réellement eu une perte de poids ≥ 10 kg ne le rapportaient pas selon leur estimation (57).

1.3.2.3 Albuminémie

L'albumine est la protéine plasmatique la plus abondante. Elle est constituée de 585 acides aminés et pèse environ 65 kilo Daltons. Sa biosynthèse est réalisée par les hépatocytes. Sa demi-vie est d'environ 21 jours. Sa concentration habituelle dans le sang est de 35g/L à 50g/L. L'albumine possède de multiples fonctions dont le maintien de la pression osmotique au niveau vasculaire, le transport de protéines hydrophobes, l'effet tampon du pH, ... (58).

L'hypoalbuminémie est considérée comme un marqueur de dénutrition (49). Cependant, ce critère souffre plusieurs limitations.

Tout d'abord, comme il a été décrit précédemment, on distingue deux profils cliniques de dénutrition : le marasme d'une part et le Kwashiorkor de l'autre. Alors que le second profil se caractérise cliniquement par des œdèmes importants et une hypoalbuminémie, le premier se caractérise par une perte sévère de masse grasse et maigre par catabolisme afin de maintenir une homéostasie en réponse à une privation calorique. Il en résulte un maintien prolongé de l'albuminémie à un taux normal bien que la dénutrition soit marquée (44).

Une étude sur des patientes atteintes d'anorexie mentale réalisée par Rigaud *et al.*, regroupant 443 patientes avec un IMC entre 17 et 11, permet d'illustrer le cas de la dénutrition marasmique. Une hypoalbuminémie n'était présente que dans 6% des cas, une hypo-pré-albuminémie dans 8% dans ce groupe de patientes (59).

Un autre exemple qu'une diminution des apports nutritionnels n'entraîne pas nécessairement une hypoalbuminémie est l'expérience réalisée par l'université du Minnesota sur 32 sujets soumis à une restriction alimentaire pendant 6 mois. Alors que la perte de poids était de plus 25%, la variation de l'albumine était de 3g/L (43g/L à 40g/L) (60).

Secondairement, des études ont montré qu'une cause importante de l'hypoalbuminémie était lié à la perméabilité capillaire qui varie selon le contexte pathologique (61). Cette perméabilité capillaire est notamment médiée via des cytokines, comme l'interleukine-2, intervenant dans les processus inflammatoires. L'hypoalbuminémie est donc également un marqueur de l'état inflammatoire, avec ou sans dénutrition associée (62).

L'hypoalbuminémie ne semble finalement pas être un marqueur fiable de la dénutrition. D'ailleurs le panel d'experts réuni par l'ESPEN afin de définir des critères diagnostiques de la dénutrition a rejeté quasi-unanimement l'utilisation de l'hypoalbuminémie (51).

En revanche, l'albuminémie s'avère être un bon marqueur de morbi-mortalité. Dans une méta-analyse de 90 études regroupant 291433 patients, il ressortait que chaque perte de 10g/L d'albumine entraînait une augmentation du risque de mortalité de 137% et la morbidité de 89%. Cette association était par ailleurs indépendante de l'inflammation et du statut nutritionnel (63).

1.3.2.4 Pré-albuminémie

La transthyrétine, ou pré-albumine, a été isolée pour la première fois en 1942 (64). Il s'agit d'une protéine homo-tétramérique d'environ 55kiloDaltons et de 4 fois 127 acides aminés (65).

Elle est synthétisée principalement dans le foie et les plexus choroïdes (66) (67), et sa demi-vie est de 2 à 3 jours (68).

Sa concentration plasmatique normale est de 0.2 à 0.4g/L (69).

Ses principales fonctions sont le transport de la tetra-iodo-thyroxine (T4), la tri-iodo-thyroxine (T3) ; le transport du rétinol, ainsi qu'une activité protéolytique (70).

La première étude s'intéressant à la pré-albumine comme un marqueur de dénutrition date de 1972. Dans cette étude, il était montré que des enfants souffrant de Kwashiorkor avaient une pré-albuminémie abaissée, qui se corrigeait lors de la renutrition (71).

Cependant, de la même façon que l'albumine, la concentration plasmatique de la pré-albumine est influencée par des cytokines de l'inflammation. Dans une étude réalisée chez des patients souffrant d'un cancer, l'injection quotidienne d'interleukine-6 entraînait la diminution de la transthyrétine en 2 à 4 jours (72).

La corrélation de la pré-albumine avec l'inflammation en fait un marqueur peu fiable dans des situations de stress aigus.

En revanche, et comme pour l'albuminémie, une diminution de la pré-albuminémie est un indicateur de mauvais pronostic. Dans une étude espagnole ayant inclus 605 patients admis dans les services autres que soins intensifs et ayant reçu une nutrition parentérale exclusive, les patients avec une pré-albuminémie inférieure à 0.12g/L avaient un risque de décès 1.94 fois plus élevé que les patients avec une concentration supérieure à 0.12g/L ($p < 0.001$) (73).

1.3.2.5 Mini Nutritional Assessment (MNA)

Le MNA est un score standardisé, développé au début des années 1990 afin d'évaluer rapidement l'état nutritionnel des personnes âgées de plus de 60 ans. Il utilise dans sa forme complète 18 items portant sur des mesures anthropométriques, des éléments d'évaluation générale, une évaluation des apports alimentaires et une évaluation subjective (Figure 3).

Les patients ayant un score de 24 points ou plus sont considérés comme en bon état nutritionnel. Les patients avec un score entre 17 et 23.5 sont à risque de dénutrition et ceux avec un score inférieur à 17 en mauvais état nutritionnel.

Les études de validation du MNA chez les personnes âgées en milieu hospitalier ont permis de montrer que ce score donnait des résultats identiques à une évaluation clinique exhaustive dans 88% des cas. L'évaluation clinique recueillait l'examen clinique, l'évaluation de l'autonomie par le score Activities of Daily Living, la force de préhension et des marqueurs biochimiques (albumine, protéine C réactive (CRP), pré-albumine, orosomucoïde). Dans une étude rétrospective sur une cohorte américaine de personnes âgées de plus de 60 ans en milieu non institutionnalisé, le MNA permettait de classer 70 à 75% des patients âgés en dénutris ou en bon état nutritionnel sans avoir recours à des examens supplémentaires (74).

Afin de faciliter l'utilisation du MNA, une forme simplifiée a été développée nommée Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF) afin d'avoir un outil de dépistage rapide de l'état nutritionnel du patient. La forme simplifiée utilise seulement 6 des 18 critères (figure 4). Un score de 12 ou plus est en faveur d'un bon état nutritionnel, tandis qu'un score de 11 ou moins est plutôt le signe d'un risque de dénutrition et nécessite de compléter le MNA-SF par un MNA complet.

Il y a une très forte corrélation entre le MNA-SF et le MNA (indice de Pearson à 0.945 ; $p < 0.0001$) et le MNA-SF possède une très bonne aire sous la courbe à 0.961 en comparaison au MNA (75).

Mini Nutritional Assessment

MNA®

Nom : _____ Prénom : _____

Sexe : _____ Age : _____ Poids, kg : _____ Taille, cm : _____ Date : _____

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

Dépistage

A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?
 0 = baisse sévère des prises alimentaires
 1 = légère baisse des prises alimentaires
 2 = pas de baisse des prises alimentaires

B Perte récente de poids (<3 mois)
 0 = perte de poids > 3 kg
 1 = ne sait pas
 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
 3 = pas de perte de poids

C Motricité
 0 = au lit ou au fauteuil
 1 = autonome à l'intérieur
 2 = sort du domicile

D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois?
 0 = oui 2 = non

E Problèmes neuropsychologiques
 0 = démence ou dépression sévère
 1 = démence légère
 2 = pas de problème psychologique

F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)²
 0 = IMC < 19
 1 = 19 ≤ IMC < 21
 2 = 21 ≤ IMC < 23
 3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage (sous-total max. 14 points)

12-14 points: état nutritionnel normal
 8-11 points: à risque de dénutrition
 0-7 points: dénutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?
 1 = oui 0 = non

H Prend plus de 3 médicaments par jour ?
 0 = oui 1 = non

I Escarres ou plaies cutanées ?
 0 = oui 1 = non

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?
 0 = 1 repas
 1 = 2 repas
 2 = 3 repas

K Consomme-t-il ?

- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui non
- Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui non
- Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille oui non

0,0 = si 0 ou 1 oui
 0,5 = si 2 oui
 1,0 = si 3 oui

L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ?
 0 = non 1 = oui

M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...)
 0,0 = moins de 3 verres
 0,5 = de 3 à 5 verres
 1,0 = plus de 5 verres

N Manière de se nourrir
 0 = nécessite une assistance
 1 = se nourrit seul avec difficulté
 2 = se nourrit seul sans difficulté

O Le patient se considère-t-il bien nourri ?
 0 = se considère comme dénutri
 1 = n'est pas certain de son état nutritionnel
 2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?
 0,0 = moins bonne
 0,5 = ne sait pas
 1,0 = aussi bonne
 2,0 = meilleure

Q Circonférence brachiale (CB en cm)
 0,0 = CB < 21
 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22
 1,0 = CB > 22

R Circonférence du mollet (CM en cm)
 0 = CM < 31
 1 = CM ≥ 31

Évaluation globale (max. 16 points)

Score de dépistage

Score total (max. 30 points)

Appréciation de l'état nutritionnel

de 24 à 30 points état nutritionnel normal
 de 17 à 23,5 points risque de malnutrition
 moins de 17 points mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006; 10:456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Fom Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001;56A: M398-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
 Pour plus d'informations : www.mna-elderly.com

Figure 3 : score Mini Nutritional Assessment sur 30 points

Mini Nutritional Assessment

MNA[®]

Nom:		Prénom:		
Sexe:	Age:	Poids, kg:	Taille, cm:	Date:

Répondez au questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points pour obtenir le score de dépistage.

Dépistage

A Le patient a-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?
0 = baisse sévère des prises alimentaires
1 = légère baisse des prises alimentaires
2 = pas de baisse des prises alimentaires

B Perte récente de poids (<3 mois)
0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids

C Motricité
0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile

D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?
0 = oui 2 = non

E Problèmes neuropsychologiques
0 = démence ou dépression sévère
1 = démence légère
2 = pas de problème psychologique

F1 Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

SI L'IMC N'EST PAS DISPONIBLE, REMPLACER LA QUESTION F1 PAR LA QUESTION F2.
MERCİ DE NE PAS RÉPONDRE À LA QUESTION F2 SI LA QUESTION F1 A ÉTÉ COMPLÉTÉE.

F2 Circonférence du mollet (CM) en cm
0 = CM < 31
3 = CM ≥ 31

Score de dépistage
(max. 14 points)

12-14 points: état nutritionnel normal
8-11 points: risque de malnutrition
0-7 points: malnutrition avérée

[Sauvegarder](#)
[Imprimer](#)
[Réinitialiser](#)

Figure 4 : Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF)

Le score MNA est également un indicateur de la mortalité et du devenir des patients hospitalisés. Dans une étude de 1145 patients hospitalisés en service de gériatrie, un score MNA inférieur à 17 était associé à une mortalité plus élevée en comparaison avec des patients

avec un score ≥ 24 (11.3% de décès contre 3.7%, $p < 0.01$). La durée de séjour était également allongée chez les patients avec un score inférieur à 17 (52.8 contre 40.7 jours pour les patients avec un score ≥ 24 , $p < 0.001$) (76).

1.3.2.6 masse maigre

La masse maigre est définie comme l'ensemble des éléments du corps humain qui n'est pas de la graisse. Celle-ci est la somme de l'eau, des protéines, des minéraux et des sucres dans le corps (53). La masse maigre varie selon l'âge et le sexe, elle représente 55 à 85% du poids du corps (77) (78).

Afin de permettre une comparaison entre les individus, il a été proposé d'indexer la masse maigre sur la taille au carré de la même façon que l'IMC. Les valeurs normales de la masse maigre indexée ont ensuite été calculées à partir des valeurs normales de l'IMC. Les valeurs normales retenues sont une masse maigre indexée entre 16.7kg/m² et 19.8kg/m² chez l'homme et des valeurs entre 14.6kg/m² et 16.7kg/m² chez la femme (78).

L'estimation de la masse maigre était initialement réalisée à partir de mesures anthropométriques, dont la plus utilisée est l'équation de Durnin et Wormersley :

$$\text{Pourcentage de masse grasse} = ((4.95/\text{densité}) - 4.50) \times 100$$

Où la densité est obtenue par la formule suivante :

$$\text{Densité} = C - [M \times (\text{Log } S)]$$

C et M sont des constantes qui varient selon l'âge et le sexe. S est la somme des plis cutanés au niveau du biceps, du triceps, du sous-scapulaire et du supra-iliaque (79).

Les équations sur mesures anthropométriques seules ont tendance à être remplacées par l'utilisation de l'impédancemétrie. L'impédancemétrie utilise les résistances d'un corps à un courant électrique afin de déterminer sa composition. Dans le corps humain, la résistance résulte de la réactance d'une part dû aux membranes cellulaires et de la résistance des fluides corporels. A basses fréquences, le courant ne traverse pas les membranes cellulaires et la mesure recueillie correspond donc uniquement à la résistance des fluides extracellulaires. A l'inverse, à hautes fréquences, le courant traverse les membranes cellulaires et on mesure donc la résistance totale du corps. Il existe plusieurs méthodes d'impédancemétrie selon le nombre de fréquences électriques, le nombre d'électrodes utilisées pour recueillir le signal et l'utilisation de différentes équations pour calculer les composants du corps (80).

Plus récemment, l'évaluation de la composition du corps à l'aide d'imagerie magnétique ou scanographique prend de plus en plus de place, au point de devenir une technique de référence pour évaluer la masse musculaire (81). Ces techniques sont basées sur l'analyse des différences d'atténuation des rayons X par les tissus dans le cas du scanner ou les différences de propriétés magnétiques pour l'IRM. Elles ont l'avantage d'avoir une bonne précision et une très bonne reproductibilité inter et intra-examineur, mais leur utilisation est limitée par la disponibilité des appareils (surtout pour l'IRM) et des logiciels (82).

Pour conclure, la dénutrition est un état pathologique de carence calorique et protéique. Sa présence chez un patient est un marqueur pronostique important de la pathologie. Au fil des années, plusieurs propositions se sont succédées afin de diagnostiquer la dénutrition. Cependant, aucune des propositions ne fait consensus. Le manque de spécificité et de sensibilité de chaque marqueur pris indépendamment ou de façon combinée ainsi que la présence de facteurs confondants, tel que l'inflammation, sont un obstacle à l'obtention de critères acceptés de tous.

1.4 Dénutrition et cancer

1.4.1 Epidémiologie

La dénutrition est fréquente chez les patients atteints de cancer. Sa prévalence est variable selon le primitif. En 1980, Dewys et al. observaient un état de dénutrition, défini ici uniquement sur la perte de poids, chez 35% des patients avec cancer du poumon (55). En France, Hébuterne et al. ont étudié en 2014 la prévalence de la dénutrition chez les patients suivis pour un cancer. Le diagnostic de dénutrition était retenu selon l'IMC et la perte de poids. La prévalence était de 14% à 67% selon le type de cancer, 45% pour les patients avec cancer pulmonaire (83).

1.4.2 Effets de la dénutrition sur l'immunité

La dénutrition possède un effet sur le système immunitaire. Il a été montré chez les souris soumise à un régime pauvre en protéines, que celles-ci étaient plus sensibles aux infections que les souris avec un régime adapté. Lorsqu'elles étaient exposées à la grippe, les souris dénutries développaient des gripes plus graves. Il avait également été remarqué que ces souris avaient une population lymphocytaire spécifique à l'antigène viral de la grippe diminuée en comparaison avec les souris témoins (84).

Dans une autre étude portant sur des enfants dénutris, il était constaté que ceux dénutris avec une infection avait une diminution de leur lymphocyte B en comparaison avec des enfants non dénutris avec une infection (85).

En parallèle de cette modification des populations lymphocytaires, on a pu observer une modification de la production des cytokines par les lymphocytes. Chez des enfants dénutris, la production d'interleukines (IL) pro-inflammatoires telles que IL-2, IL-12, IL-18, IL-21 et d'interféron-gamma était diminuée alors que la production d'IL-4 et IL-10, des cytokines anti-inflammatoires, était augmentée. Ces résultats laissent supposer que la dénutrition est un facteur diminuant la réponse inflammatoire (86) (87). Les études menées chez des souris souffrant de maladies auto-immunes semblent aller dans ce sens. Dans ces études, la restriction calorique montrait une diminution des phénomènes auto-immuns et de la progression de la maladie auto-immune (88) (89).

Un autre point constaté est la diminution de la concentration de leptine dans les périodes de jeûne et de famine (90). La leptine est une protéine de la famille des adipokines. Parmi ses fonctions, elle joue un rôle dans le contrôle des axes hypothalamo-hypophysaires, notamment de l'axe corticotrope. Une chute de la concentration de la leptine entraîne une augmentation de la concentration des corticostéroïdes dans le sang. Dans une étude sur modèle animal, la concentration de leptine passait de 3.87 +/- 0.35 ng/mL chez des souris correctement alimentées à 1.5 +/- 0.1 ng/mL chez des souris soumis à un jeûne. Parallèlement, la concentration sanguine de corticoïdes chez les souris bien alimentées était de

162 +/- 24.8 ng/mL contre 340 +/- 24.4 ng/mL chez les souris soumis au jeûne ($p < 0.05$). La concentration de corticoïdes diminuait de façon significative chez ces mêmes souris à jeun mais pour lesquels on effectuait un traitement par supplémentation en leptine (238 +/- 27.1 ng/mL vs 340 +/- 24.4 ng/mL ; $p < 0.05$) (91).

1.4.3 Dénutrition et chimiothérapie

Dans son étude publiée en 1980 sur l'effet de la perte de poids avant chimiothérapie chez 3047 patients souffrant de cancer, W. Dewys montrait que la survie globale des patients était plus faible chez les patients ayant perdu du poids. Cette différence de survie était significative dans quasiment l'ensemble des cancers. De plus, il mettait en évidence chez les patients avec un cancer pulmonaire non à petites cellules que plus la perte de poids était importante, moins la survie était bonne : 17 semaines pour les patients ayant perdu moins de 5% de leur poids, 13 semaines pour ceux ayant perdu entre 5 et 10% de leur poids et 11 semaines lorsque la perte était supérieure à 10% ($p < 0.01$) (55).

Plus récemment, Martin *et al.* ont réalisé une étude utilisant un critère composé basé sur la perte de poids et l'IMC afin d'évaluer leur pronostic. Leur étude avait inclus 8160. Ils avaient constaté que les patients avec un IMC supérieur ou égal à 25kg/m² et sans perte de poids avaient une survie bien meilleure (20.9 mois) que les patients ayant l'IMC le plus bas et la perte de poids la plus importante (4.3 mois) ($p < 0.001$) (92).

La perte de masse musculaire ou sarcopénie, a également montré une valeur pronostique péjorative. Dans une méta-analyse de 38 études regroupant 7843 patients suivis pour un cancer, dont la masse musculaire a été évaluée par méthode scanographique, la survie globale était moins bonne chez les patients avec une masse musculaire diminuée (HR : 1.44 [1.32 – 1.56] $p < 0.001$). A noter que la survie sans progression n'était en revanche pas significative (HR : 1.54 [0.90 – 2.64] $p = 0.117$) (93).

La dénutrition est également liée à une moins bonne tolérance de la chimiothérapie. Dans une étude multicentrique prospective portant sur 114 patients suivis pour un cancer colorectal métastatique, les patients sévèrement dénutris selon le Nutritional risk index ($= 1.519 \times$ albuminémie + $0.417 \times$ (poids actuel / poids de forme) $\times 100$) présentaient plus fréquemment des effets indésirables à la chimiothérapie que les patients non dénutris ou modérément dénutris (86.4% contre 57.6%, $p = 0.01$). L'étude retrouvait par ailleurs que les patients avec une dénutrition sévère avaient une moins bonne survie globale que les autres patients (14 mois contre 36 mois, $p = 0.02$) (94).

Enfin dans une étude rétrospective portant sur des patients suivis pour un cancer pulmonaire (à petites cellules, non à petites cellules ou un mésothéliome), il a été constaté que la dénutrition était associée à une moins bonne réponse symptomatique (définie comme une amélioration pendant au moins 3 semaines d'un symptôme selon une grille standardisée) pour les cancers non à petites cellules (44% vs 60%, $p = 0.004$). Les patients suivis pour un cancer non à petites cellules avec une perte de poids ne parvenaient souvent pas à réaliser 3 cycles de chimiothérapie contrairement à ceux n'ayant pas perdu de poids (64% vs 78%, $p = 0.003$). La survie globale des patients avec perte de poids était également moins bonne (RR = 1.33, $p = 0.009$) ainsi que la survie sans progression (4 mois vs 6 mois, $p = 0.01$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative sur le taux de réponse objective (34% vs 37%, $p = 0.5$) (95).

1.4.4 Dénutrition et radiothérapie

L'effet de la dénutrition sur la radiothérapie a été surtout étudié chez les patients pris en charge pour un cancer ORL.

Dans une étude rétrospective de 105 patients suivis au CHU de Rouen pour un cancer de l'œsophage localement avancé traité par radio-chimiothérapie, F Di Fiore *et al.* s'étaient intéressés paramètres nutritionnels avant traitement. En analyse univariée, l'albuminémie supérieure à 35g/L ($p < 0.0001$), l'IMC supérieur à 18kg/m² ($p = 0.0028$) et une perte de poids inférieure à 10% ($p = 0.01$) étaient fortement corrélés à une réponse complète à la radio-chimiothérapie. Cependant, seule l'albuminémie supérieure à 35g/L ressortait comme seul facteur prédictif indépendant de réponse à la radio-chimiothérapie (HR : 5.26 [1.50-18.41], $p = 0.0009$). Concernant les facteurs prédictifs de survie, l'IMC supérieur à 18kg/m² était le seul paramètre nutritionnel significativement associé à une meilleure survie en analyse multivariée ($p < 0.003$) (96).

1.4.5 Dénutrition et thérapie ciblée

Chez les patients traités par thérapie ciblée, la dénutrition ne semble pas avoir d'effet sur la réponse mais a tendance à majorer la fréquence des toxicités.

Dans une première étude rétrospective portant sur 75 patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules avec une mutation de l'*Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* et traité par Erlotinib ou Gefitinib en première ligne, 26 patients présentaient une perte de poids supérieure à 5% dans les 3 derniers mois. Le taux de réponse entre le groupe ayant perdu du poids et le second groupe était similaire ($p = 0.533$). La perte de poids était en revanche associée avec une survie sans progression moins longue (7.6 mois contre 12.4 mois, HR : 0.356 [0.212 – 0.596], $p < 0.001$) et une survie globale médiane moins bonne (20.7 mois contre 28.5 mois, HR : 0.408 [0.215-0.776], $p = 0.006$) (97).

Dans une seconde étude rétrospective de 33 patients mutés *EGFR* étudiant la réponse au Gefitinib selon la présence d'une sarcopénie, il n'était pas non plus retrouvé de différence sur le taux de réponse 77% chez les patients ne souffrant pas de sarcopénie contre 60% ($p = 0.52$). Bien que non significatif, il semblait que les patients avec une sarcopénie avaient plus souvent des effets indésirables de grade 3 ou 4 (10% contre 2%) (98).

Enfin une troisième étude japonaise de phase IV s'intéressait à l'utilisation du Crizotinib chez des patients suivis pour un cancer non à petites cellules avec translocation de *Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)*. 2028 patients ont été inclus dans cette étude. Bien que non considérés comme des critères diagnostiques, il était constaté que les patients avec un poids inférieur à 40kg et les patients avec une surface corporelle inférieure à 1.2m² arrêtaient plus fréquemment le traitement du fait d'effets indésirables. En analyse multivariée, la surface corporelle faible était un facteur pronostique d'arrêt du traitement ($p < 0.001$) (99).

1.4.6 Dénutrition et immunothérapie

La dénutrition a été peu étudiée dans l'immunothérapie. A ce jour, seulement des études portant sur l'effet de la sarcopénie dans l'immunothérapie ont été publiées.

Dans une étude italienne, il était comparé la survie sans progression et la survie globale chez des patients sarcopéniques ou non recevant du Nivolumab dans le cadre d'un cancer bronchique non à petites cellules. Cette étude trouvait une tendance chez les patients sarcopéniques à une diminution de la survie sans progression (3.1 mois contre 3.8 mois) et de la survie globale (4.1 mois contre 13 mois), mais sans différence significative ($p = 0.056$ et $p = 0.2866$ respectivement) (100).

Dans une autre étude de 38 patients traités par immunothérapie en seconde ligne ou plus pour un cancer bronchique non à petites cellules, la sarcopénie était associée à un moins bon taux de réponse globale (0% contre 41% ; $p = 0.0154$) et un moins bon taux de contrôle de la

maladie (24% contre 58% ; $p = 0.0458$). La survie sans progression était également moins bonne dans le groupe souffrant de sarcopénie (47 jours contre 204 jours ; $p = 0.0019$) (101). Une troisième étude retrouve des résultats concordant avec la deuxième. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 42 patients suivis pour un cancer non à petites cellules et traités par immunothérapie en 2^{ème} ligne ou plus. Les patients avec sarcopénie avaient une moins bonne survie sans progression (2.1 mois contre 6.8 mois, $p = 0.004$). Le taux de réponse globale était également moindre dans le groupe sarcopénie (9.1% contre 40%, $p = 0.025$). Les patients sans sarcopénie avaient plus souvent une réponse de durée supérieure à un an (30% contre 4.5%, $p = 0.041$) (102).

Enfin, dans une dernière étude chez des patients suivis pour un mélanome, les patientes avec un IMC supérieur à 25kg/m² et sarcopéniques présentaient plus de toxicités aiguës précoces (50% contre 7.7%, OR : 12 [1.4 – 103], $p = 0.01$) (103).

1.5 Objectif de l'étude

L'effet de la dénutrition sur l'immunothérapie est donc peu connu pour le moment. On peut supposer qu'un patient dénutri bénéficiera moins d'un traitement par immunothérapie du fait d'une réponse immunitaire diminuée par la dénutrition.

L'objectif principal de notre étude est de rechercher si la dénutrition a un effet délétère sur la réponse à l'immunothérapie en première ligne chez les patients suivis pour un cancer du poumon non à petites cellules.

Les objectifs secondaires sont d'étudier un effet de la dénutrition sur la réponse à l'immunothérapie chez les patients déjà prétraités pour un cancer du poumon non à petites cellules et de rechercher un impact de la dénutrition sur la survie globale et sur les toxicités.

2. Matériel et méthode

2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique dans le service de pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen.

2.2. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients suivis dans le service de pneumologie du CHU de Rouen pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) prouvé par cytologie ou histologie et traités par immunothérapie, ayant reçu une première dose d'immunothérapie avant le 31 mars 2019.

Les indications d'immunothérapie au sein de la population incluse étaient :

- En première ligne par Pembrolizumab en cas d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$
- Après chimiothérapie, en seconde ligne ou plus par Pembrolizumab ou Nivolumab
- En traitement adjuvant après radiothérapie par Durvalumab à condition d'un marquage PD-L1 $\geq 1\%$

La population a été analysée dans son ensemble puis la sous-population de patients ayant eu une immunothérapie en première ligne, plus homogène, a été analysée séparément.

2.3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients décédés avant réévaluation
- Patients qui ont arrêté l'immunothérapie avant réévaluation
- Patients n'ayant pas encore été réévalués par imagerie au moment du recueil

2.4. Données cliniques

Les données cliniques ont été recueillies à partir du dossier médical (informatisé et non informatisé) des patients et ont permis d'identifier :

- Les caractéristiques des patients : âge, sexe, antécédents, facteurs de risque de cancer pulmonaire (tabagisme, exposition à l'amiante), statut de performance, poids de forme, poids et IMC lors de la première cure d'immunothérapie, présence ou non d'une corticothérapie au début du traitement par immunothérapie, nombre de ligne de traitement, date du décès le cas échéant.
- Les paramètres biologiques (albuminémie, pré-albuminémie, leucocytes, CRP, lymphocytes) au début du traitement par immunothérapie.
- Les caractéristiques de la maladie : date de diagnostic, stade TNM au diagnostic et au début de l'immunothérapie d'après la 7^{ème} édition de la classification TNM, type histologique, nombre de sites métastatiques, analyses de biologie moléculaire ainsi que le statut PD-L1 lorsqu'il était disponible.

- La réponse au traitement par immunothérapie selon les critères RECIST version 1.1
- Les effets indésirables secondaire à l'immunothérapie.

2.5. Définition de la dénutrition

Les critères retenus pour définir la dénutrition étaient :

- IMC < 18.5kg/m²
- Perte de poids de 5% en 3 mois
- Perte de poids de 10% par rapport à leur poids de forme quelle que soit la durée.

Un patient était considéré comme dénutri s'il présentait au moins l'un de ces trois critères au moment de la première cure d'immunothérapie.

2.6. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux de progression tumorale comme meilleure réponse à l'immunothérapie, selon les critères RECIST v1.1.

2.7. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie sans progression,
- La survie globale,
- Le nombre et la sévérité des effets indésirables, selon les critères CTC v4.

2.8. Evaluation de la réponse au traitement

La réponse au traitement était analysée par les imageries de réévaluation (scanner, tomographie par émission de positon couplée à un scanner et IRM) réalisées tous les 2 à 3 mois au cours du traitement.

L'évaluation utilisait les critères RECIST version 1.1 (104) :

- Une réponse était complète s'il y avait une disparition de l'ensemble des lésions cibles et non cibles.
- La réponse était partielle si la somme des lésions cibles diminuait d'au moins 30% par rapport à la somme avant début du traitement.
- La maladie était considérée comme en progression si la somme des lésions cibles augmentait d'au moins 20% par rapport à la plus petite somme mesurée durant le suivi ou s'il existait une augmentation en taille des lésions non cibles ou s'il apparaissait une ou plusieurs nouvelles lésions dont le caractère secondaire est certain.
- La maladie était stable si elle n'était ni en réponse et ni en progression.

2.9. Analyses statistiques

Les variables continues ont été exprimées en médiane [1er quartile - 3e quartile] et les comparaisons entre groupes effectuées à l'aide du test de Wilcoxon/Mann-Whitney.

Les variables catégorielles ont été exprimées en effectifs et pourcentages, et les comparaisons entre groupes effectuées à l'aide du test du Chi² (ou test exact de Fisher si approprié).

La relation entre le statut nutritionnel pré-immunothérapie et la meilleure réponse à l'immunothérapie a été évaluée par un modèle de régression logistique avec un résultat exprimé en Odds Ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95%, en analyse univariée

Les données de survie (et de survie sans progression) ont été représentées par la courbe de Kaplan-Meier pour chaque groupe, et analysées grâce à un modèle univarié de régression à risques proportionnels de Cox. Les résultats sont exprimés en Hazard Ratio (HR) avec intervalle de confiance à 95%.

Toutes ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.4.3), en utilisant des tests bilatéraux et en fixant le risque α à 5%.

3. Résultats

3.1. Population incluse

Durant la période choisie pour l'étude, nous avons inclus 180 patients. 28 patients ont été exclus car ils n'avaient soit pas eu d'immunothérapie, soit n'était pas suivi sur le CHU, soit non encore réévalué, soit décédé avant réévaluation, soit le même patient était enregistré pour 2 dossiers différents.

Parmi les 152 patients analysés, 51 patients étaient considérés comme dénutris et 101 non dénutris. (Figure 5). Parmi les patients dénutris, 13 présentaient un IMC < 18.5kg/m², 34 avaient une perte de poids supérieure à 10% et 29 avaient perdu plus de 5% de leur poids dans les trois mois précédents le début du traitement.

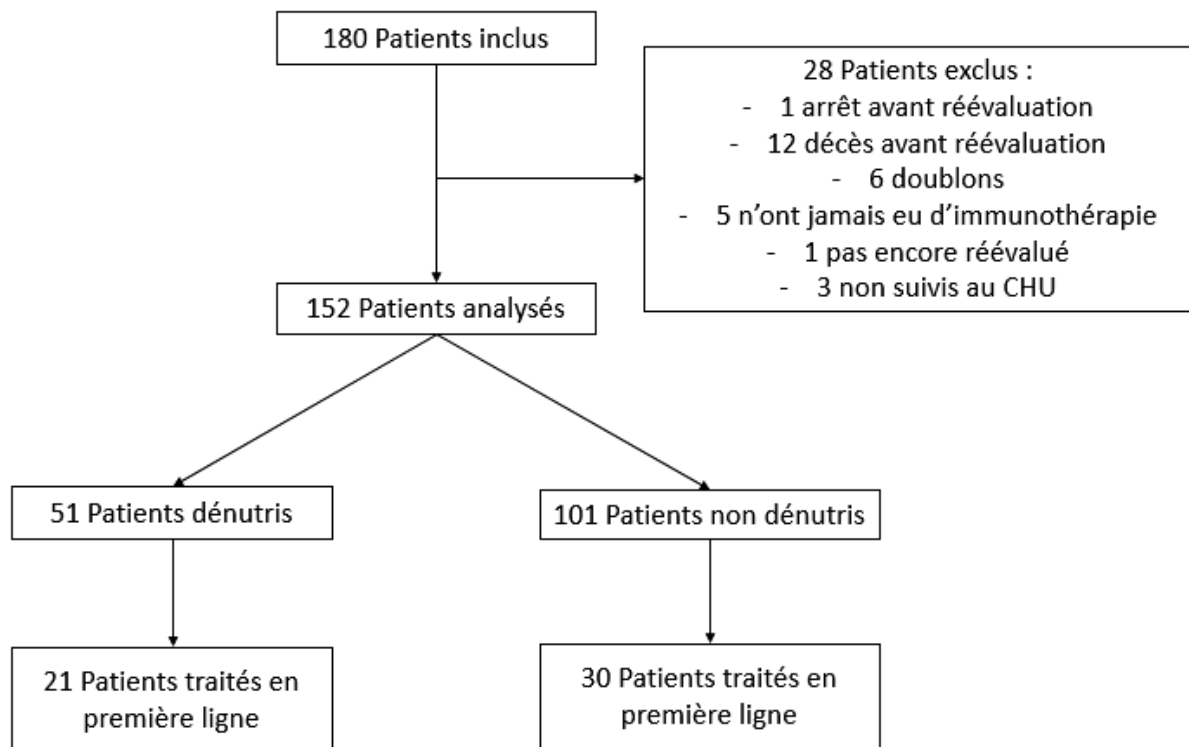


Figure 5 : Diagramme de flux

3.2 Caractéristiques de la population incluse

Les caractéristiques de la population sont données dans les tableaux VI à IX. La cohorte est composée à 68% d'homme. La quasi-totalité (94%) des patients sont fumeurs ou ont été fumeurs.

Les deux groupes (patients dénutris ou non) sont dans l'ensemble similaires. Par définition, le poids dans le groupe dénutri est plus faible que celui du groupe non dénutri que ce soit au diagnostic (66kg contre 72kg) ou au moment du début de l'immunothérapie (62kg contre 74kg). On observe cependant que le groupe dénutri a reçu plutôt une immunothérapie par

Pembrolizumab par rapport au groupe non dénutri (40% contre 69% ; $p < 0.001$). On remarque que notre population dénutri a plus souvent des métastases que les patients non dénutri (92% contre 75%, $p = 0.012$).

Au niveau des paramètres biologiques, on peut voir que l'albuminémie est plus basse chez les patients dénutris (32.5g/L contre 38.0g/L, $p = 0.023$). La pré-albumine est également diminuée sans être significative (0.18g/L contre 0.23g/L, $p = 0.083$). En revanche, la CRP est plus élevée dans le groupe dénutri (47.0mg/L contre 14.0mg/L, $p = 0.022$), les polynucléaires également (6.7G/L contre 5.1G/L, $p = 0.012$). On ne constate pas de différence sur la concentration de lymphocytes (1.31G/L contre 1.44 G/L, $p = 0.52$).

Tableau VI : Caractéristiques principales de la population totale

	Tous patients (n = 152)	Non dénutris (n = 101)	Dénutris (n = 51)	p
Âge au diagnostic (ans)	62 [55.0-69.2]	62.0 [54.0-70.0]	62.0 [57.0-68.0]	0.77
Homme	103 (68%)	66 (65%)	37 (73%)	0.37
Tabagisme	143 (94%)	93 (92%)	50 (98%)	0.37
Statut tabagique				
Tabagisme actif	69 (45%)	42 (42%)	27 (53%)	0.2
Tabagisme sévère	74 (49%)	51 (50%)	23 (45%)	
Non fumeur	9 (6%)	8 (8%)	1 (2%)	
Comorbidités				
Emphysème	25 (16%)	18 (18%)	7 (14%)	0.52
Coronaropathie	25 (16%)	19 (19%)	6 (12%)	0.27
Insuffisance cardiaque	18 (12%)	14 (14%)	4 (8%)	0.28
Hypecholestérolémie	25 (23%)	26 (26%)	9 (18%)	0.26
HTA	63 (41%)	41 (41%)	22 (43%)	0.76
AVC	12 (8%)	8 (8%)	4 (8%)	0.99
Diabète	20 (13%)	10 (10%)	10 (20%)	0.095
Fibrillation auriculaire	12 (8%)	6 (6%)	6 (12%)	0.21
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	16 (11%)	11 (11%)	5 (10%)	0.84
Insuffisance rénale chronique	4 (3%)	2 (2%)	2 (4%)	0.48
Cirrhose	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0.48
Ethylisme	13 (9%)	9 (9%)	4 (8%)	0.82
Autre cancer	22 (14%)	18 (18%)	4 (8%)	0.099
Infection à VIH	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0.31
Immunodépression	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0.31
Maladie auto-immune	6 (4%)	4 (4%)	2 (4%)	0.99
Statut de performance au début de l'immunothérapie				
0	45 (33%)	34 (35%)	11 (27%)	0.67
1	78 (57%)	54 (56%)	24 (59%)	
2	10 (7%)	6 (6%)	4 (10%)	
3	4 (3%)	2 (2%)	2 (5%)	
4	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
Corticothérapie au début de l'immunothérapie				
Aucune	128 (84%)	85 (84%)	43 (84%)	0.85
20mg/j ou moins	11 (7%)	8 (8%)	3 (6%)	
> 20mg/j	13 (9%)	8 (8%)	5 (10%)	

Tableau VII : Paramètres nutritionnels de la population totale

	Tous patients (n = 152)	Non dénutris (n = 101)	Dénutris (n = 51)	p
Poids au début de l'immunothérapie (kg)	70 [61-80]	74 [66-85]	62 [54-70]	<0.001
IMC au début de l'immunothérapie (kg/m ²)	24.2 [21.8-27.7]	26.0 [23.2-29.4]	21.9 [18.5-23.9]	<0.001
Perte de poids (kg)	-2.80 [- 6.00 – 0.93]	0.0 [-2.90 – 3.00]	10.00 [5.00 – 13.50]	<0.001

Tableau VIII : Paramètres biologiques au début de l'immunothérapie dans la population totale

	Tous patients (n = 152)	Non dénutris (n = 101)	Dénutris (n = 51)	p
<i>Albumine (n = 80)</i>	37.0 [30.3-40.9]	38.0 [32.4-41.6]	32.5 [28.5-38.4]	0.023
<i>Pré-albumine (n = 60)</i>	0.215 [0.160-0.280]	0.230 [0.170-0.290]	0.180 [0.120-0.260]	0.083
<i>CRP (n = 67)</i>	19.0 [9.3-78.5]	14.0 [5.2 – 41.2]	47.0 [14.0-90.0]	0.022
<i>Leucocytes (n = 151)</i>	8.2 [6.2-10.8]	8.0 [6.2-10.3]	9.2 [6.1-12.8]	0.054
<i>Polynucléaires neutrophiles (n = 150)</i>	5.3 [3.8-7.5]	5.1 [3.8-6.7]	6.7 [4.2-10.3]	0.012
<i>Lymphocytes (n = 128)</i>	1.41 [0.91-2.00]	1.44 [0.94-2.05]	1.31 [0.86-1.87]	0.52

Tableau IX : Paramètres tumoraux dans la population totale

	Tous patients (n = 152)	Non dénutris (n = 101)	Dénutris (n = 51)	p
<i>Histologie</i>				
<i>Adénocarcinome</i>	99 (65%)	60 (59%)	39 (76%)	0.26
<i>Epidermoïde</i>	40 (26%)	32 (32%)	8 (16%)	
<i>Autre</i>	13 (9%)	9 (9%)	4 (8%)	
<i>Statut PDL-1</i>				
<i>Positif</i>	95 (62%)	60 (59%)	35 (69%)	0.54
<i>Négatif</i>	18 (12%)	13 (13%)	5 (10%)	
<i>Inconnu</i>	39 (26%)	28 (28%)	11 (22%)	
<i>Pourcentage de PDL-1</i>				
<i>> 50 %</i>	78 (72%)	48 (70%)	30 (75%)	0.69
<i>1 à 49 %</i>	13 (12%)	8 (12%)	5 (12%)	
<i>0%</i>	18 (12%)	13 (13%)	5 (10%)	
<i>Nombres de lignes de traitement avant immunothérapie</i>				
<i>Aucune</i>	52 (34%)	31 (31%)	21 (41%)	0.3
<i>1 ligne</i>	65 (43%)	41 (41%)	24 (47%)	
<i>2 lignes</i>	22 (14%)	18 (18%)	4 (8%)	
<i>3 lignes</i>	10 (7%)	8 (8%)	2 (4%)	
<i>4 lignes</i>	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	
<i>5 lignes</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Stade TNM au début de l'immunothérapie</i>				
<i>IIa</i>	3 (2%)	3 (3%)	0 (0%)	0.064
<i>IIb</i>	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
<i>IIIa</i>	5 (3%)	5 (5%)	0 (0%)	
<i>IIIb</i>	19 (12%)	16 (16%)	3 (6%)	
<i>IIIc</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>IV</i>	123 (81%)	76 (75%)	47 (92%)	
<i>Nombre de sites métastatiques</i>				
<i>0</i>	33 (22%)	27 (27%)	6 (12%)	0.36
<i>1</i>	47 (31%)	28 (28%)	19 (37%)	
<i>2</i>	43 (28%)	26 (26%)	17 (33%)	
<i>3</i>	17 (11%)	12 (12%)	5 (10%)	
<i>4</i>	7 (5%)	5 (5%)	2 (4%)	
<i>5</i>	5 (3%)	3 (3%)	2 (4%)	
<i>Molécule utilisée</i>				
<i>PEMBROLIZUMAB</i>	75 (49%)	40 (40%)	35 (69%)	<0.001
<i>NIVOLUMAB</i>	76 (50%)	60 (59%)	16 (31%)	
<i>DURVALUMAB</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	

Les caractéristiques de la sous-population traitée par immunothérapie en première ligne sont données dans les tableaux X à XIII. On retrouve des tendances similaires à celles retrouvées dans l'ensemble de la cohorte. Dans ce sous-groupe les patients dénutris ont une tendance à avoir un plus mauvais statut de performance que les patients non dénutris (p = 0.091). Il n'y avait pas de différence significative d'albuminémie et de pré-albuminémie entre les patients dénutris et non dénutris dans ce sous-groupe (p = 0.14 et 0.17 respectivement).

Tableau X : Caractéristiques principales de la population traitée en première ligne

	Tous patients (n = 51)	Non dénutris (n = 30)	Dénutris (n = 21)	p
<i>Âge au diagnostic</i>	67.0 [58.5 – 74.0]	68.5 [58.0 - 76.5]	64. [59.0 – 70.0]	0.48
<i>Homme</i>	36 (71%)	19 (63%)	17 (81%)	0.17
<i>Tabagisme</i>	48 (94%)	28 (93%)	20 (95%)	0.78
<i>Statut tabagique</i>				
<i>Tabagisme actif</i>	19 (37%)	9 (30%)	10 (48%)	0.44
<i>Tabagisme sévère</i>	29 (57%)	19 (63%)	10 (48%)	
<i>Non fumeur</i>	3 (6%)	2 (7%)	1 (5%)	
<i>Comorbidités</i>				
<i>Emphysème</i>	11 (22%)	6 (20%)	5 (24%)	0.74
<i>Coronaropathie</i>	11 (22%)	9 (30%)	2 (10%)	0.08
<i>Insuffisance cardiaque</i>	10 (20%)	8 (27%)	2 (10%)	0.13
<i>Hypercholestérolémie</i>	18 (35%)	13 (43%)	5 (24%)	0.15
<i>Hypertension artérielle</i>	22 (43%)	12 (40%)	10 (48%)	0.59
<i>AVC</i>	6 (12%)	5 (17%)	1 (5%)	0.19
<i>Diabète</i>	9 (18%)	4 (13%)	5 (24%)	0.33
<i>Fibrillation auriculaire</i>	6 (12%)	3 (10%)	3 (14%)	0.64
<i>Artériopathie oblitérante des membres inférieurs</i>	6 (12%)	3 (10%)	3 (14%)	0.64
<i>Insuffisance rénale chronique</i>	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	0.23
<i>Cirrhose</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
<i>Ethylisme</i>	4 (8%)	2 (7%)	2 (10%)	0.71
<i>Autre cancer</i>	11 (22%)	8 (27%)	3 (14%)	0.29
<i>Infection à VIH</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
<i>Immunodépression</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
<i>Maladie auto-immune</i>	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	0.23
<i>Statut de performance au début de l'immunothérapie</i>				
0	12 (28%)	10 (36%)	2 (13%)	0.091
1	23 (53%)	14 (50%)	9 (60%)	
2	5 (12%)	1 (4%)	4 (27%)	
3	2 (5%)	2 (7%)	0 (0%)	
4	1 (2%)	1 (4%)	0 (0%)	

Tableau XI : Paramètres nutritionnels de la population traitée en première ligne

	Tous patients (n = 51)	Non dénutris (n = 30)	Dénutris (n = 21)	p
<i>Poids au début de l'immunothérapie (kg)</i>	69 [59 – 80]	72 [65 – 87]	64 [52 – 70]	0.011
<i>IMC au début de l'immunothérapie (kg/m²)</i>	23.4 [21.6 – 27.6]	26.0 [22.8 – 29.6]	21.8 [18.2 – 23.4]	0.001
<i>Perte de poids (kg)</i>	4 [0.35 – 6.5]	1 [0 – 2.87]	8 [5 – 11]	<0.001

Tableau XII : Paramètres biologiques au début de l'immunothérapie dans la population traitée en première ligne

	Tous patients (n = 51)	Non dénutris (n = 30)	Dénutris (n = 21)	p
<i>Albumine (n = 30)</i>	31.6 [26.0 – 38.7]	33.7 [26.5 – 40.9]	30.7 [22.2 – 33.8]	0.14
<i>Pré-albumine (n=27)</i>	0.190 [0.140 – 0.235]	0.210 [0.170 – 0.260]	0.160 [0.118 – 0.195]	0.17
<i>CRP (n = 29)</i>	43 [14 – 98]	25 [6 – 80]	56.5 [37 – 118.5]	0.31
<i>Polynucléaires neutrophiles (n=51)</i>	7.1 [5.2 – 10.7]	6.4 [5.2 – 8.1]	8.5 [5.2 – 15.2]	0.12
<i>Lymphocytes (n=40)</i>	1.45 [1.15 – 2.01]	1.44 [1.08 – 2.05]	1.49 [1.21 – 1.94]	0.74

Tableau XIII : Paramètres tumoraux dans la population traitée en première ligne

	Tous patients (n = 51)	Non dénutris (n = 30)	Dénutris (n = 21)	p
<i>Histologie</i>				
<i>Adénocarcinome</i>	33 (65%)	18 (60%)	15 (71%)	0.7
<i>Epidermoïde</i>	12 (24%)	8 (27%)	4 (19%)	
<i>Autre</i>	6 (12%)	4 (13%)	2 (10%)	
<i>Statut PDL-1</i>				
<i>Positif</i>	49 (96%)	28 (93%)	21 (100%)	0.23
<i>Négatif</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Inconnu</i>	2 (4%)	2 (7%)	0 (0%)	
<i>Pourcentage de PDL-1</i>				
<i>> 50 %</i>	49 (100%)	28 (100%)	21 (100%)	1
<i>1 à 49 %</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>0%</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Stade TNM au début de l'immunothérapie</i>				
<i>IIa</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.26
<i>IIb</i>	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	
<i>IIIa</i>	4 (8%)	4 (13%)	0 (0%)	
<i>IIIb</i>	3 (6%)	2 (7%)	1 (5%)	
<i>IIIc</i>	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)	
<i>IV</i>	42 (82%)	23 (77%)	19 (90%)	
<i>Nombre de sites métastatiques</i>				
<i>0</i>	9 (18%)	7 (23%)	2 (10%)	0.62
<i>1</i>	16 (31%)	10 (33%)	6 (29%)	
<i>2</i>	18 (35%)	9 (30%)	9 (43%)	
<i>3</i>	5 (10%)	3 (10%)	2 (10%)	
<i>4</i>	2 (4%)	1 (3%)	1 (5%)	
<i>5</i>	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	

3.3. Réponse au traitement dans la population totale

La meilleure réponse à l'immunothérapie dans la population totale selon le statut nutritionnel est montrée dans le tableau XIV.

Il n'y avait pas de différence significative de taux de progression comme meilleure réponse entre les patients non dénutris et les patients dénutris (30% vs 33%, respectivement, OR : 1.32 [0.4 - 4.08], p = 0.6). Dans l'ensemble de la cohorte le pourcentage de réponse complète était de 14% chez les patients non dénutris et 12% chez les patients dénutris (p = 0.7).

La survie sans progression et la survie globale de l'ensemble de la population étudiée sont présentées sur les figures 6 et 7.

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients dénutris et non dénutris en terme de survie sans progression (8 mois vs 6.7, HR = 1.06 [0.7 – 1.6], p = 0.79) ou de survie globale (42.8 mois vs 22.9, HR = 0.8 [0.43 – 1.36], p = 0.44).

La survie globale à 1 an était de 72% et 73.1% chez les patients non dénutris et dénutris, respectivement (p= 0.95)

Tableau XIV : Meilleure réponse à l'immunothérapie dans la population totale

	Non dénutris	Dénutris	p
<i>Réponse complète</i>	14 (14%)	6 (12%)	0.70
<i>Réponse partielle</i>	35 (35%)	22 (43%)	0.73
<i>Stabilité</i>	21 (21%)	6 (12%)	0.27
<i>Progression</i>	30 (30%)	17 (33%)	0.63

Survie sans progression selon le statut nutritionnel

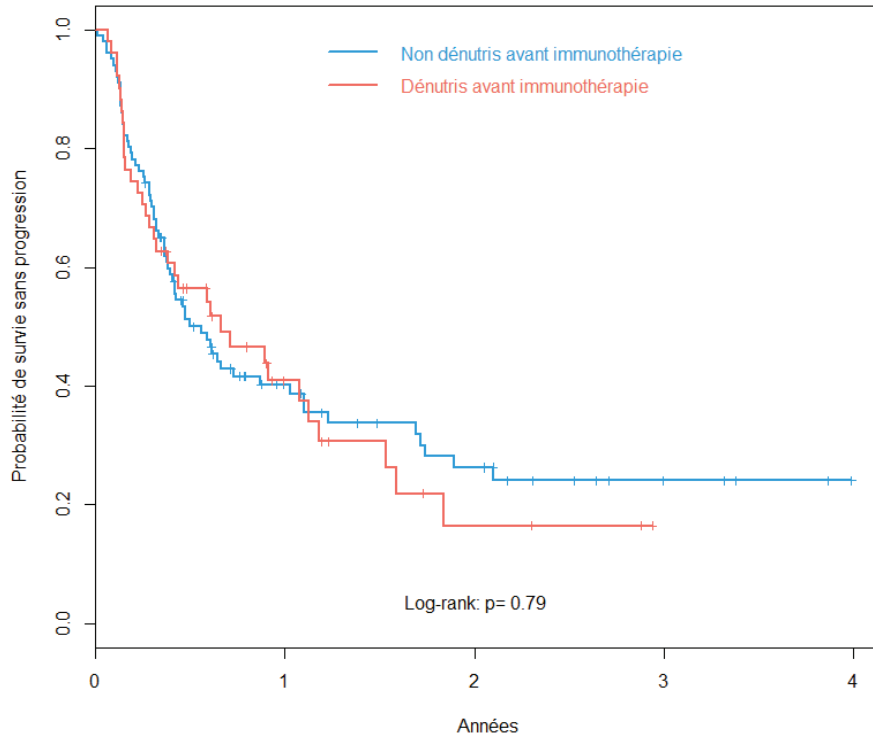


Figure 6 : Courbe de survie sans progression dans la population totale

Survie selon le statut nutritionnel

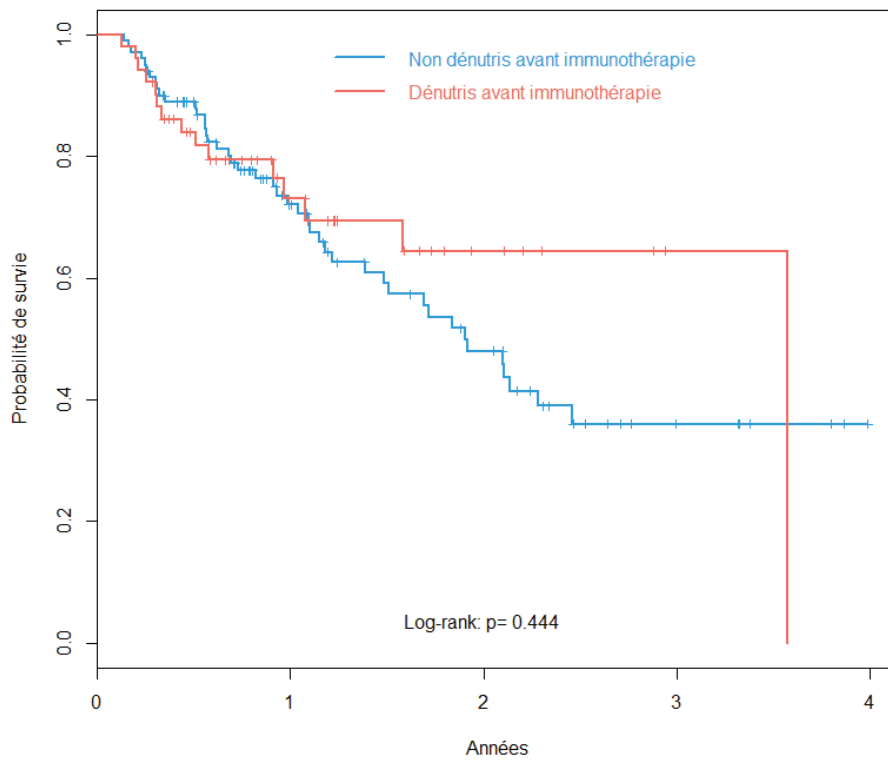


Figure 7 : Courbe de survie globale dans la population totale

3.4. Réponse au traitement dans la population traitée en première ligne

Les résultats de la sous-population traitée en première ligne sont présentés dans les figures 8 et 9 pour la survie sans progression et la survie globale. La dénutrition n'était pas non plus un facteur de risque de progression dans ce sous-groupe (OR : 1 (0.13 – 7.89), $p = 0.99$) (tableau XV)

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients dénutris et non dénutris en terme de survie sans progression (18.3 mois vs 7, HR = 0.69 [0.31 – 1.55], $p = 0.36$) ou de survie globale (médiane non atteinte dans les deux groupes, HR = 0.4 [0.11 – 1.47], $p=0.15$).

La survie globale à 1 an était de 57.2% et 84.8% chez les patients non dénutris et dénutris, respectivement ($p= 0.15$)

Tableau XV : Efficacité de l'immunothérapie dans la sous population immunothérapie en première ligne

	Non dénutris	Dénutris	<i>p</i>
<i>Réponse complète</i>	3 (10%)	2 (10%)	0.95
<i>Réponse partielle</i>	14 (47%)	11 (52%)	0.43
<i>Stabilité</i>	4 (13%)	2 (10%)	0.91
<i>Progression</i>	9 (30%)	6 (29%)	0.99

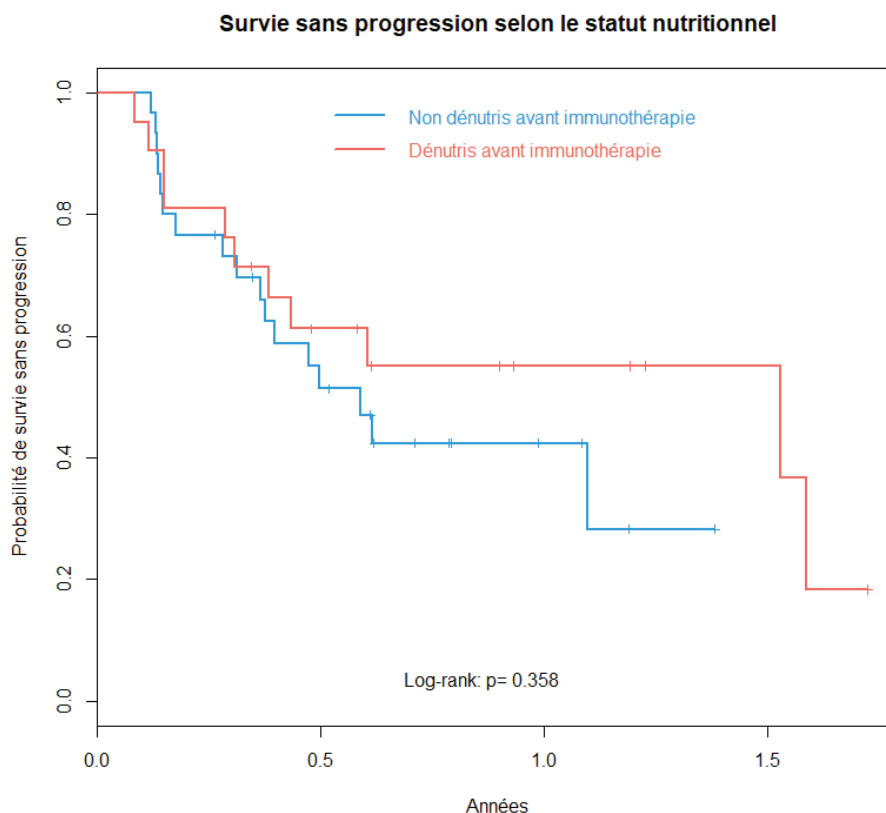


Figure 8 : Courbe de survie sans progression dans la sous-population première ligne

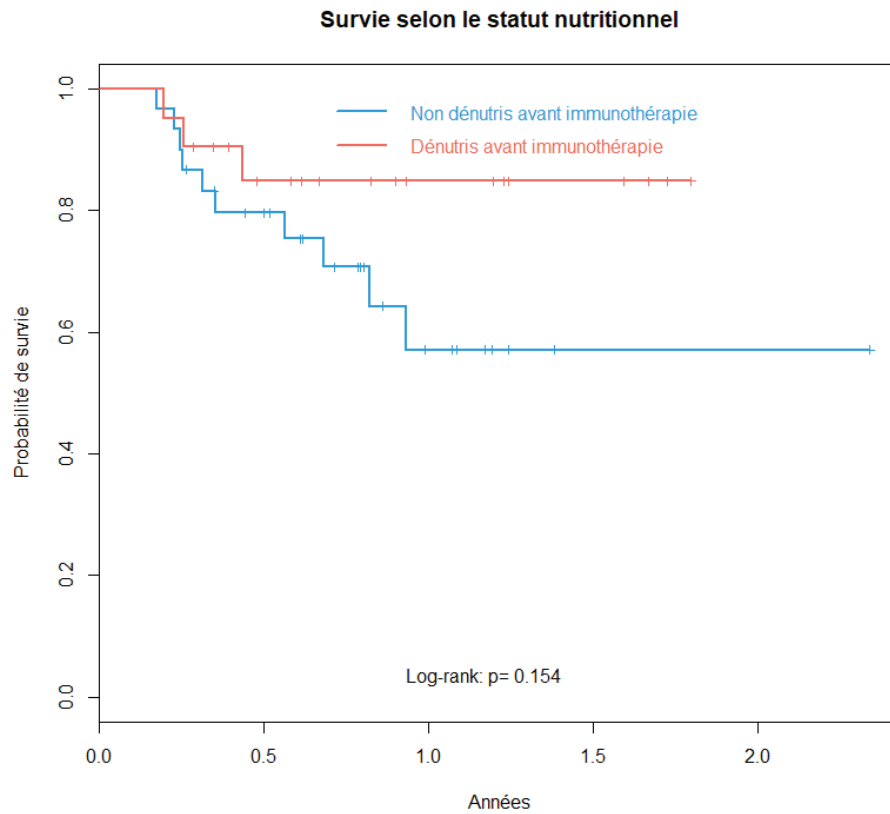


Figure 9 : Courbe de survie globale dans la sous-population première ligne

Enfin, nous avons comparé la survie globale et la survie sans progression entre les patients recevant une immothérapie en première ligne et ceux recevant l'immothérapie à une autre ligne (figure 10 et 11). Les courbes de survie ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0.21$ et $p = 0.26$).

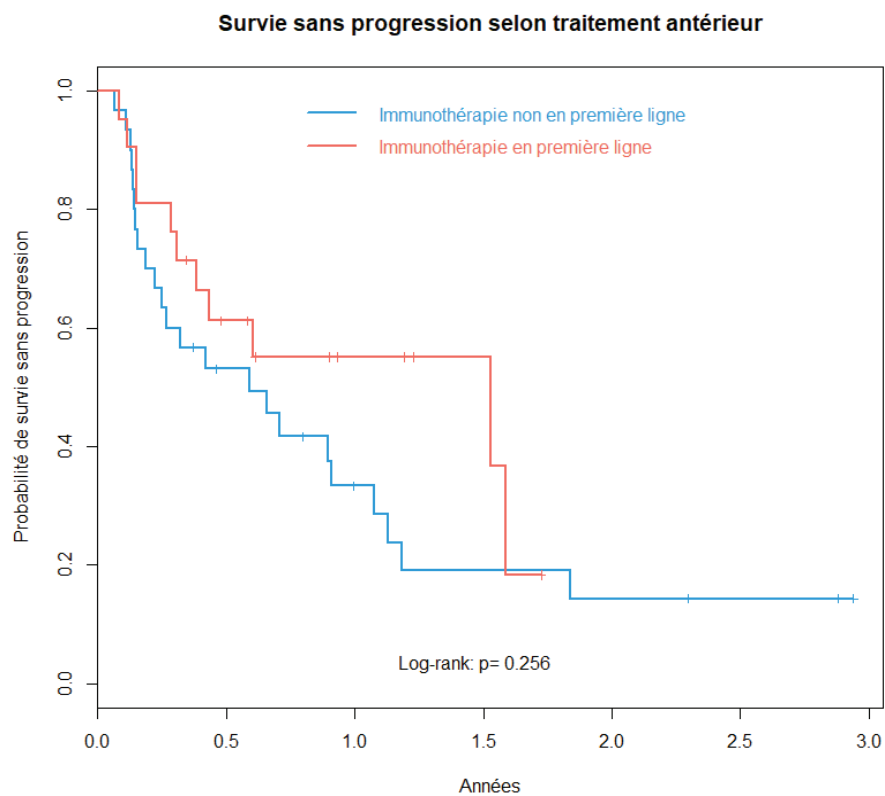


Figure 10 : Courbe de survie sans progression (entre 1^{ère} ligne et autre ligne)

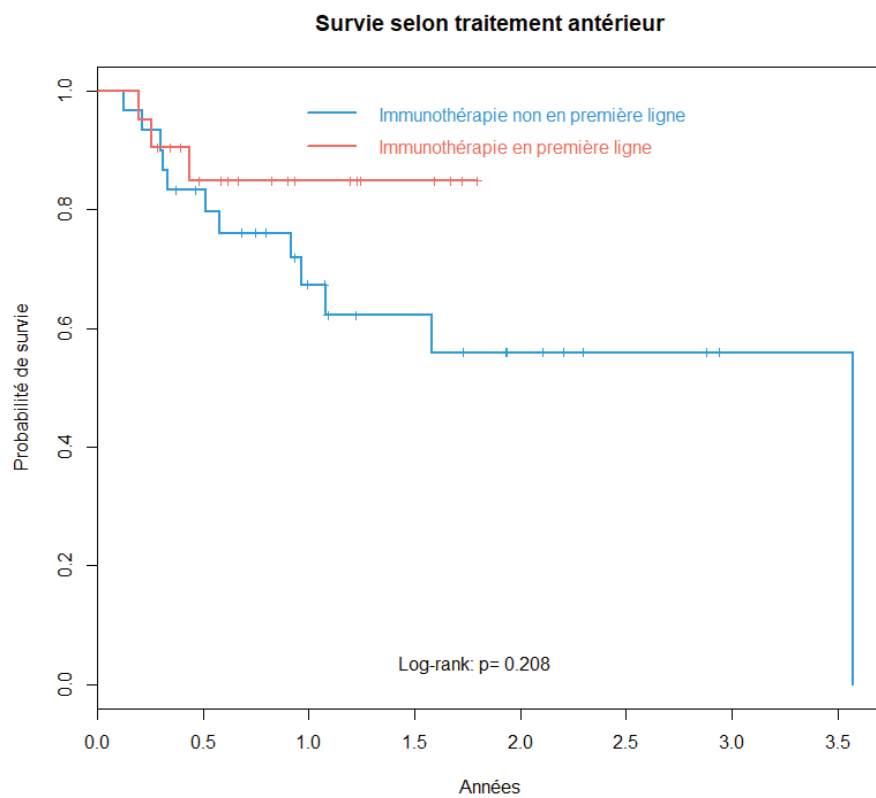


Figure 11 : Courbe de survie globale (entre 1^{ère} ligne et autre ligne)

3.5. Tolérance de l'immunothérapie

Pour finir, nous avons étudié la tolérance de l'immunothérapie dans la cohorte totale. Les résultats sont résumés dans le tableau XVI.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on notera que nous avons eu le plus fréquemment des toxicités cutanées à type de rash chez 23% de l'ensemble des patients. Puis par ordre de fréquence les patients ont présenté des diarrhées (8%), des insuffisances rénales aiguës (8%), des anémies (7%), des perturbations du bilan hépatiques (4%), des pneumopathies interstitielles (4%), des arthralgies (3%), des hypothyroïdies (3%), des insuffisances surrénales (3%) et des neutropénies (3%). Les autres toxicités relevées ont été plus anecdotiques.

On observe que 55% des patients dénutris ont eu un effet indésirable de grade 2 ou plus, contre 57% des patients non dénutris (non significatif, $p = 0.77$). Dans la cohorte de patients traité en première ligne, il n'existait pas non plus de différence significative entre les deux groupes (67% contre 57%, $p = 0.49$)

Trente patients (19,7% de l'ensemble des patients) ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou plus, dont les plus fréquents étaient : toxicité pulmonaire ($n=7$, 4.6%), perturbations du bilan hépatiques ($n=6$, 3.9%) et diarrhées ($n=4$, 2.6%).

Ces toxicités de grade ≥ 3 sont survenues chez 12/51 (23.5%) patients dénutris et 18/101 (17.8%) patients non dénutris ($p = 0.54$).

Tableau XVI : tolérance de l'immunothérapie

	Tous patients	Non dénutris	Dénutris	p
<i>Toxicité grade 2 ou plus</i>				
<i>Ensemble de la cohorte</i>	86 (57%)	58 (57%)	28 (55%)	0.77
<i>Patient traité en 1^{ère} ligne</i>	32 (63%)	20 (67%)	12 (57%)	0.49
<i>Liste des toxicités sur l'ensemble de la cohorte</i>				
<i>Cutanée</i>	35 (23%)	24 (24%)	11(22%)	
<i>Diarrhées</i>	13 (8%)	6 (6%)	7 (14%)	
<i>Insuffisance rénale aiguë</i>	12 (8%)	7 (7%)	5 (10%)	
<i>Anémie</i>	10 (7%)	7 (7%)	3 (6%)	
<i>Perturbation du bilan hépatique</i>	6 (4%)	4 (4%)	2 (4%)	
<i>Pneumopathie interstitielle</i>	6 (4%)	3 (3%)	3 (6%)	
<i>Arthralgies</i>	5 (3%)	3 (3%)	2 (4%)	
<i>Hypothyroïdie</i>	5 (3%)	4 (4%)	1 (2%)	
<i>Insuffisance surrénale</i>	4 (3%)	1 (1%)	3 (6%)	
<i>Neutropénie</i>	5 (3%)	4 (4%)	1 (2%)	
<i>Asthénie</i>	3 (2%)	2 (2%)	1 (2%)	
<i>Hyperthyroïdie</i>	3 (2%)	3 (3%)	0 (0%)	
<i>Constipation</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Dysphagie</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Pleurésie</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Hémoptysie</i>	2 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	
<i>Hypophysite</i>	2 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	
<i>Lupus</i>	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
<i>Hémorragie digestive</i>	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
<i>Nausées, vomissements</i>	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	
<i>Neuropathie</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	
<i>Psoriasis</i>	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
<i>Thrombopénie</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Toxidermie</i>	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
<i>Xerostomie</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Anosmie</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Néphrite interstitielle</i>	1 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	
<i>Toux</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Dépression</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Onycholyse</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Saccharose</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Fièvre</i>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<i>Hyponatrémie</i>	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	

4. Discussion

Contrairement à notre hypothèse initiale, notre étude ne montre pas d'influence de la dénutrition sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer du poumon.

En comparant avec les études s'intéressant au statut nutritionnel du patient et la réponse à l'immunothérapie, notre étude est celle ayant inclus le plus de patients (101) (102) (100).

Comme nous avons vu dans l'introduction, le diagnostic de dénutrition ne fait pas consensus. Nous avons pris le parti de définir la dénutrition sur la base de l'IMC et de la perte de poids, en utilisant les seuils retenus par l'ESPEN pour ces critères. En effet il s'agit, avec la masse maigre indexée, des critères faisant le plus consensus parmi le panel d'expert de l'ESPEN pour définir la dénutrition (51). Du fait de l'absence de mesure de la masse maigre dans notre service, nous n'avons pu en tenir compte. Contrairement aux critères de l'ESPEN, nous avons pris le parti de considérer comme dénutri tout patient remplissant les critères de perte de poids même si l'IMC était supérieur à 22kg/m² pour les patients de plus de 70 ans ou supérieur à 20kg/m² pour les patients plus jeunes. Ce choix a été motivé pour ne pas sous-évaluer la dénutrition chez les patients obèses.

Nous n'avons pas utilisé de critères biologiques pour définir la dénutrition. Ce choix a été motivé, d'une part, par l'absence de critère biologique consensuel retenu par l'ESPEN, et, d'autre part, par un grand nombre de données manquantes dans notre cohorte (48% pour l'albuminémie et 61% pour la pré-albumine). Comme vu en introduction, l'albuminémie et la pré-albuminémie sont diminuées lors de contextes inflammatoires, tel que le cancer. Ce constat peut également être fait dans notre cohorte : les patients dénutris avaient une albuminémie (32.5g/L vs 38g/L, $p = 0.02$) et une pré-albuminémie (0.18g/L vs 0.23g/L, $p = 0.08$) diminuées, mais un taux de CRP plus élevé (47.0mg/L vs 14.0mg/L, $p = 0.02$).

La proportion de patients dénutris dans notre cohorte, de 33%, est similaire à celle rapportée pour le CBNPC métastatique dans la littérature, où l'on retrouve une prévalence de dénutrition entre 33 et 45% (83) (55) (105) (106).

La population de notre étude présente une large majorité d'adénocarcinomes, comme c'est le cas dans la plupart des études récentes portant sur le CBNPC et non restreintes à un type histologique (15) (107) (24). Il y avait une plus grande proportion d'adénocarcinomes dans le groupe des patients dénutris. Les patients avec adénocarcinomes sont susceptibles d'avoir davantage de métastases que les patients avec carcinome épidermoïde. Or on sait que la présence de nombreuses métastases est associée à un plus grand risque de dénutrition : OR : 3.78 [1.21 – 11.83], $p < 0.05$ dans l'étude de Hébuterne *et al.* par exemple (83) (106) (108).

Les patients dénutris dans notre cohorte ont reçu plus souvent du Pembrolizumab que les patients non dénutris. Cela peut s'expliquer par le fait que le taux de patients dénutris était plus important parmi les patients traités en première ligne par immunothérapie (41% contre 31% dans la population totale). En effet seul le Pembrolizumab est utilisé en première ligne.

Les principales limites de notre étude sont liées à son caractère rétrospectif, son effectif relativement faible et la méthode adoptée pour identifier les patients. En effet, nous n'avons pas recueilli les données de l'ensemble des patients traités par immunothérapie sur une période donnée, créant un biais de sélection que nous ne contrôlons pas. Seule un peu moins de la moitié des patients ayant été traités par immunothérapie pour CBNPC a été incluse dans notre étude. Les patients étaient repérés lors de leurs séances d'immunothérapie et

représentent donc les cas prévalents et non les cas incidents. Il en résulte une surreprésentation des patients à bon pronostic (notamment les longs-répondeurs). Cela a pu contribuer d'une part à la répartition inhabituelle de l'expression de PDL-1 de la tumeur (72% avec PD-L1 \geq 50%, 12% avec PD-L1 entre 1 et 49% et 12% n'exprimant pas PD-L1) et d'autre part à la forte proportion de patients en réponse complète à l'immunothérapie (13.2 % dans la population totale). Dans la littérature, on retrouve en effet une expression de PDL-1 \geq 50% chez 23.2% des patients, une expression comprise entre 1 et 49% chez 37.6% des patients et inférieur à 1% dans 39.2% des cas (109). Les taux de réponse complète à l'immunothérapie dans le CBNPC sont aux alentours de 7% (110).

Il faut également noter que les indications d'immunothérapie ont évolué au cours des dernières années : de 2015 à 2018, il n'y avait d'indication d'immunothérapie dans le CBNPC métastatique qu'après échec d'une ligne de chimiothérapie. Depuis 2018, les patients dont la tumeur présente une expression de PD-L1 \geq 50% peuvent être traités par Pembrolizumab en première ligne. C'est pourquoi nous avons souhaité analyser indépendamment les patients traités en première ligne.

Nos résultats sur l'efficacité de l'immunothérapie ne montrent pas de différence significative en fonction du statut nutritionnel. A ce jour aucune étude ne s'est intéressée à l'influence de la perte de poids sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le CBNPC. Cependant 3 études ont évalué l'impact de la sarcopénie.

L'étude de Nishioka (101) montrait que les patients sans sarcopénie secondaire au cancer avaient un meilleur contrôle de la maladie et une meilleure survie sans progression. La sarcopénie était définie par la perte de 10% de la surface des muscles psoas sur les coupes de scanner au niveau L2-L3 entre le scanner diagnostique et le scanner avant immunothérapie. Il s'agit d'une étude portant sur 38 patients, tous japonais (21 dans le groupe sarcopénique, 17 dans le second groupe). Il faut noter que 6 patients avaient une mutation *EGFR* : 4 dans le groupe sarcopénique, soit 19% du groupe contre 2 (12%) parmi les patients non sarcopéniques. Or il est connu que les patients avec mutation *EGFR* ne tirent pas ou peu de bénéfice d'une immunothérapie (111). Cela pourrait constituer un biais sur les résultats sur la réponse et la survie sans progression dans cette étude.

L'étude de Shiroyama (102) avait analysé 42 patients. Il y avait 20 patients avec une sarcopénie, 22 patients sans sarcopénie. La survie sans progression et le taux de réponse étaient moins bons dans le groupe sarcopénique. Les auteurs avaient également réalisé une analyse de la survie sans progression selon l'IMC. Ils n'avaient pas constaté de différence significative ($p = 0.1$) entre les patients avec un IMC inférieur à 18.5kg/m², un IMC entre 18.5kg/m² et 25kg/m² et ceux avec un IMC supérieur à 25kg/m².

L'étude de Cortellini (100) avait, de son côté, recueilli 23 patients. Il y avait 9 patients considérés comme sarcopéniques. Contrairement aux deux premières, cette étude ne retrouvait pas de différence significative sur la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponse.

Dans une quatrième étude réalisée à Rouen (112), les auteurs s'étaient intéressés à la valeur pronostique de paramètres anthropométriques mesurés sur imagerie chez des patients traités par Nivolumab en 2^{ème} ligne de traitement ou plus. L'étude avait inclus 55 patients. La masse maigre n'était pas un facteur pronostique de la survie globale à 1 an (AUC : 0.52, $p = 0.41$), contrairement à l'IMC (AUC : 0.71, $p = 0.005$).

En introduction, nous avons évoqué l'effet de la dénutrition sur le système immunitaire. Lorsque soumis à une restriction calorique, le système immunitaire est moins efficace. Nous avons alors émis l'hypothèse que cette diminution d'efficacité du système immunitaire

pouvait se répercuter sur la réponse au traitement par immunothérapie. Cependant notre étude n'a pas objectivé de telle répercussion.

Une hypothèse pour expliquer l'absence d'influence de la dénutrition sur l'efficacité de l'immunothérapie serait que la dénutrition induite par le cancer n'ait pas les mêmes effets sur le système immunitaire que la dénutrition induite par le jeûne ou la restriction calorique. Les études qui se sont intéressées à la réponse immunitaire en cas de dénutrition se basent sur des modèles animaux ou humains en conditions de jeûne ou de famine. Dans ces conditions, l'organisme va puiser dans ses réserves afin de subvenir à une carence d'apport notamment en glucides. Or pour maintenir son activité, le système immunitaire est très dépendant des glucides via la glycolyse (113).

Dans un contexte carcinologique, l'organisme doit répondre à une augmentation de son métabolisme d'une part par l'activité tumorale et d'autre part par l'inflammation que la tumeur peut engendrer. Dans ce contexte, l'augmentation du catabolisme ne correspond pas forcément à la nécessité d'une néoglucogénèse, mais plutôt à un besoin accru d'acides aminés afin de produire des protéines afin de répondre à l'inflammation (114). La perte de poids étant le reflet de cette augmentation de la consommation calorique plutôt que d'une carence, l'activité du système immunitaire pourrait donc être modifiée plus par le micro-environnement tumoral et le contexte inflammatoire chronique que par la dénutrition elle-même.

Notre étude ne met pas en évidence d'impact de la dénutrition sur la survie globale, contrairement aux données de la littérature sur le sujet, hors immunothérapie (55) (106). Cela peut avoir été influencé par le biais de sélection que nous avons décrit, impliquant une surreprésentation des patients à bon pronostic. Une autre cause éventuelle peut être que la population de patients non dénutris avait davantage de comorbidités, notamment insuffisance cardiaque (14% vs 8%), insuffisance coronarienne (19% vs 12%) ou antécédent de cancer (18% vs 8%), que les patients dénutris.

Enfin, il est possible que l'absence d'effet de la dénutrition sur l'efficacité de l'immunothérapie observée dans notre étude soit seulement due à un manque de puissance statistique. A titre d'exemple, afin de mettre en évidence une différence de 50% de l'efficacité de l'immunothérapie entre le groupe dénutri et le groupe non dénutri (taux de progression de 45% *versus* 30%) avec une puissance de 80% et un risque de alpha de 0.05, l'inclusion de 128 patients par groupe aurait été nécessaire. Etant donné le nombre de patients dénutris dans notre cohorte, seule une différence d'efficacité majeure aurait pu être détectée (par exemple si le taux de progression parmi les patients dénutris était supérieur à 54%, contre 30% parmi les patients non dénutris).

La dénutrition est un problème fréquent en oncologie thoracique, qui aggrave le pronostic des patients et limite l'efficacité de la chimiothérapie. Notre étude ne met pas en évidence d'influence de la dénutrition sur l'efficacité de l'immunothérapie. Cependant une étude plus vaste et incluant tous les cas incidents sur une période donnée serait nécessaire pour affiner ces résultats.

Références bibliographiques

1. Binder-Foucard, Florence, Belot, Aurélien, Delafosse, Patricia, Remontet, Laurent, Woronoff, Anne-Sophie, Bossard, Nadine. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 : Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - Tumeurs solides. juill 2013;
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. mars 2015;65(2):87-108.
3. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. :80.
4. Cowppli-Bony, Anne, Uhry, Zoé, Remontet, Laurent, Guizard, Anne-Valérie, Voirin, Nicolas, Monnereau, Alain, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1983-2013 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - Tumeurs solides. Synthèse. févr 2016;
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. janv 2016;11(1):39-51.
6. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med. déc 2011;32(4):605-44.
7. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, et al. A Risk Model for Prediction of Lung Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 2 mai 2007;99(9):715-26.
8. Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L, Bellander T, Berglind N, Jakobsson R, et al. Urban Air Pollution and Lung Cancer in Stockholm. 2000;11(5):9.
9. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. Am J Ind Med. déc 2005;48(6):419-31.
10. Weiss W. Asbestosis: A Marker for the Increased Risk of Lung Cancer Among Workers Exposed to Asbestos. Chest. févr 1999;115(2):536-49.
11. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer. avr 2014;84(1):13-22.
12. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers — a different disease. Nat Rev Cancer. oct 2007;7(10):778-90.
13. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. Chest. sept 2007;132(3):149S-160S.
14. Couraud DS, Toffart, Anne-Claire, Souquet, Pierre-Jean. Référentiel en oncologie Auvergne -Rhône-Alpes. Cancer bronchique non à petites cellules. 14ème édition. :57.
15. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. juill 2015;10(7):990-1003.
16. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the N

- Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* déc 2015;10(12):1675-84.
17. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* nov 2015;10(11):1515-22.
 18. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer: Immunotherapy for lung cancer. *Respirology.* juill 2016;21(5):821-33.
 19. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity.* juill 2013;39(1):1-10.
 20. Linsley PS. Binding of the B cell activation antigen B7 to CD28 costimulates T cell proliferation and interleukin 2 mRNA accumulation. *J Exp Med.* 1 mars 1991;173(3):721-30.
 21. Linsley PS, Brady W, Urnes M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med.* 1 sept 1991;174(3):561-9.
 22. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin As First-Line Treatment in Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 10 juin 2012;30(17):2046-54.
 23. Govindan R, Szczesna A, Ahn M-J, Schneider C-P, Gonzalez Mella PF, Barlesi F, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 oct 2017;35(30):3449-57.
 24. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 28 sept 2019
 25. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *J Exp Med.* 2 oct 2000;192(7):1027-34.
 26. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* août 2002;8(8):793-800.
 27. Mu C-Y, Huang J-A, Chen Y, Chen C, Zhang X-G. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol.* sept 2011;28(3):682-8.
 28. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
 29. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.
 30. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet.* avr 2016;387(10027):1540-50.

31. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1823-33.
32. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* mai 2019;393(10183):1819-30.
33. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.
34. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
35. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 nov 2017;377(20):1919-29.
36. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 13 déc 2018;379(24):2342-50.
37. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* janv 2017;389(10066):255-65.
38. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, Garassino M, de Marinis F, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* nov 2018;19(11):1468-79.
39. Patel AB, Pacha O. Skin Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. In: Naing A, Hajjar J, éditeurs. *Immunotherapy.* Cham: Springer International Publishing; 2017 p. 175-84.
40. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 févr 2018;4(2):173.
41. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2016;2(12):1607.
42. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M, Castanon E. Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1 and PD-L1) in Cancer. *Drug Saf.* févr 2019;42(2):281-94.
43. Anaes. Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. *Acta Endosc.* sept 2003;28(2):151-5.
44. Whitehead RG, Alleyne GAO. Pathophysiological factors of importance in protein-calorie malnutrition. *Br Med Bull.* janv 1972;28(1):72-8.
45. Cicely, D., Williams, B. M. Kwashiorkor, a nutritional disease of children associated with a maize diet. *The Lancet.* 16 nov 1933;
46. Corkins MR, Guenter P, DiMaria-Ghalili RA, Jensen GL, Malone A, Miller S, et al. Malnutrition Diagnoses in Hospitalized Patients: United States, 2010. *J Parenter Enter Nutr.* févr 2014;38(2):186-95.

47. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* févr 2008;27(1):5-15.
48. Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Minko N, Lübke HJ, et al. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition.* mars 2005;21(3):295-300.
49. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. HAS; 2007
50. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group, et al. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *J Parenter Enter Nutr.* mai 2012;36(3):275-83.
51. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* juin 2015;34(3):335-40.
52. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796 1874) the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 17 août 2007;23(1):47-51.
53. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* (854).
54. Studley, Hiram O. Percentage of weight loss, a basic indicators of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA.* 8 févr 1936;106(6):458-60.
55. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med.* oct 1980;69(4):491-7.
56. Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN, Kotler DP. Time-Dependent Variation in Weight and Body Composition in Healthy Adults. *J Parenter Enter Nutr.* mars 2000;24(2):52-5.
57. Morgan, D. B., Path, M. R. C., Hill G. L., Burkinshaw, L. The assessment of weight loss from a single measurement of body weight: the problems and limitations. *Am J Clin Nutr.* oct 1980;33:2101-5.
58. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med.* juin 2012;33(3):209-90.
59. Rigaud D, Tallonneau I, Brindisi M-C, Vergès B. Prognosis in 41 severely malnourished anorexia nervosa patients. *Clin Nutr.* oct 2012;31(5):693-8.
60. Keys, A., Brozek, J., Henschel, A., Mickelsen, O. & Taylor, H. L. *The Biology of Human Starvation I-II* University of Minnesota Press Minneapolis, MN, 1950.
61. Fleck, A., Raines, Gail, Hawker, Felicity, Trotters, J., Wallace, P. I., Ledingham, I., et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *The Lancet.* 6 avr 1985;781-4.
62. Ballmer-Weber B, Dummer R, Küng E, Burg G, Ballmer P. Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without decrease of the intravascular albumin pool. *Br J Cancer.* janv 1995;71(1):78-82.
63. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention?: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Controlled Trials. *Ann Surg.* mars 2003;237(3):319-34.
64. Seibert, Florence B., Nelson, J. Walter. Electrophoretic study of the blood protein response in tuberculosis. *J Biol Chem.* 1942;143:29-38.
65. Goodman S, Canfield RE, Morgan FJ. The Amino Acid Sequence of Human Plasma Prealbumin. :11.

66. Felding P, Fex G. Cellular origin of prealbumin in the rat. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* juin 1982;716(3):446-9.
67. Aleshire SL, Bradley CA, Richardson LD, Parl FF. Localization of human prealbumin in choroid plexus epithelium. *J Histochem Cytochem.* mai 1983;31(5):608-12.
68. Socolow EL, Woeber KA, Purdy RH, Holloway MT, Ingbar SH. Preparation of I-131-labeled human serum prealbumin and its metabolism in normal and sick patients. *J Clin Invest.* 1 oct 1965;44(10):1600-9.
69. Smith FR, Goodman DS. The effects of diseases of the liver, thyroid, and kidneys on the transport of vitamin A in human plasma. *J Clin Invest.* 1 nov 1971;50(11):2426-36.
70. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts.* 1 janv 2014 ;5(1).
71. Ingenbleek, Y., De Visscher, M., De Nayer, P. Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition. *The Lancet.* 15 juill 1972;106-9.
72. Banks RE, Forbes MA, Storr M, Higginson J, Thompson D, Raynes J, et al. The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol.* 28 juin 2008;102(1):217-23.
73. Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariego A, Arraiza-Irigoyen C, et al. Nutrition-related risk indexes and long-term mortality in noncritically ill inpatients who receive total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Clin Nutr.* oct 2015;34(5):962-7.
74. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as Part of the Geriatric Evaluation. *Nutr Rev.* 27 avr 2009;54(1):S59-65.
75. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1 juin 2001;56(6):M366-72.
76. Rizzoli R. Does the Mini Nutritional Assessment predict hospitalization outcomes in older people? :6.
77. Novak LP. Aging, Total Body Potassium, Fat-free Mass, and Cell Mass in Males and Females Between Ages 18 and 85 Years. *J Gerontol.* 1 oct 1972;27(4):438-43.
78. Schutz Y, Kyle U, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98 y. *Int J Obes.* juill 2002;26(7):953-60.
79. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 Years. *Br J Nutr.* juill 1974;32(01):77-97.
80. Kyle U. Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* oct 2004;23(5):1226-43.
81. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 1 juill 2010;39(4):412-23.
82. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med.* juin 2018;66(5):1.10-9.
83. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *J Parenter Enter Nutr.* févr 2014;38(2):196-204.

84. Taylor AK, Cao W, Vora KP, Cruz JDL, Shieh W-J, Zaki SR, et al. Protein Energy Malnutrition Decreases Immunity and Increases Susceptibility to Influenza Infection in Mice. *J Infect Dis.* 1 févr 2013;207(3):501-10.
85. Najera O, Gonzalez C, Toledo G, Lopez L, Ortiz R. Flow Cytometry Study of Lymphocyte Subsets in Malnourished and Well-Nourished Children with Bacterial Infections. *Clin Vaccine Immunol.* 1 mai 2004;11(3):577-80.
86. González-Torres C, González-Martínez H, Miliar A, Nájera O, Graniel J, Firo V, et al. Effect of Malnutrition on the Expression of Cytokines Involved in Th1 Cell Differentiation. *Nutrients.* 19 févr 2013;5(2):579-93.
87. González-Martínez H, Rodríguez L, Nájera O, Cruz D, Miliar A, Domínguez A, et al. Expression of Cytokine mRNA in Lymphocytes of Malnourished Children. *J Clin Immunol.* sept 2008;28(5):593-9.
88. Kubo C, Gajar A, Johnson BC, Good RA. The effects of dietary restriction on immune function and development of autoimmune disease in BXSb mice. *Proc Natl Acad Sci.* 1 avr 1992;89(7):3145-9.
89. Piccio L, Stark JL, Cross AH. Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Leukoc Biol.* oct 2008;84(4):940-8.
90. Frederich RC, Löllmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, et al. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest.* 1 sept 1995;96(3):1658-63.
91. Ahima, Rexford S., Prabakaran, D., Mantzoros, Christos, Qu, Daqing, Lowell, Bradford, Maratos-Flier, Eleftheria, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 18 juill 1996;382:250-2.
92. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *J Clin Oncol.* janv 2015;33(1):90-9.
93. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* avr 2016;57:58-67.
94. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate J-M, et al. Nutritional Status Affects Treatment Tolerability and Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients: Results of an AGEO Prospective Multicenter Study. *Oncology.* 2011;81(5-6):395-402.
95. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer.* mai 2004;90(10):1905-11.
96. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, Rigal O, Hamidou H, Paillot B, et al. Baseline Nutritional Status Is Predictive of Response to Treatment and Survival in Patients Treated by Definitive Chemoradiotherapy for a Locally Advanced Esophageal Cancer. *Am J Gastroenterol.* nov 2007;102(11):2557-63.
97. Lin L, Zhao J, Hu J, Huang F, Han J, He Y, et al. Impact of Weight Loss at Presentation on Survival in Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKI) Sensitive Mutant Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with First-line EGFR-TKI. *J Cancer.* 2018;9(3):528-34.
98. Rossi S, Di Noia V, Tonetti L, Strippoli A, Basso M, Schinzari G, et al. Does sarcopenia affect outcome in patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations? *Future Oncol.* avr 2018;14(10):919-26.
99. Ueno N, Banno S, Endo Y, Tamura M, Sugaya K, Hashigaki S, et al. Treatment status and safety of crizotinib in 2028 Japanese patients with ALK-positive NSCLC in clinical settings. *Jpn J Clin Oncol.* 1 juill 2019;49(7):676-86.

100. Cortellini A, Verna L, Porzio G, Bozzetti F, Palumbo P, Masciocchi C, et al. Predictive value of skeletal muscle mass for immunotherapy with nivolumab in non-small cell lung cancer patients: A "hypothesis-generator" preliminary report: Sarcopenia in NSCLC. *Thorac Cancer*. févr 2019;10(2):347-51.
101. Nishioka N, Uchino J, Hirai S, Katayama Y, Yoshimura A, Okura N, et al. Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 3 avr 2019;8(4):450.
102. Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, Hirata H, Nishida S, Miyake K, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci Rep*. déc 2019 ;9(1).
103. Heidelberger V, Goldwasser F, Kramkimel N, Jouinot A, Huillard O, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenic overweight is associated with early acute limiting toxicity of anti-PD1 checkpoint inhibitors in melanoma patients. *Invest New Drugs*. août 2017;35(4):436-41.
104. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.
105. Kruijenga H, van Keeken S, Weijs P, Bastiaanse L, Beijer S, Huisman-de Waal G, et al. Undernutrition screening survey in 564,063 patients: patients with a positive undernutrition screening score stay in hospital 1.4 d longer. *Am J Clin Nutr*. 1 avr 2016;103(4):1026-32.
106. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*. mars 2010;102(6):966-71.
107. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. nov 2014;9(11):1618-24.
108. Wie G-A, Cho Y-A, Kim S-Y, Kim S-M, Bae J-M, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition*. mars 2010;26(3):263-8.
109. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2018-28.
110. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 10 déc 2017;35(35):3924-33.
111. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 févr 2018;4(2):210.
112. Popinat G, Cousse S, Goldfarb L, Becker S, Gardin I, Salaün M, et al. Sub-cutaneous Fat Mass measured on multislice computed tomography of pretreatment PET/CT is a prognostic factor of stage IV non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *OncoImmunology*. 4 mai 2019;8(5):e1580128.
113. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. *Semin Immunol*. sept 2015;27(5):322-33.

114. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primer.* juin 2018 ;4(1).

Résumé

Introduction

La dénutrition est un phénomène fréquent en oncologie, elle est un facteur pronostique péjoratif et diminue l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie. L'effet de la dénutrition sur l'efficacité de l'immunothérapie a été peu étudié. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'effet de la dénutrition sur la réponse à l'immunothérapie par anticorps anti-PD1/PD-L1 dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC).

Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective au sein du service de pneumologie du CHU de Rouen, incluant des patients traités par immunothérapie par anticorps anti-PD1/PD-L1 pour CBNPC. Un patient était considéré comme dénutri s'il présentait au moins un des critères suivants : Indice de masse corporelle $< 18.5\text{kg/m}^2$, perte de poids de 5% en 3 mois ou perte de poids de 10% sans notion de durée. Le critère de jugement principal était le taux de progression tumorale comme meilleure réponse à l'immunothérapie selon les critères RECIST v1.1. Les critères secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale et les toxicités induites par l'immunothérapie.

Résultats

Cent cinquante-deux patients ont été inclus, dont 51 (34%) étaient dénutris. Cinquante-et-un patients étaient traités en première ligne par immunothérapie, dont 21 (41%) patients dénutris. Dans la population totale, 33% des patients dénutris avaient une progression comme meilleure réponse tumorale, contre 30% parmi les patients non dénutris (OR : 1,32 [0,4 – 4,08], $p = 0,6$). Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 8,0 mois en cas de dénutrition contre 6,7 (HR = 1,06 [0,7 – 1,6], $p=0,79$) et de 42,8 mois contre 22,9 (HR = 0,8 [0,43 – 1,36], $p = 0,44$) respectivement. Dans la population traitée en première ligne le taux de progression comme meilleure réponse tumorale était de 29% dans le groupe dénutris contre 30% (OR : 1,0 [0,13 – 7,89], $p = 0,99$). La médiane de survie sans progression était de 18,3 mois chez les patients dénutris contre 7 (HR = 0,69 [0,31 – 1,55], $p = 0,36$). La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les deux groupes. Trente (19,7%) de l'ensemble des patients ont présenté un effet indésirable de grade ≥ 3 . Ce pourcentage était de 23,5% dans le groupe dénutris et de 17,8% dans le groupe dénutri ($p = 0.54$)

Conclusion

Notre étude ne met pas en évidence d'impact de la dénutrition sur l'efficacité de l'immunothérapie par anticorps anti-PD1 dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules.

Mots clés : cancer du poumon non à petites cellules, dénutrition, immunothérapie, anti-PD1, anti-PD-L1