



HAL
open science

Rôle de la sarcopénie chez des patients traités par inhibiteurs de check point immunitaire dans le cadre de cancers solides métastatiques

Haya Laura Haik

► To cite this version:

Haya Laura Haik. Rôle de la sarcopénie chez des patients traités par inhibiteurs de check point immunitaire dans le cadre de cancers solides métastatiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02418266

HAL Id: dumas-02418266

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02418266>

Submitted on 18 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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

N° 3016

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2019 par

Laura HAIK

Née le 19 juin 1989 à Paris 14^{ème}

**IMPACT DE LA SARCOPÉNIE CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR
INHIBITEURS DE CHECK-POINT IMMUNITAIRE DANS LE CADRE
DE CANCERS SOLIDES MÉTASTATIQUES**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Amaury DASTE

Membres du jury

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD	Président
Monsieur le Professeur Guy KANTOR	Juge
Monsieur le Professeur Patrick BLANCO	Juge
Monsieur le Docteur Amaury DASTE	Directeur
Madame le Docteur Sophie COUSIN	Juge
Monsieur le Professeur François GOLDWASSER	Rapporteur

Remerciements

Aux membres du jury et au rapporteur de thèse

A notre Président du jury

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service d'oncologie médicale au CHU de Bordeaux

Monsieur RAVAUD, vous m'honorez aujourd'hui en présidant ma thèse.

Simplement merci.

Merci de votre soutien et de votre réassurance durant mon internat.

Merci pour la bienveillance et l'humanité que vous accordez à chacun des internes en ne laissant jamais personne de côté et en étant toujours juste dans vos décisions.

Si on rêve un jour d'être oncologue médical, c'est parce qu'on croise sur notre chemin des personnes telles que vous.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux et de ma reconnaissance.

A nos juges

Monsieur le Professeur Guy KANTOR

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service de radiothérapie à l'Institut Bergonié

Monsieur KANTOR, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être juge de ce travail.

J'ai beaucoup appris en étant à vos côtés durant mon semestre de radiothérapie. J'ai également grandi. J'ai ri aussi.

Vous avez le don de sonder l'âme humaine et de guider les gens.

Merci de m'avoir guidé.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Patrick BLANCO

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service d'immunologie et immunogénétique au CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et de juger de ce travail de thèse qui se voit enrichi de votre savoir.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Amaury DASTE

Praticien Hospitalier – CHU de Bordeaux, Hôpital Saint-André

Amaury,

Je t'ai toujours admiré. Tu allies patience, dévouement, humilité et humanité envers les patients. Avec nous les internes, tu es le rayon de soleil de la journée quand tu passes nous voir. Merci également d'avoir toujours pris le temps de nous transmettre ton savoir.

Je ne pouvais pas rêver mieux comme directeur de thèse. Tu as été disponible, réactif et tu m'as toujours encouragé sans jamais me presser.

Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

Je suis extrêmement honoré d'avoir fait ce bout de chemin sous ta direction.

Madame le Docteur Sophie COUSIN

Praticien Hospitalier – Institut Bergonié

Tu m'honores en étant juge de ce travail.

Tu es la personne qui m'a bouleversé durant mon internat. Tu m'as connu en plein moment de doutes et si j'ai persévéré et si je deviens oncologue aujourd'hui c'est en partie grâce à toi. Pour nous tous internes, tu es l'exemple de la douceur, la rigueur et de l'humanité.

Merci

A notre rapporteur

Monsieur le Professeur François GOLDWASSER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de service d'oncologie médicale à l'Hôpital Cochin

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Vos travaux nombreux et d'une grande qualité ont servi de fondement à cette étude. Je vous remercie très sincèrement de la rigueur de votre rapport.

Je vous prie de croire en l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

A ma famille

A mes parents,

Vous n'imaginez pas à quel point je vous aime, je vous admire et je vous suis reconnaissante. Merci de me soutenir inconditionnellement dans tous mes choix, merci de m'aimer comme on peut faire plus, merci de me protéger pour qu'il ne m'arrive jamais rien, merci de m'avoir appris à rire jusqu'aux larmes et merci de m'avoir toujours dis, lors des petites épreuves de la vie, que quoiqu'il arrive « demain il fera jour ».

Et si un jour je deviens maman, j'espère être l'exact mélange de vous deux.

Juste une chose, essayez d'arrêter de fumer je vous en prie !!

A ma dridounette,

J'ai les larmes aux yeux rien qu'en pensant que je vais te voir, parce que tu me manques beaucoup tu sais.

Je suis si fière de toi, de la femme et de la maman que t'es devenue. T'es une personne extraordinaire et je veux jamais que t'en doutes.

Sache que t'es la famille que j'ai choisi et que je serai toujours là pour toi, Pedro et tes enfants.

Merci pour ces milliers de kilomètres parcourus, sans toi ça n'aurait pas été pareil.

Je t'aime !!

A la famille HAIK et ses supers extensions,

A tous mes tonton, tata, cousins, cousines, petits cousins et petites cousines, tous tous mes préférés, je vous le promets ! Tous extrêmement brillants et intelligents comme papi Jacques (mon père bien sur le plus), tous très très gentils (..... le/la plus) et puis surtout très très rigolos (..... le/la plus).

Merci pour tous l'amour que vous savez donner.

On est une famille en or nous !!

Je vous aime !!

A tous ceux qui sont malheureusement partis trop tôt et en particulier à mon petit frère.

A Georges, mon amoureux

Le plus beau, le plus fort et le plus gentil des amoureux. Celui qui fait en sorte qu'il n'y ait jamais de problème que des solutions et qui sait transformer un quotidien monotone en une vie rêvée. T'es mon magicien de la vie ! et puis merci aussi de nous supporter, mes humeurs et moi (et tout particulièrement pendant la rédaction de cette thèse) !!

Je t'aime.

A mes amis de toujours

« The Team »

Marine, Léa, Irina, Marion, Margaux Andréa, Aude, Quentin, Steven, Youba.

A vous tous, à nos années lycée, à nos dizaines de vacances, week end, anniversaires passés ensemble, à tous nos fous rires, nos conneries, nos secrets qu'on se raconte lors des debriefs, toutes ces soirées (et toutes celles que j'ai loupé parce que ça fait 12 ans que j'en loupe à cause du travail aha). Mais qu'est-ce que je ferais sans vous hein ??? Merci les gars d'avoir toujours été là. Je vous aime !!

A Lisaboule et Fabito,

A nos 28, 29 et bientôt 30 ans d'amitié !! Ca rajeunit pas tout ça !

A nous Lisaton, à notre look incomparable quand on était petit au ski, au poney ou à la plage.

A Hélène et les garçons, aux Spice Girls et aux pop corns ! Toi aussi t'es un tournesol je te promets. Je t'aime fort

A Kiki et Margot,

Mes petites étoiles qui me guident dans le chemin de la vie.

A nos fou rires du lycée, nos diners rue de l'Université, nos discussions sans fin qui m'ont toujours ressourcées et au cinéma qui comble vos vies et qui continuera toujours de me faire rêver. J'ai hâte de vous retrouver. Je vous aime.

A Agnes, mon bichon,

On a grandi ensemble, on se croyait invincible, on a traversé les mêmes épreuves aux mêmes moments et qu'est-ce qu'on s'est marré !!

A toute la vie, nos 120 ans, et tous les futurs souvenirs.

Aux compagnons de l'externat

A Sofiane, parce que sans toi au deuxième semestre de la P1 j'y serai pas arrivée, à la Bachata, la Pena St Germain et à ton grain de folie.

A Jebrane et à toutes ces heures de travail durant l'externat. Parce que même si on se voit moins, je sais que quoiqu'il arrive on sera toujours là l'un pour l'autre. Jebrane, Professeur !!!!

A Charlito, le grand chir ortho.

A tous les copains de mes parents,

Vous m'avez tous vu grandir et moi je vous ai toujours considéré comme ma deuxième famille. Mention spéciale à tonton Criston et au robo qui fait peur quand on appuie sur le bouton !!

A toutes mes rencontres dans les Hôpitaux (ou cabinets médicaux) de Bordeaux et de sa périphérie

A la pneumologie de Bayonne,

A mon premier semestre et le meilleur, à ce service magique peuplé de gens formidables.

A toi petit poussin, tic et tac les indissociables, à nos marinières, on aura bossé c'est sûr mais on aura bien rigolé aussi.

Au grand Dr Sophie Schneider, merci de nous avoir guidé et de nous avoir fait grandir en douceur.

Au grand Dr Daniel Bonnet, parce que même si on a eu des fins de journées difficiles on les aura toujours commencé par tes bonnes blagues du matin.

A toi, ma Caro, mon coup de cœur. Je te souhaite de vite devenir la puer que tu rêves d'être, je sais que tu es faite pour ce métier.

Au G6,

Au Dr Stéphane Vigouroux, merci de m'avoir tant fait confiance. J'ai énormément appris à tes côtés !

A mes co-internes d'onco

A celle de la première heure, à mon ancienne coloc, Camille

La gentillesse et l'humour incarnée ! C'est toi !! Merci hein pour tout ce que t'as fait pour moi ! Merci de m'avoir soutenue ! Et puis surtout, merci de m'avoir tant de fois suivie à la Calle Ocho !! T'es un grand docteur maintenant ! Je t'aime fort mon poulet !

A toi Pauline, la fille aux mille facettes que j'ai su découvrir peu à peu. T'es brillante et rigoureuse, exigeante et d'une grande pudeur mais t'es aussi rêveuse, sensible et jusqu'au boutiste. A nos longues discussions ou on se prend à rêver d'être un peu plus optimistes ! et merci pour les pronostic et les multivariés !

A toi petit Luc, à notre semestre au 3 et surtout à nos confidences du matin !!

A Coriolan, Guillaume parce que vous êtes vraiment des gars supers et que vous me faites bien marrer.

A la radiothérapie, Mario, Morgane, Fred, Nico, merci c'était un super semestre !!

A tous les médecins,

Aux professeurs et docteurs : Ravaud, Bonnefoi, Kantor, Cousin, Gross-Goupil, Floquet, Daste, Bronnimann, Morin, Jouannet, Le Gall, Salabert, Debled, François, Cochin, Quenel-Tueux, Grelletty, Chakiba, Djalab, et tous ceux que je n'ai pas cité

Merci pour vos cours fondamentaux, merci pour la formation clinique au quotidien durant les stages et merci d'exister pour les patients et pour nous afin qu'on apprenne à vous ressembler.

Au grand Pr Bénichou

Merci pour cette découverte de la médecine générale ! Ce fut un semestre très enrichissant que je n'oublierais pas.

A toutes les équipes soignantes

A toute l'équipe du 4 :

Le 4, c'est l'étage de bergo où quand on pousse la porte on sait qu'on va tomber sur des sourires, des phrases toujours gentilles, un petit thé préparé avec amour !!

Une spéciale dédicace au pilier de Bergogo, Le Grand et Beau Pierre Sahores. Merci à toi.

A l'équipe du 3 :

Merci de nous avoir chouchouter avec Luc, on pouvait pas rêver mieux !

Et puis merci à tous les gens qu'on croise des dizaines de fois durant ces années et qui auront toujours un sourire plein de chaleur. Ca rend le quotidien plus doux !

Aux patients ainsi qu'à leurs familles,
Pour votre courage qui nous donne la force d'avancer.

A toutes mes rencontres de Bordeaux

A Alice,

Mon rayon de soleil ! Quand tu souris tout s'illumine et moi avec ! Je suis tellement contente de t'avoir rencontré, d'avoir vécu avec toi et d'avoir appris à te connaître toujours un peu plus. A toi mon amie.

A mes anciens colocataires

A la Colove de Pau, Léa, Georges, Alex, Annette

Ca aura été l'un des semestres les plus intenses de mon internat rempli d'amour, de beaucoup de soirées et d'amitiés qui je le sais dureront pour longtemps ! Je vous aime fort
A Pierre Legout et Louis Ledoux (presque coloc) : toujours dans la finesse les mecs c'est pour ça que je vous kif !

A ma coloc de nanas cours Pasteur !! A toi Justine, que j'admire dans ta détermination d'aller au bout des choses, de faire tous ce que tu veux, quand tu veux !

A tous les autres avec qui j'ai peut-être pas habité mais avec qui j'ai bien rigolé

Arnaud, Sam, Vanessa, Gobin, Marion, Mona, Gobin, Marie

A ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail

A Amaury

Au Dr Raynard

merci pour ces cours fondamentaux sur la cachexie cancéreuse et vos précieux conseils pour la réalisation de ce travail.

Aux statisticiens, Eric et Aurore. Merci Aurore pour ta grande disponibilité, de relire mes tableaux un samedi et de répondre au téléphone un dimanche.

A tous mes proches que j'ai fatigué avec ce travail, merci de m'avoir soutenue.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	14
1 LA SARCOPENIE.....	15
1.1 COMPOSITION CORPORELLE ET MASSE MUSCULAIRE.....	15
1.1.1 La composition corporelle.....	15
1.1.2 Le muscle strié squelettique.....	16
1.1.2.1 Constitution du muscle strié squelettique.....	16
1.1.2.2 Fonction du muscle strié squelettique.....	17
1.1.2.3 Métabolisme énergétique du muscle strié squelettique.....	17
1.1.3 Méthodes d'évaluation de la composition corporelle et de la masse musculaire.....	18
1.1.4 Le vieillissement musculaire : la sarcopénie primaire.....	19
1.2 SARCOPENIE ET CANCER.....	20
1.2.1 De la dénutrition protéino-énergétique à la cachexie cancéreuse.....	20
1.2.2 La cachexie cancéreuse.....	21
1.2.2.1 Mécanismes de la cachexie cancéreuse.....	22
1.2.2.2 Voies de signalisation impliquées dans la sarcopénie cancéreuse.....	23
1.2.3 Critères diagnostiques de la sarcopénie.....	24
1.2.4 Prévalence de la sarcopénie cancéreuse.....	25
1.2.5 Pronostic de la sarcopénie cancéreuse.....	26
1.2.6 Sarcopénie et toxicités des traitements anti-cancéreux.....	27
2 IMMUNITE ET CANCER.....	29
2.1 SYSTEME IMMUNITAIRE ET ONCOGENESE.....	29
2.1.1 Le concept d'immunosurveillance.....	30
2.1.2 Points de contrôle du système immunitaire.....	32
2.1.2.1 Molécules co-activatrices.....	33
2.1.2.2 Molécules co-inhibitrices.....	33
2.2 INHIBITEURS DE CHECK POINT IMMUNITAIRE.....	35
2.2.1 Développement des inhibiteurs de check point immunitaire.....	35
2.2.2 Indications en oncologie au stade métastatique.....	36
2.2.2.1 Cancer bronchique non à petites cellules.....	36
2.2.2.2 Cancer du rein à cellules claires.....	37
2.2.2.3 Cancer ORL (Oto-Rhino-Laryngé).....	38
2.2.3 Progression tumorale avec les ICPI.....	39
2.2.4 Effets indésirables liés à l'immunité.....	40
2.2.5 Biomarqueurs.....	41
3 RATIONNEL A L'ETUDE DE LA SARCOPENIE CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DES ICPI.....	42
3.1 Rationnel biologique.....	42
3.1.1 Données de pharmacocinétique.....	42
3.1.2 Mécanisme de résistance aux ICPI : le métabolisme tumoral.....	43
3.2 Données de la littérature.....	44
MATERIELS ET METHODE.....	45
1 OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	45
2 SCHEMA DE L'ETUDE.....	46
2.1 Patients.....	46
2.2 Critères d'inclusion.....	46
2.3 Critères d'exclusion.....	46
2.4 Données recueillies.....	46
2.5 Méthode de détermination du statut de sarcopénie.....	48
2.6 Analyse statistique.....	49

RESULTATS	50
1 RESULTATS DESCRIPTIFS	51
1.1 Caractéristiques générales des patients	53
1.2 Caractéristiques de la néoplasie.....	53
1.3 Caractéristiques nutritionnelles.....	53
1.4 Prévalence de la sarcopénie dans notre étude	54
1.5 Caractéristiques des patients selon le statut de sarcopénie	55
1.6 Traitement par inhibiteurs de check point immunitaire.....	58
2 RESULTATS ANALYTIQUES	60
2.1 Analyse du critère de jugement principal : comparaison de la survie sans progression dans la population totale selon le statut de sarcopénie.....	60
2.2 Analyse des critères de jugement secondaires	62
2.2.1 Comparaison de survie sans progression selon le statut de sarcopénie dans la cohorte de patients atteints de cancer du poumon.....	62
2.2.2 Comparaison de la survie globale selon le statut de sarcopénie dans la cohorte de patients atteints de cancer du poumon.....	63
2.2.3 Analyse de la réponse tumorale selon le type de cancer et le statut de sarcopénie	65
2.2.4 Analyse de la progression tumorale dans les 90 jours suivant l'initiation de l'immunothérapie selon le statut de sarcopénie	66
2.2.5 Analyse des événements indésirables sévères liés à l'immunothérapie	67
2.2.6 Association de la sarcopénie à la survenue d'EILI sévères.....	68
2.2.7 Analyse de la concordance entre les critères de dénutrition selon l'AFSOS et la sarcopénie. .	68
2.2.8 Analyse de la survie sans progression selon le statut de cachexie dans la population totale....	69
DISCUSSION	71
CONCLUSION	78
BIBLIOGRAPHIE	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les différentes modélisations de la composition corporelle : atomique ; moléculaire ; cellulaire ; tissulaire ; bicompartimental. O : oxygène ; C : carbone ; H : hydrogène ; Na : sodium ; K : potassium ; Ca : calcium ; P : phosphore ; Cl : chlore ; Prot : protéines ; TG : triglycérides ; Sol : solide.....	15
Figure 2 : Représentation schématique de la structure du muscle (d'après « cours institut myologie »).....	16
Figure 3 : Critères de dénutrition selon l'AFSOS au stade métastatique, palliatif avancée et phase terminale (d'après « nutrition chez le patient adulte atteint de cancer »)(16).....	21
Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques de la cachexie cancéreuse (d'après Fearon et al) (18).....	22
Figure 5 : Mécanismes intracellulaires de la sarcopénie (d'après Argilès et al) (21).....	23
Figure 6 : Les six propriétés de la cellule tumorale selon Hanahan et Weinberg (56).....	29
Figure 7 : Les quatre nouvelles propriétés du cancer selon Hanahan et Weinberg (57).....	30
Figure 8 : Immuno-editing d'après Strausberg et al (59).....	31
Figure 9 : Le cycle cancer immunité d'après Chen et al (60).....	32
Figure 10 : Expression de CTLA-4 et de PD-1 dans la réponse immunitaire d'après Pardoll et al (1).....	34
Figure 11 : Méthode de détermination de la surface musculaire totale.....	48
Figure 12 : Diagramme de flux d'inclusion des patients dans notre étude.....	50
Figure 13 : Prévalence de la sarcopénie au sein de la population totale, des cancers du poumon, et des patients inclus dans des essais thérapeutiques.....	54
Figure 14 : Répartition des différentes classes d'ICPI dans la population totale.....	58
Figure 15 : Fonction de survie sans progression selon le statut de sarcopénie dans la population totale.....	60
Figure 16 : Fonction de survie sans progression selon le statut de sarcopénie chez les patients présentant un cancer du poumon.....	62
Figure 17 : Fonction de survie globale selon le statut de sarcopénie chez les patients présentant un cancer du poumon.....	64
Figure 18 : Fonction de survie sans progression selon le statut de la cachexie dans la population totale.....	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Méthodes d'évaluation de la composition corporelle.....	18
Tableau 3 : Critères diagnostique d'évaluation de la sarcopénie.....	25
Tableau 5 : Sarcopénie et toxicité des traitements anti-cancéreux.....	28
Tableau 6 : Caractéristiques générales et nutritionnelles des patients dans la population totale (N=261) et chez les patients présentant un cancer bronchique (N=179).....	51
Tableau 7 : Caractéristiques générales et nutritionnelles des patients selon le statut de sarcopénie (N=261).....	56
Tableau 8: Liste des différents essais thérapeutiques auxquels ont participé les patients de notre population.....	59
Tableau 9 : Association de la sarcopénie à la survie sans progression dans la population totale (modèle de Cox multivarié).....	61
Tableau 10 : Association de la sarcopénie à la survie sans progression chez les patients présentant un cancer du poumon (modèle de Cox multivarié).....	63
Tableau 11 : Association de la sarcopénie à la survie globale chez les patients présentant un cancer du poumon (modèle de Cox multivarié).....	64
Tableau 12 : Taux de réponse selon le type de cancer.....	65
Tableau 13 : Taux de réponse selon le statut de sarcopénie.....	65
Tableau 14 : Association de la sarcopénie au taux de réponse tumorale dans la population totale, excepté les cancers de vessie (modèle de Cox multivariée).....	66
Tableau 15: Association de la sarcopénie à la progression tumorale dans les 90 jours suivant l'initiation de l'immunothérapie.....	66
Tableau 17 : Évènements indésirables liés à l'immunothérapie sévères.....	67
Tableau 18 : Association de la sarcopénie aux EILI sévères.....	68
Tableau 16 : Concordance entre les critères de dénutrition et la sarcopénie (test du Chi-2) ...	69
Tableau 19 : Association de la cachexie à la survie sans progression dans la population totale modèle de Cox multivariée).....	70

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-FU : 5-Fluoro-uracil
Ac : Anticorps
AFSOS : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support
Akt : Protéine kinase B
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ATP : Adénosine triphosphate
AWGOS : Asian Working Group on Sarcopenia
BCL-2 : B Cell Lymphoma 2
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes
CPS : Combined Positive Score
CRP : C Reactive Protein
CT : Cellule Tumorale
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Event
CTLA4 : Cytotoxic T lymphocyte Associated Antigen 4
DHEA : Dihydroépiandrostérone
DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine
DLT : Dose Limitante Toxique
EILI : Effets Indésirables Liés à l'Immunité
EMA : European Medicines Agency
ESMO : European Society for Medical Oncology
EWGOS : European Working Group on Sarcopenia
FDA : Food and Drug Administration
FOXO : Forkhead box O
GH : Growth Hormone
HPV : Human Papilloma Virus
HR : Hazards Ratio
ICPI : Inhibiteurs de Check Point Immunitaires
IDO : Indoleamine 2-3 dioxygenase
IGF1 : Insulin-like Growth Factor
IgG : Immunoglobulin G
IL1 : Interleukine 1
IL6 : Interleukine 6
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMDC : International Metastatic RCC Database Consortium
IMS : Index Musculo-Squelettique
irRECIST : Immune related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
IWGS : International Working Groupe on Sarcopenia
JAK : Janus kinase

LT : Lymphocyte T
MAFBX : Muscle atrophy f-box protein 1
MAI : Maladie auto-immune
MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MSS : Muscle strié squelettique
mTOR : Mammalian Target of Rapamycin
MURF1 : Muscle ring finger containing protein 1
NF κ B : Nuclear factor κ B
NK : Natural Killer
OR : Odds Ratio
ORL : Oto-rhino-laryngé
PD-1 : Programmed cell death 1
PDL-1 : Programmed death ligand 1
Pi3K : Phosphoinositide3kinase
PIF : Proteolysis inducing factor
PK : Pharmacocinétique
PS : Performans Status
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI : Region of interest
RR : Relative Risk
SG : Survie Globale
SMAD2 : Mothers Against Decapentaplegic Homolog 2
SMT : Surface Musculaire Totale
SSP : Survie Sans Progression
STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3
TAM : Tumor Associated Macrophages
TAT : Tissu Adipeux Total
TCR : T Cell Receptor
TILS : Tumor Infiltrating Lymphocytes
TMB : Tumor Mutational Burden
TNF α : Tumor Necrosis Factor α
TR : Taux de réponse
TRO : Taux de réponse objective
UCP : Uncoupling protein
UPP : Complexe proteolytique ubiquitine-proteasome dépendant

INTRODUCTION

Au cours du vieillissement, il existe de manière physiologique une atrophie musculaire, appelée sarcopénie. En oncologie, notamment au cours de maladies agressives métastatiques, ce processus est accéléré aboutissant à un état de cachexie cancéreuse qui précède souvent le décès.

L'avènement des inhibiteurs de check point immunitaire (ICPI) a bouleversé la prise en charge de nombreux cancers au stade métastatique (1). Ils ont pour but de réactiver le système immunitaire afin de lutter contre la maladie cancéreuse et entraîne en contre partie des effets indésirables liés à l'immunité (EILI). Or, l'efficacité d'une telle réponse immune est à ce jour inconnue chez les patients sarcopéniques de même que la tolérance à ces nouvelles molécules.

Ainsi, nous nous intéresserons dans un premier temps à la sarcopénie cancéreuse ; dans un second temps aux rôles des ICPI et à leur impact métabolique.

Enfin, nous présenterons les résultats de notre étude sur l'impact de la sarcopénie dans la réponse aux ICPI ainsi que sur la survenue de toxicités chez des patients traités dans le cadre de cancers solides métastatiques.

1 LA SARCOPENIE

1.1 COMPOSITION CORPORELLE ET MASSE MUSCULAIRE

1.1.1 La composition corporelle

La composition corporelle correspond à l'analyse du corps humain en compartiments.

Il existe plusieurs modèles représentés dans la figure 1, selon que l'on se situe au niveau atomique, moléculaire, cellulaire ou tissulaire. Le modèle le plus simple est le modèle bi-compartimental regroupant la masse maigre et la masse grasse. Dans ce modèle, la masse grasse est dépourvue d'eau et la masse maigre en contient une proportion fixe (73%). La masse grasse contient les triglycérides stockés dans les adipocytes au niveau viscéral, intramusculaire et sous-cutané. La masse maigre correspond à la somme de l'eau, des os et des organes dont les muscles. Brozek (2) a proposé un modèle à quatre compartiments : masse grasse, masse cellulaire active, eau extracellulaire et masse minérale osseuse. La masse cellulaire active correspond à l'ensemble des cellules des différents organes et muscles. L'intensité du métabolisme de cette masse détermine les besoins énergétiques de l'organisme. L'eau extracellulaire correspond à l'ensemble des liquides interstitiels et au plasma. La masse minérale osseuse contient l'ensemble des cristaux de phosphates tricalciques du squelette.

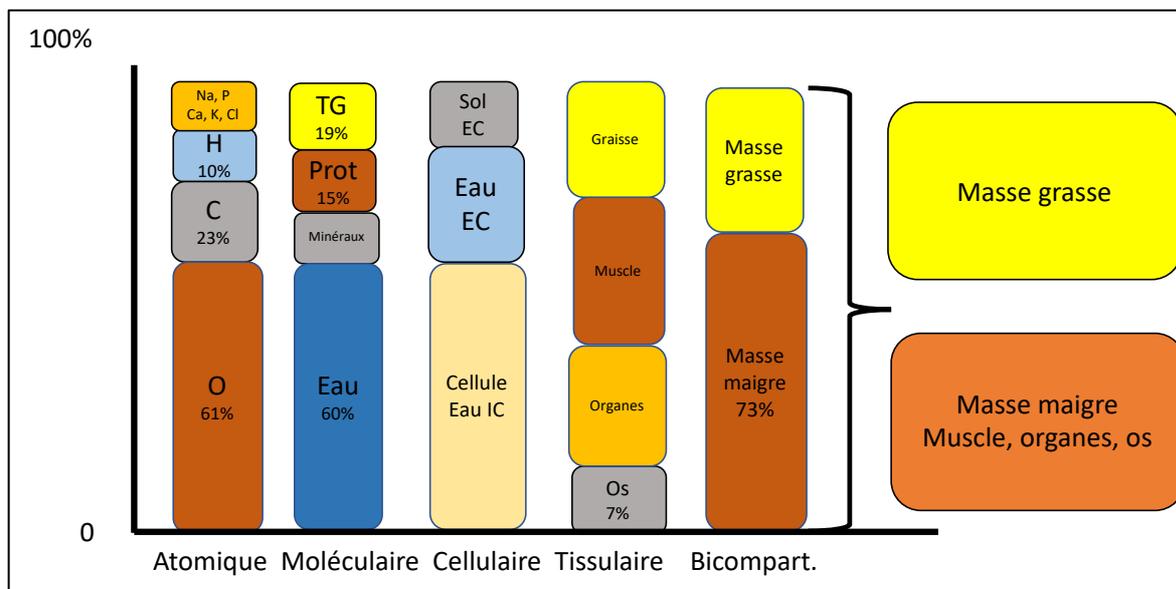


Figure 1 : Les différentes modélisations de la composition corporelle : atomique ; moléculaire ; cellulaire ; tissulaire ; bicompartimental. O : oxygène ; C : carbone ; H : hydrogène ; Na : sodium ; K : potassium ; Ca : calcium ; P : phosphore ; Cl : chlore ; Prot : protéines ; TG : triglycérides ; Sol : solide

1.1.2 Le muscle strié squelettique

1.1.2.1 Constitution du muscle strié squelettique

Le muscle strié squelettique (MSS) est composé de fibres musculaires (myocytes) groupées en faisceaux. Ceux-ci sont regroupés pour former le muscle. A chaque niveau de groupement, différents tissus conjonctifs englobent le paquet.

Chaque fibre musculaire comporte un noyau et un cytoplasme (sarcoplasme) principalement constitué de myofibrilles, de granules de glycogène et de mitochondries.

L'unité principale de la myofibrille est le sarcomère qui renferme trois types de filaments : les filaments épais ou bandes anisotropes constitués de myosine ; les filaments fins ou isotropes constitués principalement d'actine, de nébuline, de tropomyosine, des complexes de troponine et les filaments assurant l'élasticité musculaire.

L'ensemble de ces fibres musculaires possède des propriétés contractiles et métaboliques propres. Ainsi, on regroupe deux grandes catégories de muscles (3) :

- les muscles de posture constitués de fibres de types I, à contraction lente et de métabolisme oxydatif.
- les muscles d'action constitués de fibres de types IIa à contraction rapide de métabolisme oxydatif et glycolytique ainsi que de fibres IIb de métabolisme principalement glycolytique.

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la proportion des différentes fibres ce qui fait que chaque individu a une répartition musculaire propre.

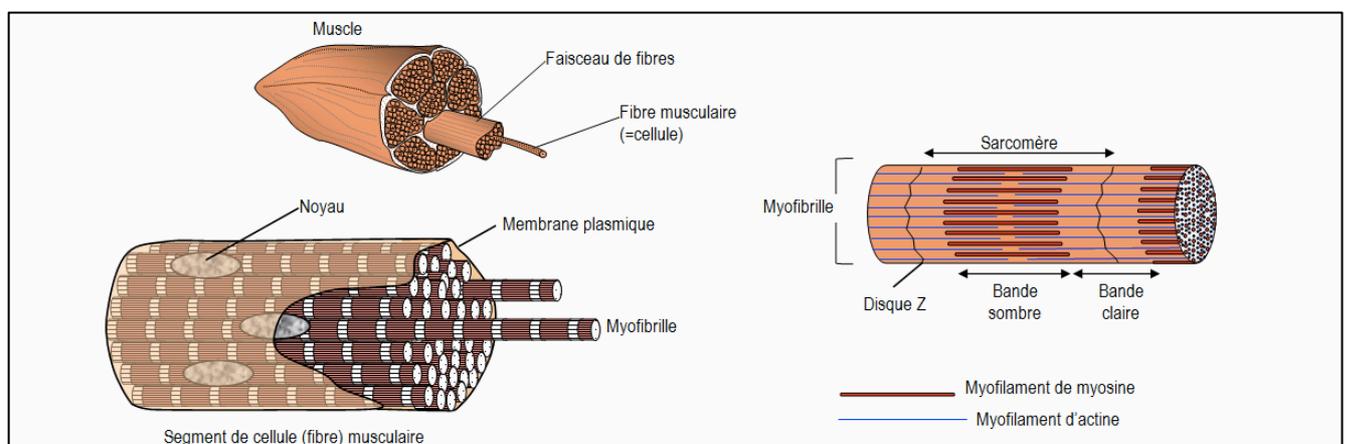


Figure 2 : Représentation schématique de la structure du muscle (d'après « cours institut myologie »).

1.1.2.2 Fonction du muscle strié squelettique

La principale fonction du MSS est la contraction, permettant le mouvement ou la posture. La contraction est générée par le chevauchement des filaments d'actine et de myosine qui entraîne un raccourcissement de tous les sarcomères connectés et un changement de longueur des myofibrilles. Elle est stimulée par des potentiels d'action transmis par les motoneurones dont le principal neurotransmetteur est l'acétylcholine.

La puissance musculaire dépend principalement du nombre de sarcomères et par conséquent de la section transversale du muscle (3).

1.1.2.3 Métabolisme énergétique du muscle strié squelettique

Le muscle est un organe insulino-dépendant et le principal réservoir en protéines et en glycogène.

Les substrats énergétiques utilisés dépendent de son activité.

- Au repos : le métabolisme énergétique est faible, de l'ordre de 10 à 15kcal/kg/j et les principaux substrats énergétiques sont les lipides via la phosphorylation oxydative des acides gras circulants.
- A l'effort : la consommation énergétique sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) augmente selon l'intensité, la durée et l'entraînement à l'exercice.

Initialement, le muscle utilise de l'énergie sous forme de phosphocréatine puis très rapidement les glucides de manière quasi exclusive. Le métabolisme glucidique peut être anaérobie via la glycogénolyse ou la glycolyse qui produit de l'acide lactique. La production d'énergie dans des conditions aérobie est quant à elle, un phénomène beaucoup plus lent mais qui fournit 95% de l'ATP.

Lorsque l'effort se prolonge, les lipides deviennent les principaux substrats et dans une moindre mesure les protéides ainsi que les lactates.

1.1.3 Méthodes d'évaluation de la composition corporelle et de la masse musculaire

Les différentes méthodes d'évaluation de la composition corporelle et de la masse musculaire sont représentées dans le tableau 1. Elles comprennent les mesures anthropométriques, l'impédancemétrie, l'absorption biphotonique, l'imagerie, les paramètres biologiques et l'évaluation de la force musculaire.

Nous nous intéresserons de manière plus précise à l'estimation de la masse musculaire à partir de la tomодensitométrie.

Tableau 1 : Méthodes d'évaluation de la composition corporelle.

TECHNIQUE	METHODE D'EVALUATION
Anthropométrie	IMC Périmètre brachial Circonférence de cuisse Mesure du pli tricipital
Impédancemétrie	Mesure de la conductivité des tissus
Absorption biphotonique DEXA	Mesure de la densité des tissus grâce au rayons X de faible intensité
Imagerie : Tomodensitométrie	Mesure de la densité des tissus grâce au rayons X (scanner)
Évaluation de la force musculaire	Dynamomètre : force de préhension Flexion/extension du genou Débit expiratoire maximal
Biologie : Rapport Créatinine / Cystatine C Score pronostique de Glasgow	Rapport Créatinine / Cystatine C Créatinine : reflet de la masse musculaire Cystatine C : reflet du débit de filtration glomérulaire Score pronostique de Glasgow Albuminémie (> ou < à 35g/l) CRP (> ou < à 10mg/l)

La tomодensitométrie est une technique de routine en oncologie pour l'évaluation de la réponse tumorale. L'atténuation des faisceaux de rayons X diffère selon le tissu permettant une estimation de la masse musculaire totale, de la graisse intraviscérale et sous cutanée.

La méthodologie actuellement validée pour l'estimation de la masse musculaire est la mesure de l'Index Musculo Squelettique (IMS) en cm^2 par m^2 à partir d'une coupe de scanner passant par L3 avec un seuillage précis permettant d'éliminer la graisse intra musculaire.

Le choix de L3 a été établi par Shen et al (4) dans une étude portant sur 328 sujets sains. Six coupes de scanner à partir de L4 L5 permettaient d'évaluer la masse musculaire. Les auteurs ont mis en évidence que la coupe située à plus 5 cm au-dessus de L4 L5 est celle qui corrèle le mieux avec le volume musculaire squelettique du corps entier.

Le seuillage utilisé pour déterminer la masse musculaire sans tissu adipeux est de - 29 à + 150 Unités Hounsfield ; celui utilisé pour le tissu adipeux est de - 190 à - 30 UH. Ils ont été validés à partir de l'étude de Mitsopoulos et al (5).

Elle comparait différentes techniques de seuillage du muscle squelettique sans tissu adipeux et de la graisse à partir d'une jambe et d'un bras de cadavre.

L'estimation de la masse musculaire corporelle totale se détermine ensuite par le contour des différents muscles abdominaux passant par L3 : les psoas, les muscles paravertébraux (érecteurs et carré des lombes), les muscles de la paroi abdominale (transverse, oblique externe et interne et droit). Il existe plusieurs logiciels permettant ces mesures comme le Slice-O-Matic software mais en pratique tous les logiciels de traitement de l'image par scanner permettent l'estimation de la masse musculaire.

1.1.4 Le vieillissement musculaire : la sarcopénie primaire

Le vieillissement musculaire, aussi appelé sarcopénie primaire, a été initialement décrit par Baumgartner en 1998 (6). Aujourd'hui trois groupes de travail issus de l'European Working Group on Sarcopenia (EWGOS) en 2010 (7); de l'International Working Groupe on Sarcopenia (IWGS) en 2011(8) et de l'Asian Working Group on Sarcopenia (AWGOS) en 2014 (9) se sont accordés sur une définition consensuelle. La sarcopénie est ainsi caractérisée par une composante quantitative et qualitative : la perte de masse musculaire, la réduction de la force musculaire ou réduction de la performance physique associée ou non à une augmentation de la masse grasse.

La fonte musculaire augmente avec l'âge et diffère selon le sexe (10) (11) : chez les hommes âgés de 60 à 70 ans les taux varient de 0 à 30 % et jusqu'à 40 % pour les plus de 70 ans ; chez les femmes, la prévalence semble plus faible (0 à 25 % tous âges confondus).

Sur le plan physiologique, il existe une réduction du nombre et surtout de la surface des fibres de type IIb et dans une moindre mesure des fibres IIa, passant de 60 % chez l'homme jeune à moins de 30 % après 80 ans (12).

On note également un regroupement des fibres de type I associé à une réduction de leur innervation. Celle-ci est caractérisée par une réduction du nombre d'unités motrices actives. Ainsi c'est la capacité glycolytique du muscle qui est globalement réduite au cours du vieillissement. Cette fonte musculaire concerne surtout les membres inférieurs et notamment le muscle vaste latéral.

Sur le plan métabolique, la fonte musculaire est secondaire à un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines sous l'influence de facteurs hormonaux et de l'activité physique (13). Les perturbations hormonales sont : la baisse des hormones sexuelles (testostérone et DHEA), de la GH (growth hormone) et de l'IGF1 (insulin-like growth factor). Les principales hypothèses des dysfonctions métaboliques suggèrent une résistance aux facteurs anabolisants comme l'insulinorésistance ainsi qu'une réduction globale de la synthèse des protéines myofibrillaires et mitochondriales. Il existerait également une activation de la protéolyse du système protéasome-ubiquitine dépendant via la sécrétion de protéines de l'inflammation telles que l'Interleukine 1 (IL1), l'Interleukine 6 (IL6) et le TNF α (tumour necrosis facteur).

1.2 SARCOPENIE ET CANCER

1.2.1 De la dénutrition protéino-énergétique à la cachexie cancéreuse.

La gravité d'un cancer est fonction du syndrome tumoral et de la perte d'énergie engendrée. Lorsqu'on traite un patient, il faut donc prendre en compte les caractéristiques de la maladie afin de proposer le meilleur traitement mais également considérer son statut nutritionnel et métabolique dans le but d'être le moins toxique possible. Les principaux marqueurs de la déplétion énergétique passaient jusque-là par les critères de dénutrition (figure 3) et par l'état général. Ils présentent néanmoins certaines limites. Dans l'étude NutriCancer 1 (14) qui analysait le lien entre le performans status (PS) et la dénutrition, les auteurs ont mis en évidence que la moitié des patients PS 0 ou 1 étaient dénutris. De la même manière, l'IMC (indice de masse corporelle) peut correspondre à des situations cliniques très diverses notamment chez les patients obèses ou présentant un troisième secteur comme l'a montré l'étude de Martin et al (15). C'est pourquoi le concept de dénutrition tend à être remplacé par celui de cachexie cancéreuse qui considère à la fois le syndrome inflammatoire et le syndrome métabolique associé.

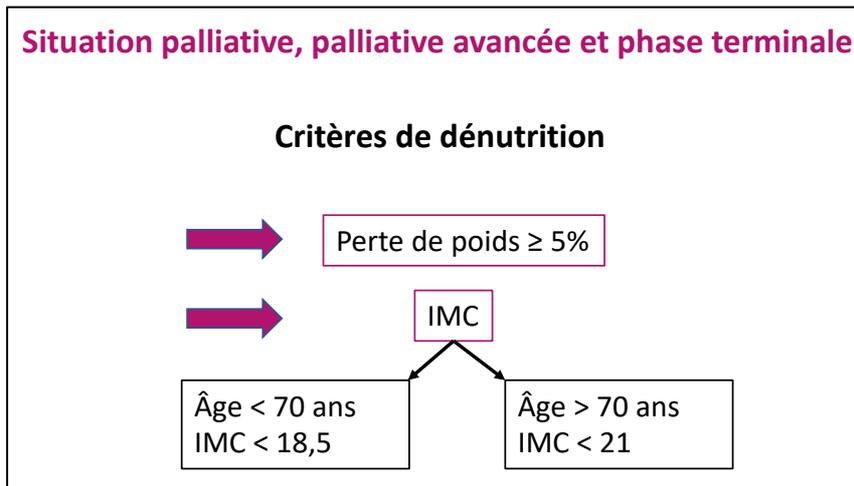


Figure 3 : Critères de dénutrition selon l'AFSOS au stade métastatique, palliatif avancé et phase terminale (d'après « nutrition chez le patient adulte atteint de cancer »)(16).

1.2.2 La cachexie cancéreuse

Fearon et al (17) ont ainsi établi des recommandations sur la définition, le diagnostic et la prise en charge de la cachexie cancéreuse.

Elle se caractérise par un syndrome multifactoriel de perte de masse musculaire squelettique, avec ou sans perte de masse grasse, réfractaire au support nutritionnel classique et altérant le pronostic fonctionnel.

On distingue trois stades de sévérité dans la cachexie cancéreuse :

- La pré-cachexie marquée par une anorexie, des perturbations métaboliques, un syndrome inflammatoire et une perte de poids inférieure à 5 % au cours des six derniers mois.
- La cachexie caractérisée par une perte de poids supérieure à 5 % au cours des six derniers mois ; ou une perte de poids supérieure à 2 % associée soit à un IMC < 20 ou soit à une sarcopénie.
- La cachexie réfractaire associe la cachexie à une maladie réfractaire à tout traitement et à un état fonctionnel sévèrement altéré (PS 3 ou 4) annonçant le plus souvent un décès imminent.

1.2.2.1 Mécanismes de la cachexie cancéreuse.

La tumeur sécrète des cytokines pro-cachectiques entraînant des modifications hormonales, métaboliques et une anorexie. Il en résulte une augmentation de la lipolyse, de la protéolyse, une insulinoresistance ainsi qu'une baisse de la synthèse protéique (18). Ces facteurs entraînent également une réaction inflammatoire et une hyperproduction de glucose au niveau hépatique. En réponse le foie active des cycles futilés responsables d'une déperdition énergétique majeure. Un des cycles classiquement décrit est celui de Cori qui permet la transformation du lactate en glucose au prix d'un grand coût énergétique. D'autre part, l'activation de protéines découplantes telles que l'UCP 3 (19) seraient également responsables d'une fuite d'énergie au niveau de la respiration mitochondriale.

Sur le plan clinique, l'hypermétabolisme énergétique a été prouvé dans de nombreuses études comme celle de Vazeille et al (20) qui retrouvait une augmentation du métabolisme totale chez plus de la moitié des patients atteints de cancers avant tout traitement.

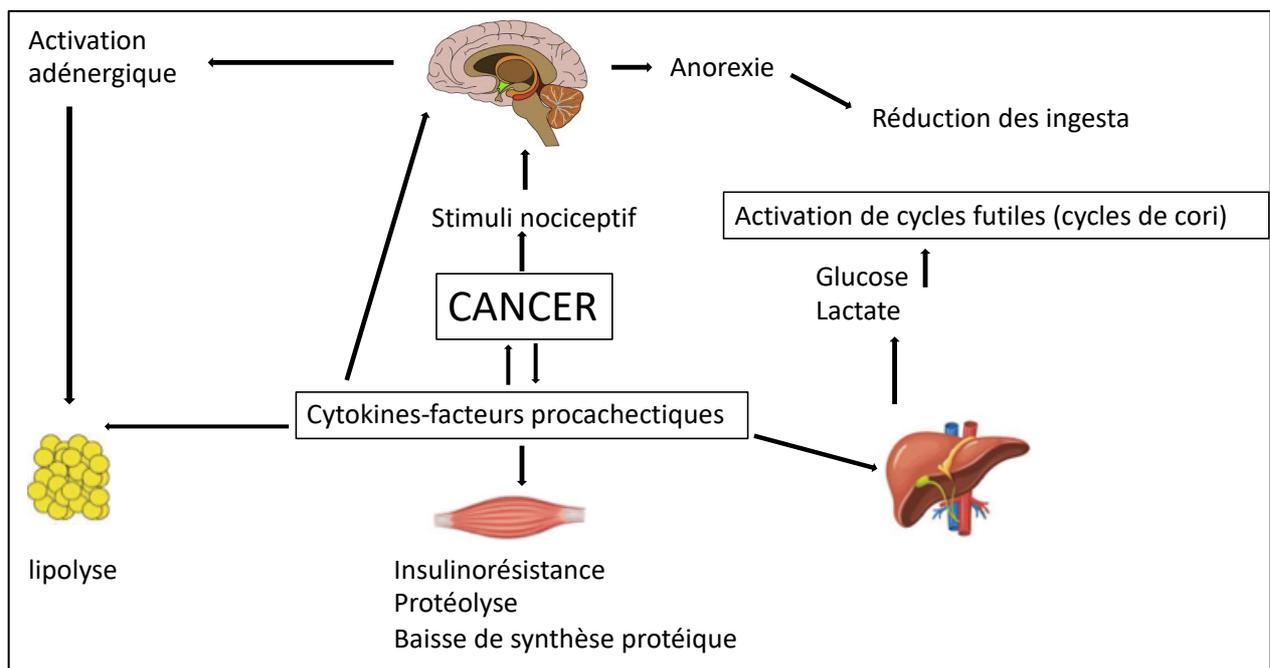


Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques de la cachexie cancéreuse (d'après Fearon et al) (18).

1.2.2.2 Voies de signalisation impliquées dans la sarcopénie cancéreuse

La sarcopénie cancéreuse résulte d'un déséquilibre de balance entre synthèse et dégradation protéique. Le défaut de synthèse protéique est multifactoriel (21) : baisse des apports alimentaires en protéines (anorexie, aversions alimentaires, dysphagie, douleur) et dérégulation de la voie anabolisante. Le dysfonctionnement de la voie anabolisante est médié par trois facteurs : la myostatine, l'IGF1 et l'insulinorésistance. En se fixant sur son récepteur, l'IGF1 a une double action : l'activation de la voie PI3K-AKT-mTOR qui permet la synthèse protéique et l'inhibition du MURF-1 (muscle ring finger containing protein-1) qui réduit la dégradation protéique. Des études ont récemment montré que les taux d'IGF1 et de myostatine pourraient être diminués en cas de cancer (22).

L'hypercatabolisme protéique est quant à lui secondaire soit à un état d'inflammation chronique soit à une baisse de l'activité physique. Les cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL1) activent directement deux voies : la voie NF- κ B (nuclear factor κ B) et la voie p38 JAK (janus kinase) qui entraînent l'expression de MURF-1, de MAFBX (muscle atrophy f-box protein 1) ainsi que la destruction des protéines et l'inhibition de leurs synthèses. Le PIF (proteolysis inducing factor) est un facteur protéolytique sécrété par les cellules tumorales qui active de la même manière les voies NF- κ B et p38 JAK. Certaines études amènent à penser que la sécrétion de ce facteur serait spécifique à la sarcopénie cancéreuse (23).

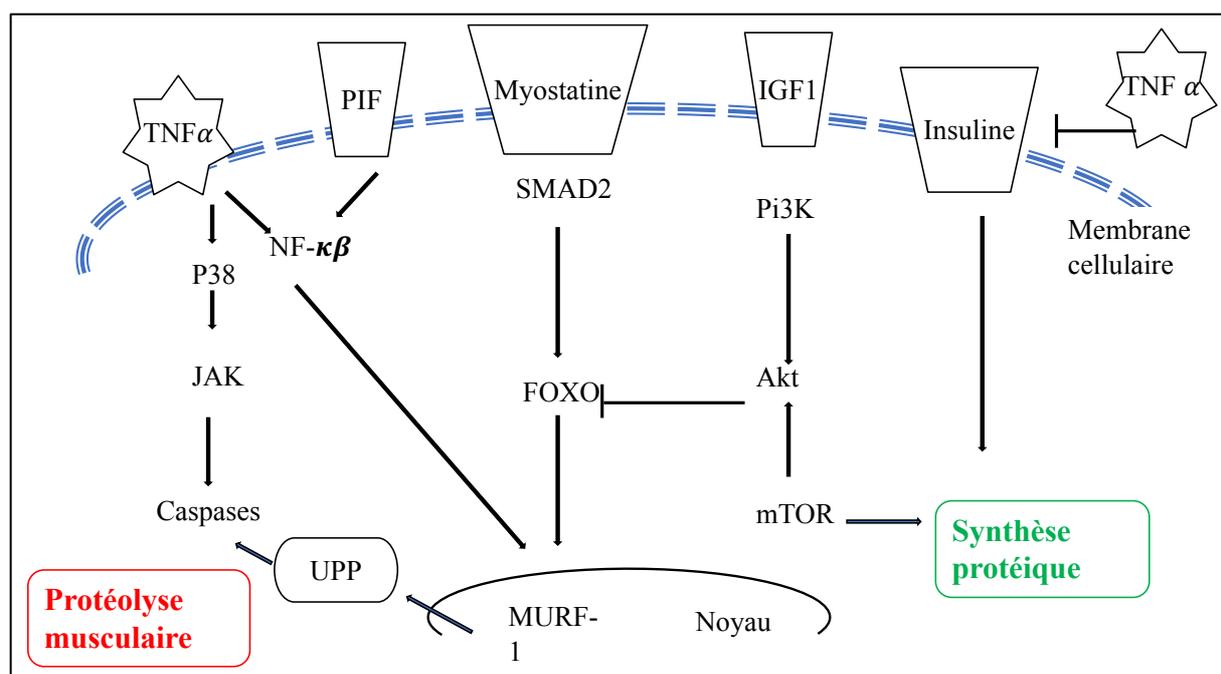


Figure 5 : Mécanismes intracellulaires de la sarcopénie (d'après Argilès et al) (21).

1.2.3 Critères diagnostiques de la sarcopénie.

Les critères diagnostiques de sarcopénie sont représentés dans le tableau 3 et sont issus de recommandations de sociétés savantes (8) (17) (24) .

En pratique clinique, l'estimation de la masse musculaire est approximative. Elle s'effectue généralement par l'œil du clinicien avec la recherche de l'amyotrophie quadricipitale subjective mais très informative ; mais aussi par le calcul de l'IMC, de la perte de poids et le dosage de l'albumine.

L'estimation de la masse musculaire à partir d'une coupe de scanner passant par L3 est devenue une méthode incontournable pour la recherche de la sarcopénie depuis la publication par l'équipe de Prado et al (25). Les auteurs ont montré que des patients suivis pour un cancer des voies respiratoires ou gastro-intestinal, obèses et sarcopéniques avaient un risque de mortalité plus élevé et cela indépendamment de facteurs tels que l'âge, le stade, le type de cancer ou le PS ((HR= 4,2 ; IC 95% (2,4-7,2) en analyse multivariée)). Du fait de l'accessibilité au scanner en oncologie, de nombreuses études se sont intéressées à l'évaluation de la masse musculaire. Il demeure cependant une absence de consensus sur les seuils de sarcopénie retenus. Dans l'étude de Prado et al citée plus haut (25), les critères ont été déterminés à partir de seuils d'index musculo-squelettique (IMS) spécifiques au sexe eux-mêmes associés à la mortalité dans leur cohorte de patients. Les critères de sarcopénie étaient : $IMS < 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez l'homme et $IMS < 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez la femme.

Dans l'étude de Mourtzakis et al, les auteurs ont cherché à déterminer ces seuils corrélés à l'absorptiométrie et à l'impédancemétrie. Les valeurs retrouvées étaient : $IMS < 55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez l'homme et $IMS < 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez la femme.

D'autres études ont également retenu des valeurs seuils propres à leurs cohortes de patients en utilisant des médianes pour chaque sexe (26) ou des valeurs corrélées à l'apparition de la toxicité (27).

Dans notre travail, les seuils retenus étaient ceux de Prado et al car ce sont les seuls corrélés à la mortalité en analyse multivariée.

Tableau 2 : Critères diagnostique d'évaluation de la sarcopénie.

TECHNIQUE	CRITERES
Anthropométrie	Périmètre brachial H : < 21,1cm F : < 19,9 cm
Impédancemétrie	IMS corps entier H : < 14,6 kg/m ² F : < 11,4 kg/m ²
Absorption biphotonique DEXA	IMS appendiculaire H : < 7,26 kg/m ² F : < 5,45 kg/m ²
Tomodensitométrie	IMS * H : < 52,4 kg/m ² F : < 38,5 kg/m ²
Évaluation de la force musculaire	Dynamomètre H : < 30 kg F : < 20 kg
Biologie : Rapport Créatinine / Cystatine C Score pronostique de Glasgow	Score pronostique de Glasgow CRP > 10 mg/l = 1 pt Albuminémie > 35g/l = 1 pt 0 : bon pronostic 1 : pronostic intermédiaire 2 : mauvais pronostic

IMS : index musculo-squelettique.

* seuils de sarcopénie dans l'étude de Prado et al (25)

1.2.4 Prévalence de la sarcopénie cancéreuse

La prévalence de la sarcopénie selon le primitif tumoral et le stade du cancer est rapportée dans le tableau 4. Les résultats sont très hétérogènes et dépendent de nombreux facteurs : la méthode d'évaluation (l'utilisation du scanner est le plus fréquent) ; le primitif tumoral ; le stade de la maladie ainsi que les paramètres cliniques tels que le sexe et l'âge.

Tous les cancers semblent être touchés par la sarcopénie avec une fonte musculaire plus marquée pour le cancer bronchique non à petites cellules, les cancers urothéliaux et les cancers digestifs (28). Les patients atteints de cancers ORL présentent fréquemment des difficultés à la prise alimentaire du fait de la localisation du primitif. Ils sont souvent dénutris et hypermétaboliques. Cependant les études sur la sarcopénie sont moins nombreuses car l'évaluation tumorale abdominale par scanner est moins fréquemment réalisée. Dans le cancer du sein par exemple, les femmes semblent être moins touchées.

La prévalence dépend aussi du stade de la maladie. Elle augmente au stade métastatique mais ces résultats ne sont pas retrouvés dans toutes les études.

En effet, une récente méta-analyse portant sur 7000 patients atteints de cancers solides tous stades et localisations confondus a ainsi montré que la sarcopénie était présente chez 38,6% des patients en pré-thérapeutique, chez 37,1 % avant chirurgie et 29% avant traitement par chimiothérapie ou thérapies ciblées (29).

Tableau : Prévalence de la sarcopénie selon le type de cancer (d’après Bozzetti et al) (30).

TYPE DE CANCER	MEDIANE (%)	AUTEURS
Poumon (métastatique)	61 (5-87)	Prado (25), Baracos (31), Stene (32), Kim (33)
Rein (loco-régional) (métastatique)	47 (25-55) 43 (29-68)	Antoun (34), Peyton , Psutka (35), Huillard (36)
Vessie	60 (38-70)	Smith (37), Fukushima (37), Psutka (39)
Tête et Cou	53%	Wendrich (40)
Sein (loco-régional) (métastatique)	14% 27%	Del Fabbro (41), Prado (42)
Pancréas (loco-régional) (métastatique)	44 (25-52) 61 (21-89)	Dalal (43), Peng (44)
Colo-rectal (loco-régional) (métastatique)	39 (25-60) 30 (19-71)	Prado (25), Lieffers (45)

1.2.5 Pronostic de la sarcopénie cancéreuse.

La sarcopénie est un facteur de mauvais pronostic que ce soit en terme de survie globale, survie sans progression et de qualité de vie. Cela semble se retrouver dans les cancers métastatiques mais également localisés.

En effet, dans une récente méta-analyse portant sur 7800 patients atteints de cancers digestifs, Shachar et al (46), ont montré que la sarcopénie était associée à une baisse de survie globale (HR= 1,437 IC 95% = 1,32- 1,56, p<0,001) que ce soit au stade métastatique ou loco-régional. Ces résultats sont concordants avec les nombreuses données de la littérature montrant une aggravation du pronostic chez les patients dénutris et présentant un mauvais état général.

La recherche de la fonte musculaire est particulièrement intéressante chez les patients traités dans un but curatif car elle serait un facteur pronostic de rechute.

Chez les patientes atteintes de cancer du sein localisé, l'atrophie musculaire est moins fréquente. Néanmoins la présence d'une sarcopénie et l'augmentation de la graisse sous cutané sont les deux facteurs pronostic en terme de survie sans maladie et survie globale retrouvés comme statistiquement significatifs dans une étude portant sur la composition corporelle (47). On retrouve des résultats similaires chez les patients atteints de cancers localisés urothéliaux (38).

D'autre part, la fonte musculaire est responsable d'une détérioration de la qualité de vie. Elle majore la plupart des symptômes d'inconfort que peut présenter le patient avec un retentissement psychologique majeur. Cela a bien été prouvé dans l'étude de Bye et al (48), dans laquelle les auteurs ont montré une association significative entre sarcopénie et augmentation de la fatigue, des douleurs et dégradation de qualité de vie.

1.2.6 Sarcopénie et toxicités des traitements anti-cancéreux.

L'augmentation de la toxicité de nombreux traitements anti-cancéreux chez le patient sarcopénique a largement été décrite : chimiothérapie cytotoxique, thérapie ciblée, molécules d'évaluation en phase précoce.

Prado et al (49), ont montré que la composition corporelle était un facteur de risque de toxicité du 5-Fluoro-uracil (5FU) chez les patients traités pour un cancer colorectal. Dans cette étude, les patients recevaient une dose de 5FU usuelle rapportée à la surface corporelle. Les auteurs ont estimé la dose de 5FU rapportée à la masse maigre calculée à partir de la masse musculaire en L3 au scanner. Ils ont ainsi mis en évidence que les patients présentant une toxicité avaient reçu des doses deux fois plus élevées que les patients ne présentant pas de toxicité. Les mêmes constatations ont été faites dans le cancer du sein (42).

Le 5FU est une molécule hydrophile dont la distribution et le métabolisme passe par le compartiment de la masse maigre (organes, muscle et eau). Une des principales explications à ce phénomène serait que la surface corporelle calculée à partir de formules telles que la formule de Dubois et Dubois ne soit pas corrélée à la masse maigre et a fortiori chez les patients obèses (50).

Une autre hypothèse pouvant expliquer ces résultats serait que la chimiothérapie entraînerait une toxicité directe sur la masse musculaire (51).

D'autres études évaluant la toxicité chez les patients sarcopéniques recevant du cisplatine, des anthracyclines ou des taxanes, ont mis en évidence des résultats comparables (52) (46)

L'augmentation de la toxicité chez des patients sarcopéniques et traités par inhibiteur de tyrosine kinase a également été rapportée. Huillard et al (36) ont ainsi mis en évidence que les patients présentant une sarcopénie associée à un IMC < 25 traités par sunitinib pour un cancer du rein métastatique présentaient une majoration de la toxicité : augmentation de la dose limitante toxique (DLT), de la toxicité cumulative de grade 2 et 3 ainsi que des toxicités de grade 3. D'autres études ont également démontré les mêmes résultats avec le sorafénib dans le cancer du rein (53) et dans le carcinome hépatocellulaire (54).

L'évaluation de la masse musculaire chez des patients participant à des essais de phase précoce a également été investigué. Ainsi, Cousin et al (26), ont démontré que la sarcopénie était le seul facteur pronostic de toxicité sévère dans leur cohorte et que les patients présentant une dose limitante toxique présentaient plus souvent une sarcopénie.

Tableau 3 : Sarcopénie et toxicité des traitements anti-cancéreux.

Type de cancer	N	Traitement	seuils	Type de toxicité	Références
Colon	62	5FU adjuvant	1*	DLT	Prado (49)
Sein Métastatiques	55	Capécitabine	1	Toutes toxicités	Prado (42)
Rein	55	Sorafénib	1	DLT	Antoun (53)
Hépatique	40	Sorafénib	1	DLT	Mir (54)
Rein	61	Sunitinib	1	DLT	Huillard (36)
Médullaire de la thyroïde	33	Vandetanib	2**	DLT	Massicotte (27)
Phase I	93	34 molécules	3***	DLT	Cousin (26)

DLT : dose limitante toxique.

* Homme < 55,4 cm²/m² et Femme < 38,5 cm²/m² basés sur l'étude de Prado et al (55) ;

** Homme < 43,1 cm²/m² et Femme < 43,1 cm²/m² meilleures sensibilité et spécificité courbe ROC ;

*** Homme < 54,1 cm²/m² et Femme < 48 cm²/m² basé sur les valeurs médianes pour chaque sexe.

A ce jour, il existe très peu de données concernant l'apparition d'évènements indésirables imputables aux inhibiteurs de check point immunitaires.

2 IMMUNITE ET CANCER

2.1 SYSTEME IMMUNITAIRE ET ONCOGENESE

Les propriétés de la cellule tumorale ont été décrites au nombre de six par Hanahan et Weinberg en 2000 (figure 6) (56) : échappement à l'apoptose, indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, phénotype invasif et métastasant, potentiel répliatif illimité et enfin la capacité d'induire l'angiogénèse.

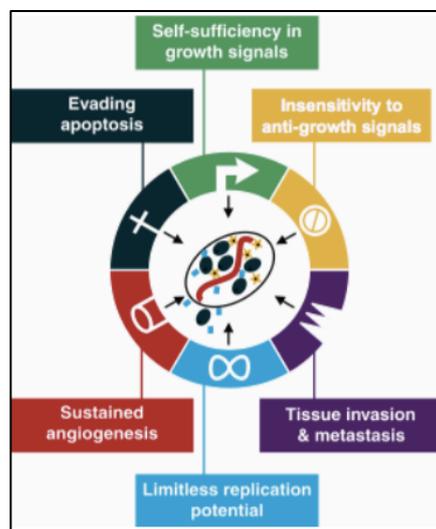


Figure 6 : Les six propriétés de la cellule tumorale selon Hanahan et Weinberg (56)

Progressivement, avec une meilleure compréhension des interactions cellulaires, les avancées scientifiques ont permis de considérer le cancer comme une maladie de l'organisme en prenant en compte le microenvironnement tumoral et le système immunitaire. Ainsi en 2011, Hanahan et Weinberg ont rajouté quatre nouvelles propriétés à la cellule tumorale (figure 7) (57) : reprogrammation du métabolisme énergétique participant au phénomène de cachexie cancéreuse comme décrit plus haut, échappement au système immunitaire, instabilité du génome et entretien d'un environnement inflammatoire pro-tumoral.

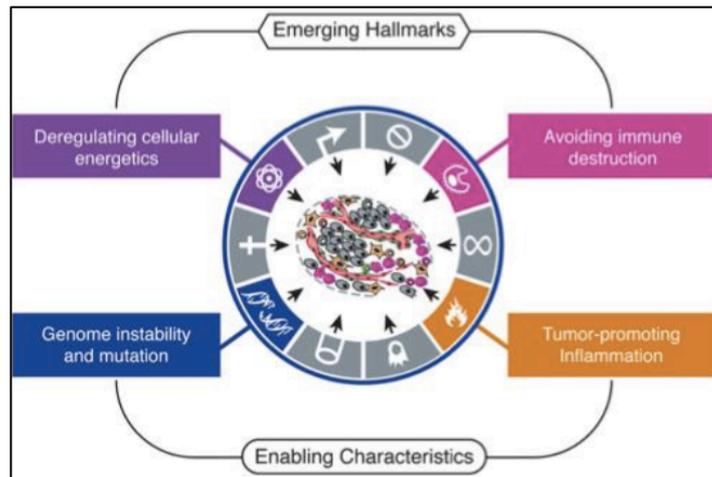


Figure 7 : Les quatre nouvelles propriétés du cancer selon Hanahan et Weinberg (57)

2.1.1 Le concept d'immunosurveillance

Le concept d'immunosurveillance correspond à l'action de notre système immunitaire qui surveille en continu les cellules de l'organisme et traque la cellule cancéreuse. Il existe une immunité anti-tumorale innée via les macrophages et les cellules Natural Killer (NK) qui vont détruire directement les cellules cancéreuses car reconnues comme du non soi. D'autre part, il existe une immunité anti-tumorale adaptative qui débute au site tumoral via l'assimilation d'antigènes tumoraux par les Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA). Les antigènes associés aux tumeurs comprennent les antigènes de différenciation, les antigènes provenant de mutations, les antigènes cellulaires surexprimés ou encore des antigènes viraux.

Cependant, on constate de manière paradoxale que l'infiltrat immunitaire nécessaire à l'immunosurveillance et à la destruction des cellules cancéreuses est également inducteur de progression tumorale et de baisse de l'immunogénicité. Ce phénomène est appelé l'immuno-editing.

Le processus d'immuno-editing du cancer se fait selon trois phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (les trois « E ») (58).

- La première phase est la *phase d'élimination* qui correspond à la phase d'immunosurveillance décrite précédemment. Le système immunitaire inné et acquis détecte les cellules tumorales et les élimine avant même qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes.

- La deuxième phase est la *phase d'équilibre* au cours de laquelle sont sélectionnées les cellules ayant échappé à la phase d'élimination. Le système immunitaire exerce alors une pression de sélection sur les cellules favorisant le développement de clones faiblement immunogéniques (processus d'immuno-sélection).
- La troisième phase est la *phase d'échappement* au cours de laquelle les cellules tumorales ont acquis la capacité de détourner la reconnaissance ou la destruction par le système immunitaire.

Les principaux mécanismes sont :

- La perte d'expression des antigènes tumoraux ou du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).
- Induction de mécanismes antiapoptotiques ((activation du facteur de transcription STAT3 (Signal transducer and activator of transcription), expression de BCL-2)).
- Expression de récepteurs immunomodulateurs inhibiteurs (PD1-CTLA4).
- Environnement immunosuppresseurs : cellules immunosuppressives (Lymphocyte T régulateur, TAM (tumeur associated macrophages) et cytokines (TGF β et IL10)
- Modification de voies métaboliques (IDO (indoleamine 2-3 dioxygénase) et métabolisme du Tryptophan))

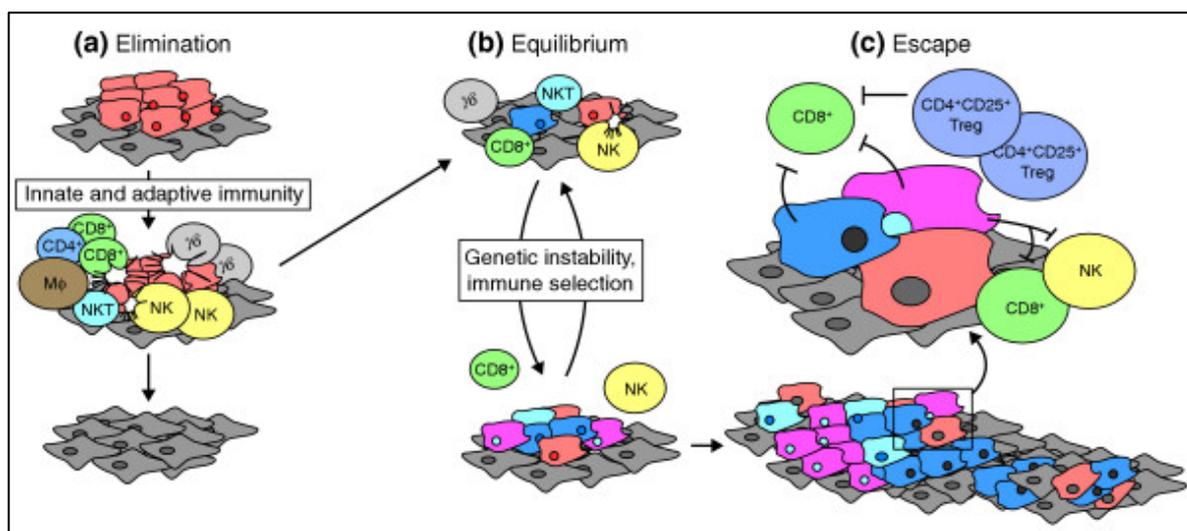


Figure 8 : Immuno-editing d'après Strausberg et al (59)

2.1.2 Points de contrôle du système immunitaire.

Les différentes étapes de la réponse anti-tumorale ont été décrites par Chen et al comme le cycle cancer-immunité (60) (figure 9). Il existe d'abord une libération de néo-antigènes tumoraux par mort cellulaire. Ces antigènes sont captés dans le tissu périphérique par des Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques qui vont ensuite migrer au niveau des organes lymphoïdes secondaires et activer les Lymphocytes T (LT) naïfs en LT effecteurs. Ces dernières vont ensuite migrer et infiltrer la tumeur où aura lieu la reconnaissance par le récepteur du LT (TCR) de l'antigène tumoral présenté sur le CMH I à la surface des cellules tumorales. Cette reconnaissance permet l'activation du LT effecteur en LT cytotoxique capable de lyser la cellule tumorale. Chacune de ces étapes peut être régulée par une balance de signaux activateurs et inhibiteurs.

Ainsi, les points de contrôle immunitaire ou checkpoint immunitaire correspondent à un ensemble de ligands et de récepteurs qui interviennent dans la modulation de la réponse lymphocytaire T.

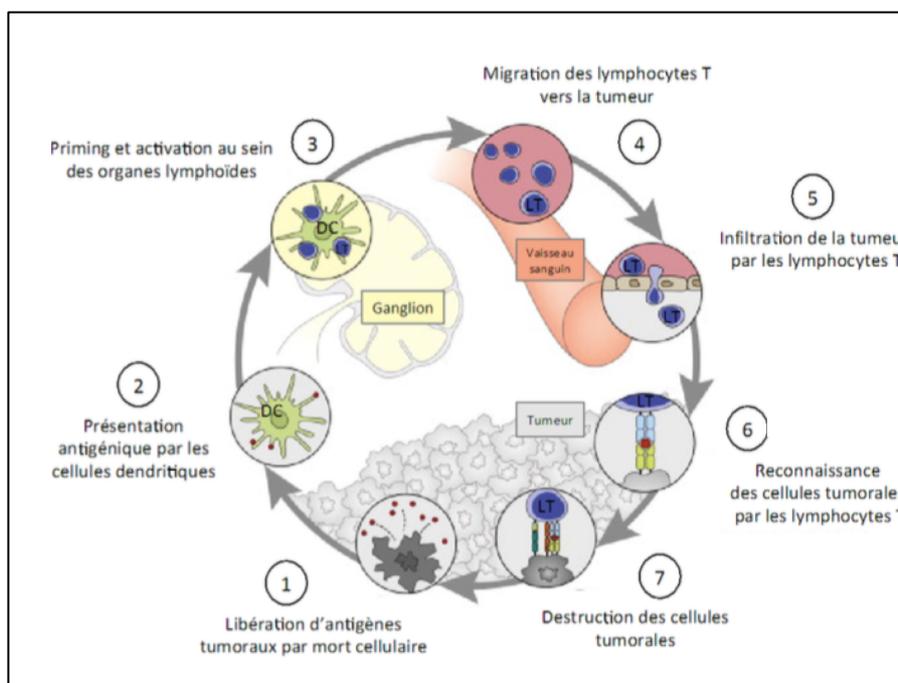


Figure 9 : Le cycle cancer immunité d'après Chen et al (60).

2.1.2.1 Molécules co-activatrices

L'interaction du TCR avec le CMH I décrite ci dessus est appelée premier signal. L'activation du LT requiert également un second signal qui nécessite une molécule de co-stimulation. Les premières molécules de co-stimulation initialement décrites font parties de la superfamille des immunoglobulines B7. Il s'agit du CD80 (aussi appelé B7.1) et du CD86 (B7.2) exprimées à la surface des CPA et des cellules tumorales qui agissent en tant que ligand activateurs du récepteur CD28 présent à la surface des LT. Plus récemment, d'autres molécules appartenant à la superfamille des TNF ont été mises en évidences comme CD134, CD137 et CD40. Elles renforcent également la survie des LT et leur activation. Les molécules co-activatrices sont également fortement exprimées à la surface des LT régulateurs immunosuppresseurs. L'infiltrat tumoral par les LTreg a été décrit comme facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers.

2.1.2.2 Molécules co-inhibitrices

Parallèlement à l'activation des LT, il existe une boucle de rétrocontrôle négatif qui empêche une stimulation excessive du système immunitaire (Figure 10).

- Récepteur CTLA-4

De manière opposée au récepteur CD28, le récepteur co-inhibiteur CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) a la capacité de se lier aux CD80 et CD86 avec une affinité nettement plus élevée. Il intervient précocement en inhibant la différenciation du LT naïf en LT effecteur lors de la présentation de l'antigène par la CPA. Le récepteur CTLA-4 est présent à l'intérieur de vésicules intracellulaires et n'est transporté à la surface du lymphocyte que lors de la reconnaissance de l'antigène spécifique par le TCR. L'amplitude du signal dépend donc de l'intensité de signal médié par le TCR.

- Récepteur PD-1

Le récepteur co-inhibiteur PD-1 (programmed cell death protein 1) est exprimé sur de nombreuses cellules immunitaires a fortiori en cas d'exposition antigénique prolongée et en présence de cytokines immunomodulatrices (IL2 et IL7). Il possède deux ligands : PD-L1 et PD-L2. PD-L1 est présent dans les tissus tumoraux au niveau du microenvironnement tumoral ou associé aux TILS (Lymphocytes Infiltrant la Tumeur).

A l'inverse, PD-L2 est peu exprimé au niveau tumoral et interviendrait dans la tolérance au niveau pulmonaire. Lors de l'interaction ligand/récepteur, PD-1 est responsable d'une inhibition des LT effecteurs et donc de leurs actions cytotoxiques au niveau des tissus périphériques.

- Expression de PD-L1

L'étude de l'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales montre qu'il participe à un mécanisme d'échappement du système immunitaire favorisant la progression tumorale. Il existe deux mécanismes de résistance immunitaire, innée ou acquise, qui peuvent coexister. La surexpression de PD-L1 dans le cadre de la résistance immunitaire innée est secondaire à l'activation d'une voie de signalisation oncogénique telle que la voie PI3K-AKT perte de PTEN ou STAT3 par exemple. Dans le cadre de la résistance immunitaire adaptative, la surexpression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales ou des cellules de l'environnement est secondaire aux signaux inflammatoires générés par la réponse immune anti-tumorale.

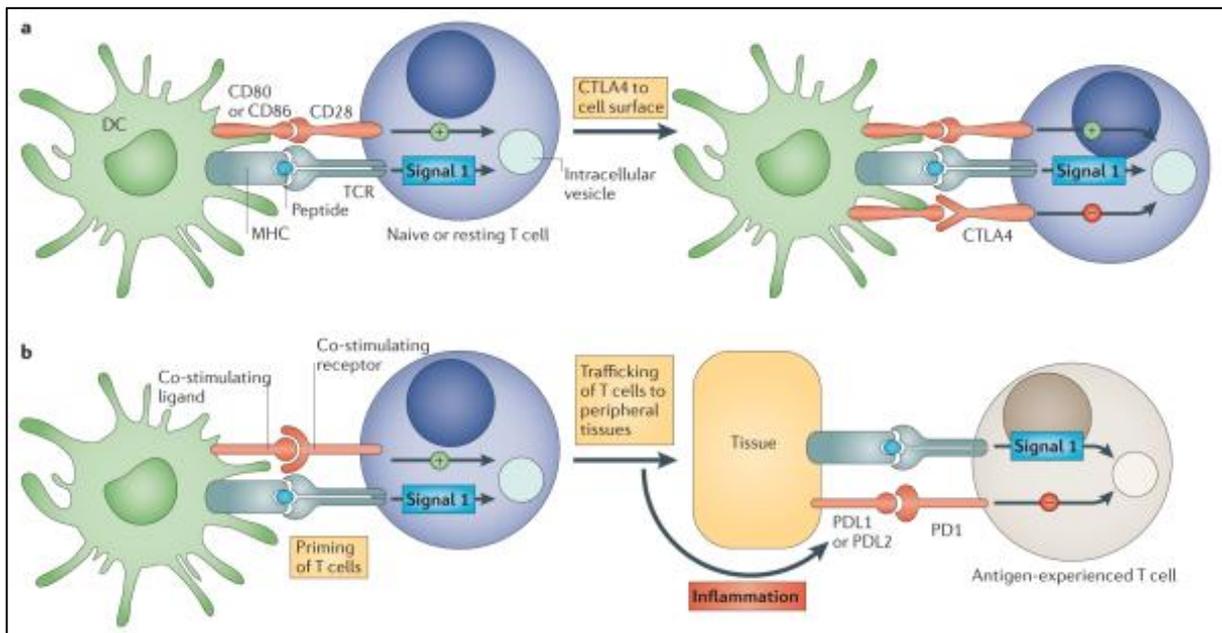


Figure 10 : Expression de CTLA-4 et de PD-1 dans la réponse immunitaire d'après Pardoll et al (1)

2.2 INHIBITEURS DE CHECK POINT IMMUNITAIRE

2.2.1 Développement des inhibiteurs de check point immunitaire

La justification scientifique que les LT anti-tumoraux pourraient être bloqués par des molécules co-inhibitrices a fait émerger l'idée de concevoir des anticorps antagonistes afin d'atténuer les interactions CTLA4-B7 et PD-1/PDL 1-2 et libérer les signaux activateurs des LT que ce soit en phase précoce ou effectrice. Ces anticorps sont connus aujourd'hui sous le nom d'inhibiteurs de check point immunitaire.

Les premiers essais cliniques ont démarré dans les années 2000 avec des anticorps (Ac) anti CTLA-4 et le premier agent validé par l'EMA (European Medicines Agency) et la FDA (Food and Drug Administration) a été l'ipilimumab en 2011 dans le mélanome métastatique (61). Dans cette étude de phase III positive, les auteurs ont montré de façon intéressante que la courbe de survie globale atteint un plateau pour 20 % des patients à environ 3 ans après le début du traitement et se poursuit jusqu'à 10 ans après.

C'est ainsi que le 1^{er} octobre 2018, le Prix Nobel de médecine a été décerné à l'Américain James Allison pour sa découverte du récepteur CTLA-4 et au Japonais Tasuku Honjo pour sa découverte du ligand PD-1 dont les inhibiteurs respectifs ont permis de révolutionner la prise en charge de nombreux cancers.

Concrètement, un patient métastatique considéré hier comme condamné peut être en rémission complète aujourd'hui, avec des réponses prolongées qui peuvent parfois se compter en années. En juillet 2018, on comptait 800 essais cliniques d'immunothérapies dans le monde et plus d'une trentaine de molécules en développement.

Cependant, ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires et leur efficacité n'est pas retrouvée chez tous les patients.

2.2.2 Indications en oncologie au stade métastatique.

Nous nous intéresserons spécifiquement aux indications des ICPI dans le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer du rein et le cancer ORL qui représentent la population étudiée dans notre étude.

2.2.2.1 Cancer bronchique non à petites cellules

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la première cause de décès par cancer dans le monde malgré une diminution de la mortalité observée dans les pays du Nord attribuable à la baisse de la consommation tabagique. Les anticorps anti PD-1 et anti PDL-1 ont montré un bénéfice en termes de survie globale (SG), survie sans progression (SSP), taux de réponse (TR) et qualité de vie au stade métastatique. Les patients particulièrement répondeurs sont les fumeurs (du fait du nombre élevé de mutations somatiques) ; en revanche les patients présentant une addiction oncogénique semblent moins répondeurs. Le statut PD-L1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales (CT) ou sur les LT infiltrant la tumeur est un biomarqueur qui a été évalué prospectivement et validé pour la décision thérapeutique.

- 1^{ère} ligne

Chez les patients avec un taux de PD-L1 ≥ 50 % sur CT et sans addiction oncogénique, le pembrolizumab (Ac anti PD-1) est associé à une augmentation significative de la SSP, de la SG avec une diminution de la toxicité comparé aux doublets de chimiothérapie avec sels de platine dans l'étude Keynote 024 (62). La médiane de SSP qui était l'objectif principal de l'étude passe de 6 mois à 10,3 mois (HR=0,5) et le taux de survie globale à un an de 34,5 % à 51,5% avec le pembrolizumab. On observe également une augmentation significative des taux de réponse (44,8% versus 27,8%) et de sa durée médiane. C'est ainsi que le pembrolizumab a obtenu l'AMM en France en mai 2017 en 1^{ère} ligne métastatique pour les patients exprimant fortement PDL 1 au niveau tumoral.

D'autre part, d'autres études de phase III ont montré également un bénéfice en première ligne d'une double association immunothérapie et chimiothérapie dans les carcinomes non épidermoïdes (63) et dans les carcinomes épidermoïdes indépendant du statut PDL-1 sans augmentation significative de la toxicité (64).

La triple association immunothérapie-chimiothérapie-antiangiogénique a également montré un bénéfice en survie globale (HR=0,78) dans les carcinomes non épidermoïdes (65).

Enfin l'étude CheckMate 227 a montré un bénéfice de l'association Nivolumab (Ac anti PD-1) et de l'Ipilimumab chez les patients présentant une charge mutationnelle tumorale importante (Tumor Mutational Burden \geq 10 mutations) (66).

- 2^{ème} ligne

Le nivolumab, le pembrolizumab et l'atezolizumab ont été comparés au docetaxel après une première ligne par platine et ont tous montré un bénéfice en SG (67) (68) (69) (70). Le nivolumab améliore la SG d'environ 3 mois dans les carcinomes épidermoïdes et non épidermoïdes indépendamment du statut PD-L1. Le pembrolizumab améliore la SG de 7 mois (HR=0,54) chez les patients PD-L1 positif \geq 1%. Le nivolumab et le pembrolizumab ont l'AMM en France en 2^{ème} ligne et plus métastatique.

2.2.2.2 Cancer du rein à cellules claires

Le cancer du rein à cellules claires est depuis longtemps reconnu en tant que modèle tumoral approprié pour le développement de l'immunothérapie. Le rationnel de cette hypothèse repose sur : le taux élevé d'infiltrat tumoral lymphocytaire ; les observations cliniques de rémission spontanée de maladies systémiques après résection du primitif ; les longues rémissions observées après traitements par cytokines comme l'IL 2.

- 1^{ère} ligne

L'association nivolumab et ipilimumab comparé au sunitinib a été testée dans l'étude de phase 3 CheckMate 214 (71). L'objectif principal était un co-critère associant le taux de réponse, la SSP et la SG chez les patients présentant un risque intermédiaire ou haut de la classification IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Les résultats sont positifs pour deux des trois co-critères avec un taux de réponse objective de 42 % et une médiane de SG non atteinte pour le bras immunothérapie. Les résultats en termes de SSP sont négatifs comme très souvent retrouvé dans les études d'ICPI. Des analyses exploratoires n'ont pas montré de bénéfice chez les patients de bon pronostic. Cette association a été approuvée par la FDA en avril 2018 et par l'EMA en novembre 2018.

Par ailleurs, de nombreuses études sont en cours d'investigation sur la combinaison d'inhibiteurs de check point et d'anti-angiogéniques dont certains résultats positifs ont déjà été présentés (72). En octobre 2018 à l'ESMO (European Society for Medical Oncology), les résultats de l'étude JAVELIN 101 (73) évaluant l'association de l'avelumab (Ac anti PD-L1) à l'axitinib ont montré un taux de réponse de 55%, supérieur à celui du sunitinib.

- 2^{ème} ligne

Le nivolumab a été approuvé par la FDA et l'EMA dans le traitement des cancers du rein à cellules claires après une première ligne par anti-angiogénique. Il a été intégré aux guidelines de l'ESMO en 2016 (74) suite à l'étude de phase 3 CheckMate 025 (75) qui comparait le nivolumab à l'évérolimus. Cette étude a montré un bénéfice de 5,5 mois en termes de médiane de survie globale (HR=0,73) avec un taux de réponse de 25 % pour le bras nivolumab comparé à 5% pour l'évérolimus. Les résultats sont positifs dans tous les sous-groupes à savoir les groupes de risque de la classification MSKCC, le type d'angiogénique reçu précédemment ; le statut PD-L1. Les résultats sont négatifs en termes de SSP.

2.2.2.3 Cancer ORL (Oto-Rhino-Laryngé)

Les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL représentent le sixième cancer le plus fréquent dans le monde. Le tabac et l'alcool sont les deux principaux facteurs de risque et l'HPV (human papilloma virus) est aussi un facteur de risque identifié pour les cancers oropharyngés. Il existe un rationnel biologique à l'augmentation de l'expression de PD-L1 dans ces tumeurs : activation de voies oncogènes (EGFR- STAT3) ; amplification de PDL-L1 ; infection à EBV ; activation de facteurs de l'inflammation dans le microenvironnement tumoral.

- 1^{ère} ligne :

Cette année, les premiers résultats de l'étude Keynote 048 (76) ont été dévoilés à l'ESMO. Il s'agit d'une étude de phase 3 qui comparait le pembrolizumab seul ou en association à la chimiothérapie au protocole EXTREME en 1^{ère} ligne. Les résultats sont positifs en survie globale pour le pembrolizumab seul ou en association avec la chimiothérapie notamment chez les patients avec un CPS (combined proportion score) $\geq 20\%$. Néanmoins, il est à noter que les taux de réponse sont inférieurs avec l'immunothérapie et que la survie sans progression est augmentée les sept premiers mois avec la chimiothérapie.

- 2^{ème} ligne

Le nivolumab a été approuvé par la FDA et l'EMA dans le traitement des patients en rechute ou métastatique d'un cancer ORL après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine après les résultats de l'étude CheckMate 141(77). Les résultats de cette étude de phase 3 ont montré une augmentation de la médiane de survie globale de 2,6 mois pour le nivolumab comparé à la chimiothérapie standard indépendamment du statut HPV et une augmentation des taux de réponse.

Le pembrolizumab a quant à lui, obtenu une autorisation accélérée par la FDA en 2016 suite aux résultats de l'étude de phase Ib Keynote 012 (78). Les résultats de l'étude de phase 3 Keynote 040 (79) ont été initialement considérés comme négatifs en survie globale c'est pourquoi le pembrolizumab n'a pas obtenu d'AMM en France.

2.2.3 Progression tumorale avec les ICPI

La réponse tumorale sous immunothérapie provoque l'activation des lymphocytes T cytotoxiques qui vont infiltrer la tumeur et détruire les cellules. Ce mécanisme d'action peut se traduire cliniquement ou radiologiquement par une augmentation initiale du volume tumoral, manifestation beaucoup moins décrite avec la chimiothérapie.

Le phénomène de pseudoprogession est caractérisé par une réponse faisant suite à une progression initiale (80). Cette progression peut être secondaire à l'apparition de nouvelles lésions ou à une augmentation du volume tumoral. Elle a classiquement été décrite comme évènement précoce mais des études ont montré qu'elle pouvait survenir plus tardivement. Malgré l'engouement pour ce phénomène, l'incidence rapportée est faible : inférieur à 10% dans le mélanome, 5% dans le cancer bronchique et inférieur à 5 % dans les cancers urothéliaux.

Néanmoins, il faut rester vigilant sur l'ampleur de la progression initiale car une augmentation de plus de 20% du volume tumoral est associée à une moins bonne survie globale chez les patients atteints de mélanome et traités par pembrolizumab.

D'autre part, un autre type de réponse inhabituelle a été rapportée : l'hyperprogression (81). Elle se définit par un doublement du volume tumoral dans les 3 mois suivant l'initiation de l'immunothérapie. L'incidence rapportée est de 9 % et semble plus fréquente chez les sujets âgés. L'hyperprogression peut s'avérer être une complication grave surtout chez les patients fortement symptomatiques de leur maladie.

Du fait de ces réponses spécifiques à l'immunothérapie, les critères d'évaluation tumorale selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) sont parfois inadaptés. De nouveaux critères appelés irRECIST (immune related) ont été proposés permettant de proposer un diagnostic de progression non confirmé et de répéter l'imagerie avant d'établir la progression (82). Ces critères ne sont pas utilisés communément dans les essais cliniques et ne sont pas encore validés dans la pratique courante.

2.2.4 Effets indésirables liés à l'immunité

Les effets indésirables liés à l'immunité (EILI) représentent un unique spectre de toxicité en lien avec l'activation lymphocytaire T des inhibiteurs de check point immunitaire. Les recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge de ces toxicités ont été publiées dans les guidelines de l'ESMO (83).

Les EILI peuvent toucher tous les organes ou tissus avec une atteinte préférentielle cutanée, articulaire, gastro-intestinale, endocrinienne et pulmonaire. L'incidence des EILI est plus fréquente avec les anti CTLA-4 et leur augmentation de dose ainsi qu'avec la combinaison d'immunothérapie. Le délai d'apparition est en général précoce (au cours des deux premiers mois) mais des manifestations auto-immunes ont été décrites jusqu'à un an après l'arrêt de l'immunothérapie. La détection des EILI passe par un diagnostic clinique, biologique voir anatomopathologique dans les cas les plus graves ou en cas de doute étiologique. Il faut également déterminer la sévérité de l'atteinte selon le grade CTCAE v4.0. La plupart des EILI sont peu sévères et peuvent être traités symptomatiquement ou par interruption temporaire de l'immunothérapie. Cependant, certains peuvent menacer le pronostic vital et nécessitent une détection précoce afin d'assurer une prise en charge multidisciplinaire adaptée. Le traitement par corticothérapie à forte dose est souvent nécessaire. L'administration d'immunosuppresseurs tels que l'infliximab est validée dans la prise en charge des colites et pneumopathies et le mycophénolate mofetil dans les hépatites.

2.2.5 Biomarqueurs

Comme nous l'avons vu, l'immunothérapie prend une place de plus en plus grande au sein de l'arsenal thérapeutique en oncologie du fait de l'amélioration de la survie globale, des taux et durées de réponse. Cependant, tous les patients ne sont pas répondeurs et à l'inverse les patients que l'on pourrait croire non répondeurs obtiennent parfois des réponses majeures. Ainsi la décision thérapeutique reste parfois difficile du fait de l'absence de facteurs prédictifs reproductibles.

Le principal biomarqueur reconnu à ce jour est le statut PD-L1 en immunohistochimie.

Il conditionne l'AMM du pembrolizumab dans le CBNPC en 1^{ère} et 2^{ème} ligne métastatique. Cependant, en raison du développement parallèle des ICPI, un certain nombre d'anticorps (28-8, 22C3, SP142, SP263), utilisant diverses plateformes (Dako, Ventana, Leica), méthodologies, méthodes de marquage, et seuils de détections, ont été développés. Des recommandations d'harmonisation des pratiques sont en cours (84).

D'un autre côté, le rôle prédictif du statut PD-L1 n'est pas retrouvé dans tous les types de cancers et diffère selon les études.

Le rationnel scientifique au développement de nouveaux biomarqueurs se base sur plusieurs données issus du « cancer immunogramme » (85):

- Les antigènes tumoraux dont la charge mutationnelle peut être le reflet.
- L'inflammation dans le microenvironnement tumoral
- Les check point immunitaire
- Les inhibiteurs immunitaires solubles
- Les inhibiteurs du métabolisme tumoral
- Le statut immunitaire du patient.

3 RATIONNEL A L'ETUDE DE LA SARCOPENIE CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DES ICPI

3.1 Rationnel biologique

3.1.1 Données de pharmacocinétique

Les inhibiteurs de check point immunitaire sont des anticorps monoclonaux humanisés de type immunoglobulines. Ils s'administrent actuellement par voie intraveineuse. Comme toutes les immunoglobulines de type IgG, les ICPI sont des molécules de haut poids moléculaire, hydrophiles ayant un profil de distribution principalement au niveau de la circulation sanguine et des liquides extracellulaires et une faible pénétration au niveau tissulaire. Les données de pharmacocinétiques (PK) sont principalement étudiées lors des phases 1 et 2 du développement des médicaments. Le rapport d'évaluation du nivolumab de l'EMA en 2015 indique les principaux paramètres de pharmacocinétique : PK dose dépendante ; clairance de 9,5ml/h ; demi vie de 26 jours (86)(86)(85). La clairance du nivolumab augmente avec le poids des patients mais la dose normalisée en fonction du poids entraine un état d'équilibre de concentration pour une fourchette très large (de 34 à 162 kg). Néanmoins il existe des variétés inter individuelles importantes de l'ordre de 40%. Il existe des co-variables qui modifient la clairance du nivolumab comme le Performans Status, le débit de filtration glomérulaire, l'insuffisance hépatique légère mais leurs effets n'ont pas été cliniquement significatifs et donc insuffisants pour expliquer ces variations inter-individuelles.

Dans une étude de pharmacocinétique évaluant les paramètres pharmacologiques de 11 études cliniques de la phase 1 à la phase 3 du nivolumab, les auteurs ont montré que l'albumine avait un effet significatif sur la clairance du nivolumab supérieure à 20% (87). La clairance est plus importante chez les patients présentant une hypoalbuminémie.

Ainsi, par extrapolation on peut émettre l'hypothèse que les patients cachectiques et sarcopéniques qui présentent souvent une hypoalbuminémie ainsi qu'une altération du PS pourraient répondre de manière moins franche aux ICPI par un phénomène de clairance augmentée de la molécule.

3.1.2 Mécanisme de résistance aux ICPI : le métabolisme tumoral

Il existe une compétition métabolique entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires qui utilisent les mêmes voies afin d'obtenir de l'énergie. Au niveau du microenvironnement tumoral, les mutations oncogéniques, l'hypoxie et la réduction de l'absorption protéique au niveau de la circulation sanguine entraînent un switch métabolique, de la phosphorylation oxydative mitochondriale à la glycolyse aérobie. Un changement métabolique similaire se produit au cours de l'activation des lymphocytes T. Ainsi, les cellules tumorales hautement proliférantes vont priver les LT de leurs substrats énergétiques entraînant leur anergie et leur inactivation. De manière intéressante, Chang et al ont décrit un lien direct entre PD-L1 et le changement métabolique au niveau des cellules tumorales. Les auteurs ont montré que PD-L1 peut directement déclencher l'activation d'Akt et de la glycolyse au niveau des CT tout en inhibant l'activation de mTOR au niveau des LT (88).

Tout comme le métabolisme du glucose, le métabolisme protéique peut avoir un impact sur l'activation des LT. Par exemple, les cellules tumorales peuvent produire l'enzyme IDO (Indoleamine 2,3-dioxygénase) qui réduit le tryptophane au niveau du microenvironnement entraînant une inhibition lymphocytaire.

Ainsi, chez le patient cachectique et sarcopénique qui présente des modifications métaboliques, on peut supposer que leur réserve énergétique pourrait être insuffisante à l'activation lymphocytaire T secondaire à la levée d'inhibition engendrée par les inhibiteurs de check point immunitaire.

3.2 Données de la littérature

Une recherche a été effectuée à partir de la base de données Pubmed et des sites internet concernant les abstracts des congrès annuels de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et de l'ESMO en utilisant les termes « sarcopenia », « body composition », « check point inhibitor », « anti PD-1 », « anti PD-L1 », anti CTLA-4 ».

Nous avons ainsi trouvé un article dans la base de données pubmed et trois abstracts (89)(90)(91) (92).

Ces études ont analysé le lien entre sarcopénie et toxicité liée à l'immunothérapie. Deux d'entre elles se sont intéressées à la réponse sous immunothérapie.

Dans l'étude de Heidelberger (92), les auteurs ont étudié le rôle pronostique de la sarcopénie-obésité dans la survenue de toxicité précoce chez des patients traités par anti PD-1 dans le mélanome. 20% des patients présentaient une obésité sarcopénie et 16 % une toxicité aiguë limitante. Les auteurs ont montré une augmentation significative du risque de toxicité dans cette population ($p=0,01$).

Chez les patients sarcopéniques traités par anti PD-1 dans le cadre d'un cancer bronchique, Revel et al, ont montré une majoration des taux d'arrêt de l'immunothérapie pour toxicité immuno-médiée (90).

Dans l'étude de Shashar et al (91), les auteurs se sont intéressés à la composition corporelle en tant que facteur pronostic sur la survie et la toxicité sévère chez des patients souffrant de cancer bronchique traités par nivolumab. Ils ont montré une baisse de la survie globale ($p=0,05$) et de la survie sans progression ($p=0,064$) chez les patients présentant une augmentation du tissu adipeux total ainsi qu'une augmentation significative de la toxicité sévère chez les patients sarcopéniques.

De la même manière Cousin et al (89) ont évalué la composition corporelle ainsi que sa variation sous immunothérapie dans le cadre de cancers solides métastatiques. Les auteurs ont montré une association significative entre la baisse $> 10\%$ de la graisse sous cutanée et la survenue de toxicités sévères sans mettre en évidence d'association entre sarcopénie et toxicité sévère. D'autre part, trois facteurs ont été retrouvés comme statistiquement associés à une survie globale moins bonne : l'IMC < 25 ; la baisse ($> 10\%$) de l'index musculo-squelettique et de la graisse intra viscérale.

MATERIELS ET METHODE

1 OBJECTIFS DE L'ETUDE

A travers ce travail, nous avons voulu évaluer l'impact de la sarcopénie chez des patients traités par ICPI dans le cadre de cancers solides métastatiques.

Notre objectif principal était l'évaluation de la sarcopénie avant traitement par ICPI en tant que facteur pronostique sur la survie sans progression chez les patients traités dans le cadre de cancers solides métastatiques.

Nos objectifs secondaires étaient :

- L'évaluation de la survie globale, de la survie sans progression et des EILI sévères dans la cohorte de patients atteints de cancers bronchiques métastatiques.
- L'évaluation des taux de réponse tumorale selon le type de cancer et selon le statut de sarcopénie
- L'étude de l'association entre sarcopénie et le taux de réponse objective sous ICPI.
- L'évaluation des patients ayant progressé dans les 90 jours suivant l'initiation de l'immunothérapie selon le statut de sarcopénie.
- La description des effets indésirables sévères liés à l'immunothérapie en fonction du statut de sarcopénie et la recherche d'une association.
- L'évaluation de la cachexie cancéreuse en tant que facteur pronostique sur la survie sans progression dans la population totale.

2 SCHEMA DE L'ETUDE

2.1 Patients

Ce travail est une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique au Centre Hospitalier-Universitaire de Bordeaux. Nous avons analysé les données de patients ayant participé à un essai thérapeutique évaluant un ICPI au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital Saint-André et les données de patients atteints de cancers bronchiques traités par ICPI au sein du service de pneumologie de l'hôpital Haut-Lévêque du 24 Janvier 2013 au 26 décembre 2017.

2.2 Critères d'inclusion

Dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital Saint André, tous les patients atteints de cancers métastatiques ou localement avancés inclus dans un essai thérapeutique évaluant un ICPI seul ou en association à un autre agent anti-cancéreux et ayant reçu au moins une injection d'immunothérapie ont été inclus.

Dans le service de pneumologie de l'hôpital Haut-Lévêque, tous les patients atteints de cancers bronchiques métastatiques ou localement avancés ayant reçu au moins une injection d'immunothérapie dans le cadre d'un essai thérapeutique ou non, ont été inclus.

2.3 Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre travail les cancers dermatologiques, hématologiques et les cancers rares. Les patients traités par ICPI en (néo)-adjuvant ont également été exclus. Tous les patients pour lesquels un scanner abdomino-pelvien n'était pas disponible dans les 4 semaines précédant la première injection d'immunothérapie n'ont pas été inclus dans notre étude.

2.4 Données recueillies

L'ensemble des informations suivantes ont été recueillies :

- Données démographiques des patients : date de naissance, âge, sexe, date de décès.
- Caractéristiques du cancer : cancer primitif, sites métastatiques, nombre de lignes de traitement déjà reçues.
- Antécédents médicaux et mode de vie : syndrome dépressif traité, diabète traité, maladie auto-immune, intoxication tabagique et alcoolique, cancer.
- Caractéristiques cliniques : le statut OMS.

- Caractéristiques nutritionnelles : poids (kg), taille (cm), IMC (poids/taille²), pourcentage de perte de poids au cours des six derniers mois précédant l'initiation de l'immunothérapie ((poids antérieur – poids actuelle)/poids antérieur x 100), alimentation artificielle, compléments nutritionnels oraux.
- Interprétation de l'IMC selon l'OMS : insuffisance pondérale majeure (< 18,5) ; corpulence normale (18,5-25) ; surpoids (25-30) ; Obésité modérée (30-35) ; Obésité sévère (35-40) et Obésité morbide (>40)
- Critères de dénutrition au cours de la maladie métastatique selon l'AFSOS (93)
 - perte de poids supérieure à 5 % au cours des six derniers mois ;
 - IMC < 18,5 chez les patients âgés de moins de 70 ans
 - IMC < 21 chez les patients âgés de 70 ans et plus.
- Critères diagnostiques de cachexie cancéreuse selon Fearon et al (17)
 - perte de poids supérieure à 5 % au cours des six derniers mois ;
 - ou une perte de poids supérieure à 2 % associée à un IMC < 20
 - ou une perte de poids supérieure à 2 % associée à une sarcopénie.
- Symptomatologie pouvant entraîner une réduction de la prise alimentaire : douleur nécessitant un traitement par palier 3, anorexie, asthénie, dysgueusie, dysphagie, nausées-vomissements, trouble du transit, dyspnée.
- Traitements en cours : corticothérapie systémique ($\geq 10\text{mg/j}$).
- Données biologiques : CRP, albumine, hémoglobine, lymphocytes, créatininémie.
- Caractéristiques de l'immunothérapie : anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4, immunothérapie seule ou en association avec une chimiothérapie ou un anti-angiogénique, nom du protocole d'essai clinique.
- Analyse de la réponse tumorale avec recueil des dates selon les critères RECIST 1.1 et selon le jugement du clinicien : stabilité, réponse partielle (RP), réponse complète (RC). Le taux de réponse objective (TRO) associe la réponse complète et la réponse partielle. Le taux de contrôle associe le TRO et stabilité. Concernant la date de la progression tumorale, cette dernière était recueillie selon l'expertise du clinicien.
- Analyse des effets indésirables liés à l'immunothérapie : recueil des toxicités de grade 3 et 4 selon le CTCAE v4 et des toxicités de tous grades ayant entraîné une interruption définitive ou temporaire supérieure à deux arrêts de l'immunothérapie.

2.5 Méthode de détermination du statut de sarcopénie

Le statut de sarcopénie a été déterminé selon la mesure de l'index musculo-squelettique à partir du scanner abdomino-pelvien de baseline réalisé dans les 4 semaines avant le début de l'immunothérapie. L'IMS a été calculé grâce au logiciel DXMM de la société MEDASYS disponible à l'Hôpital Saint-André. La procédure est illustrée dans la Figure 11.

La première étape était l'import de l'imagerie selon le format DICOM. La seconde étape était la sélection de la coupe transverse L3 dans laquelle les processus épineux étaient le mieux visualisés. La troisième étape était la mise en place du seuil permettant l'élimination de la graisse intra-viscérale et intra musculaire : -29 et +150 UH. Enfin, la dernière étape était la segmentation manuelle par contour des différents muscles abdominaux passant par L3 : psoas, érecteurs, carré des lombes, transverses, obliques externes et internes et droits. L'ensemble des muscles était ensuite sélectionné selon une « Region Of Interest ou ROI » et le logiciel nous indiquait la Surface Musculaire Totale (SMT) en L3 en cm^2 . L'IMS (cm^2/m^2) était enfin obtenu effectuant le rapport de la SMT (cm^2) avec la taille au carré (m^2).

Les patients étaient considérés sarcopéniques s'ils présentaient un $\text{IMS} < 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les hommes et $\text{IMS} < 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les femmes.

Les mesures ont été contrôlées par un radiologue en aveugle pour 15 patients.

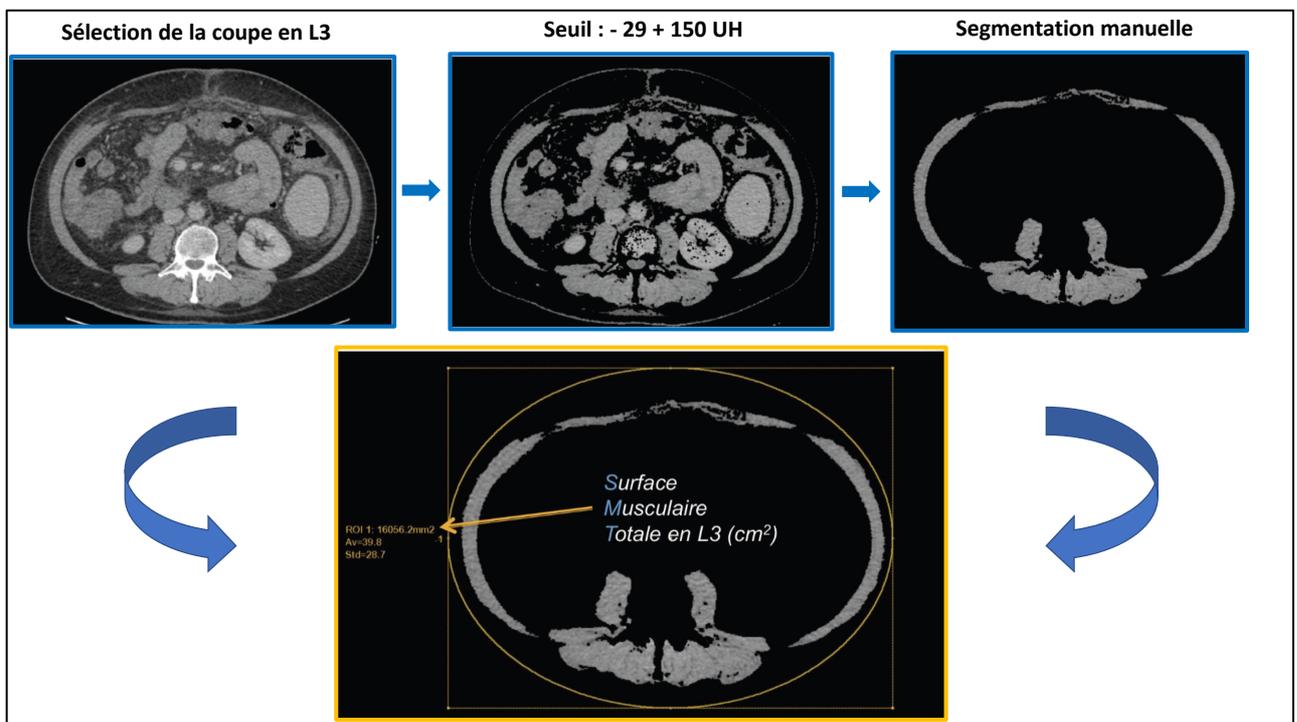


Figure 11 : Méthode de détermination de la surface musculaire totale

2.6 Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R Version 3.5.1. Les valeurs qualitatives sont présentées en effectif et pourcentages. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées par des tests du χ^2 ou de Fisher exact, selon la distribution de la variable d'intérêt. Les valeurs quantitatives sont présentées en moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum, 1^{er} et 3^{ème} quartile. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées par des tests de Student.

Nos mesures d'index musculo-squelettique sur 15 patients ont été comparées à celle d'un opérateur entraîné en aveugle pour ces mêmes patients.

Les données de survie ont été analysées par la méthode de Kaplan Meier dans chaque groupe de patients (sarcopéniques et non sarcopéniques) et la comparaison des courbes de survie selon le test du logrank.

Les données de survie sans progression ont été analysés en multivariée selon le modèle de Cox après ajustement sur cinq variables considérées comme potentiellement pronostiques : l'âge, le sexe, le type de cancer, le statut OMS et la ligne de traitement. L'analyse de la survie globale dans la cohorte de patients atteints de cancer bronchique a été également ajustée sur cinq variables : l'âge, le sexe, le statut tabagique, la ligne de traitement, le statut OMS et la présence de métastases cérébrales.

L'analyse de la sarcopénie en tant que facteur pronostique de réponse à l'immunothérapie et de toxicité a été établie selon la méthode de régression logistique. Les facteurs de confusion pour la réponse étaient : l'âge, l'association d'immunothérapie, le type de cancer et la corticothérapie systémique ($\geq 10\text{mg/j}$). Les facteurs de confusion pour la toxicité étaient : l'âge, les antécédents de maladie auto-immune, l'association d'immunothérapie, le type de cancer et la corticothérapie systémique. Les résultats sont présentés en Odds ratios (OR), intervalle de confiance de Wald à 95% et en p-value. Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Entre le 24 janvier 2013 et le 26 décembre 2017, 184 patients du service de Pneumologie de Haut-Lévêque ont reçu un ICPI et 88 patients du service d'Oncologie médicale de l'Hôpital Saint-André ont été inclus dans un essai thérapeutique évaluant une immunothérapie. Au total, 272 patients étaient éligibles pour notre travail. 11 patients ont été exclus d'emblée. Ainsi, 261 patients ont été inclus dans l'analyse dont 179 patients traités pour un cancer du poumon. Le diagramme de flux est présenté dans la figure 12.

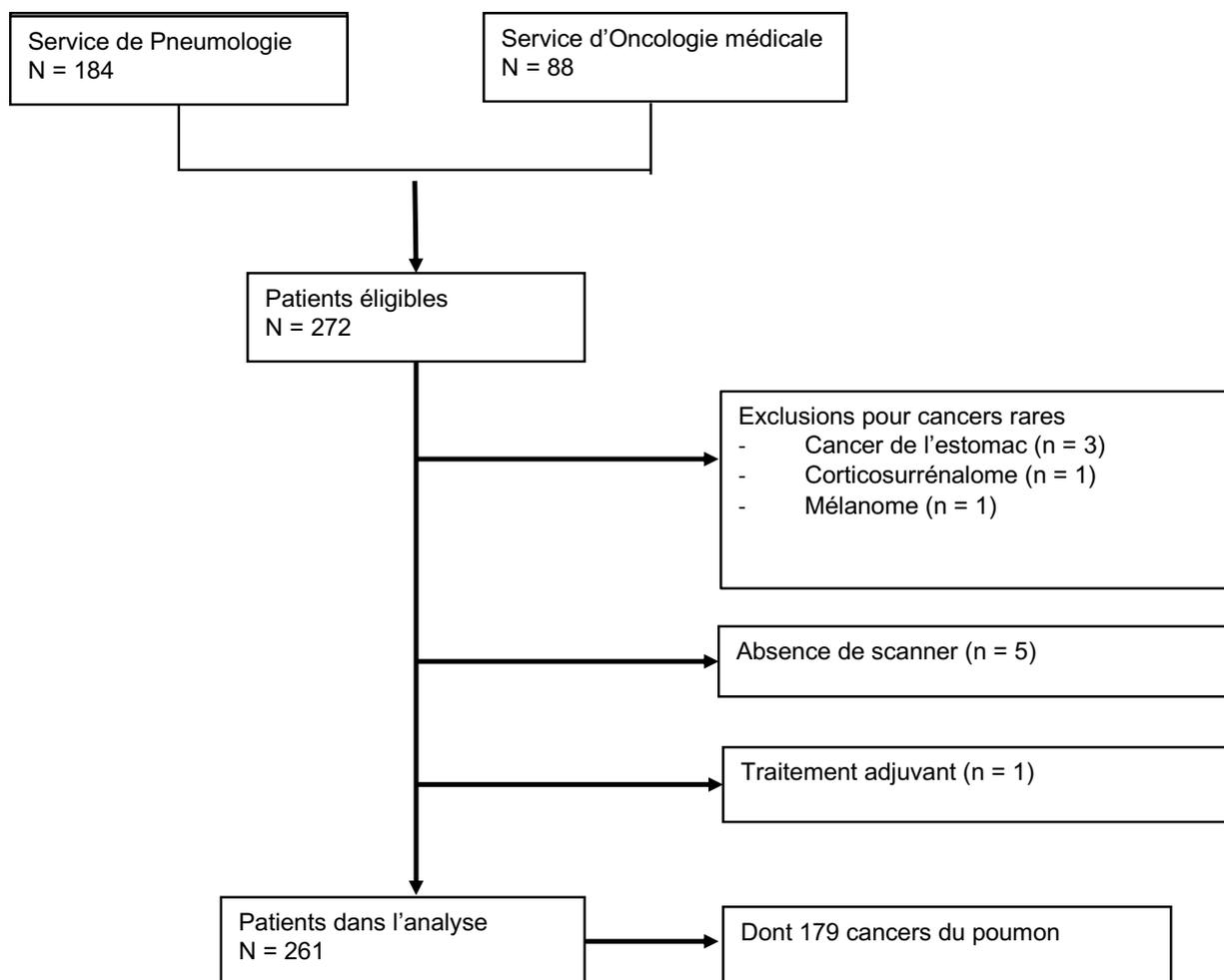


Figure 12 : Diagramme de flux d'inclusion des patients dans notre étude

1 RESULTATS DESCRIPTIFS

L'ensemble des résultats de description des patients inclus dans l'étude est représenté dans les tableaux 6, 7, 8 et les figures 13 et 14.

Tableau 4 : Caractéristiques générales et nutritionnelles des patients dans la population totale (N=261) et chez les patients présentant un cancer bronchique (N=179)

Caractéristiques générales et nutritionnelles des patients		Total n=261	Cancer bronchique n= 179
Sexe, n (%)	F	63 (24.1)	54 (30.2)
	H	198 (75.9)	125 (69.8)
Âge	Moyenne, (Écart-Type)	61.9 (9.4)	62.4 (9.4)
	≤ 70 ans, n (%)	216 (82.8)	148 (82.7)
	>70 ans, n (%)	45 (17.2)	31 (17.3)
Cancer primitif, n (%)	ORL	24 (9.2)	0
	Poumon	179 (68.6)	179 (100)
	Rein	50 (19.2)	0
	Vessie	8 (3.1)	0
Sites métastatiques n (%)	Pulmonaire	195 (74.7)	136 (76.0)
	Hépatique	50 (19.2)	34 (19.0)
	Cérébrale	58 (22.2)	55 (30.7)
	Osseux	84 (32.2)	61 (34.1)
	Ganglionnaire	182 (69.7)	131 (73.2)
	Autres	121 (46.4)	92 (51.4)
Lignes antérieures n (%)	0	46 (17.6)	16 (8.9)
	1	151 (57.9)	122 (68.2)
	≥ 2	64 (24.5)	41 (22.9)
Antécédents médicaux n (%)	Dépression	54 (20.7)	41 (22.9)
	Diabète	42 (16.1)	29 (16.2)
	Maladie auto-immune	11 (4.2)	10 (5.6)
	Cancer	16 (6.1)	12 (6.7)

Caractéristiques générales et nutritionnelles des patients		Total n=261	Cancer bronchique n= 179
Mode de vie n (%)	Alcool actif	21 (8.0)	15 (8.4)
	sevré	21 (8.0)	13 (7.3)
	Tabac actif	61 (23.4)	56 (31.3)
	sevré	138 (52.9)	107 (59.8)
OMS n (%)	0	61 (23.4)	22 (12.3)
	1	143 (54.8)	104 (58.1)
	≥ 2	57 (21.8)	53 (29.6)
IMC	Moyenne (Écart-Type)	23.8 (5.0)	23.2 (5.0)
	[0-18,5], n (%)	40 (15.3)	35 (19.5)
]18,5-25], n (%)	130 (49,8)	87 (48.6)
]25-30], n (%)	61 (23.8)	39 (21.7)
]30-45], n (%)	30 (11.4)	18 (10)
% Perte de poids au cours des six derniers mois Moyenne (Ecart-Type)		4.5 (7.9)	4.4 (8.0)
Symptômes n (%)	Douleur	94 (36.0)	73 (40.8)
	Anorexie	90 (34.5)	70 (39.1)
	Dysgueusie	9 (3.4)	6 (3.4)
	Dysphagie	18 (6.9)	8 (4.5)
	Dyspnée	75 (28.7)	64 (35.8)
	Asthénie	152 (58.2)	119 (66.5)
	Constipation	54 (20.7)	45 (25.1)
	Diarrhée	13 (5.0)	6 (3.4)
	Nausée-vomissement	25 (9.6)	18 (10.1)
Traitement n (%)	Corticoïdes	46 (17.6)	45 (25.1)
Alimentation n (%)	Artificielle	14 (5.4)	8 (4.5)
	CNO	49 (18.8)	27 (15.1)
Biologie Moyenne (Ecart-Type)	Albumine (mg/l)	36.7 (5.4)	35.9 (5.4)
	CRP (mg/l)	57.3 (56.7)	59.2 (58.9)
	Créatinine (µmol/l)	84.5 (53.9)	79.6 (61.2)
	Hémoglobine (g/dl)	12.1 (2.0)	11.9 (2.0)
	Lymphocytes (g/l)	1348.1 (762.1)	1461.8 (836.8)

1.1 Caractéristiques générales des patients

La moyenne d'âge des patients était de 61,9 ans avec une prédominance masculine (75,9%). Deux-cent-quatre (78,2%) patients avaient un score OMS à 0 ou 1 et 126 (68,1%) parmi les patients souffrants de cancers bronchiques. Dans les antécédents médicaux actifs pour lesquels les patients recevaient un traitement spécifique, on retrouve : 20,7% de syndrome dépressif, 16,1% de diabète et 4,2% de maladie auto-immune. Cent-trente-huit (52,9%) patients avaient un antécédent de tabagisme sévère ; 61 (23,4%) étaient fumeurs actifs dont 56 étaient atteints de cancers bronchiques. Quarante-deux (16,1%) patients avaient un antécédent d'alcoolisme chronique dont la moitié en consommaient de manière active. Les patients étaient traités par corticothérapie systémique dans 17,6% des cas dans la population totale et dans 25,1% des cas chez les patients avec un cancer bronchique. Aucun patient ne recevait de traitements immunosuppresseurs.

Concernant les données biologiques, la moyenne des paramètres recueillis était considérée comme normale pour l'albumine, la créatinine et les lymphocytes. Le taux moyen d'hémoglobine était de 12,1g/dl et celui de la CRP était de 57mg/l.

1.2 Caractéristiques de la néoplasie.

Le cancer le plus représenté était le cancer broncho-pulmonaire (68,6%). Par ordre décroissant, on retrouve : le cancer du rein (19,2%), les cancers ORL (9,2%) et le cancer de vessie (3,1%). Cent-cinquante-et-un (57,9%) patients étaient en deuxième ligne thérapeutique, 46 (17,6%) en première ligne et 64 (24,6%) en troisième ligne ou plus. Dans la cohorte de patients traités pour un cancer bronchique, seulement 16 patients étaient en première ligne de traitement. Les sites métastatiques les plus représentés étaient pulmonaires et ganglionnaires. Environ 20% des patients présentaient une atteinte métastatique hépatique et cérébrale et 30% des localisations osseuses.

1.3 Caractéristiques nutritionnelles

La moitié des patients avait un IMC normal (N= 131, 50,2%). Trente-deux (12,3%) patients étaient considérés en insuffisance pondérale et 62 (23,8%) patients en surpoids. 36 (13,8%) patients étaient obèses. En moyenne, les patients avaient perdu 4,5% de leur poids au cours des 6 derniers mois précédant l'initiation de l'immunothérapie. Les patients pouvaient présenter un ou plusieurs symptômes pouvant altérer la prise alimentaire.

Cent-cinquante-deux patients (58,2%) ressentaient une asthénie et 90 (34,5%) étaient anorexiques. Quarante-vingt-quatorze patients (36,0%) présentaient une douleur qui nécessitait la prise d'un traitement antalgique par opioïdes. Les patients atteints de cancer pulmonaire étaient dyspnéiques dans 35,8% des cas. Étant donné la présence de cancers ORL dans notre cohorte, 14 patients (5,4%) bénéficiaient d'une alimentation artificielle de type parentérale ou entérale. Enfin, 49 patients (18,8%) prenaient un complément nutritionnel oral.

1.4 Prévalence de la sarcopénie dans notre étude

Les résultats sont présentés dans la figure 13.

Au sein de la population totale, 166 patients étaient sarcopéniques soit une prévalence de 63,6%. Au sein de la cohorte de cancers du poumon, le taux de sarcopénie est de 64,2% (115/179). Dans le cancer du rein et les cancers ORL, elle était respectivement de 54,0% (27/50) et de 79,2% (19/24). Enfin, chez les 102 patients inclus dans des protocoles d'essais thérapeutiques, 60 patients étaient sarcopéniques soit 58,8%.

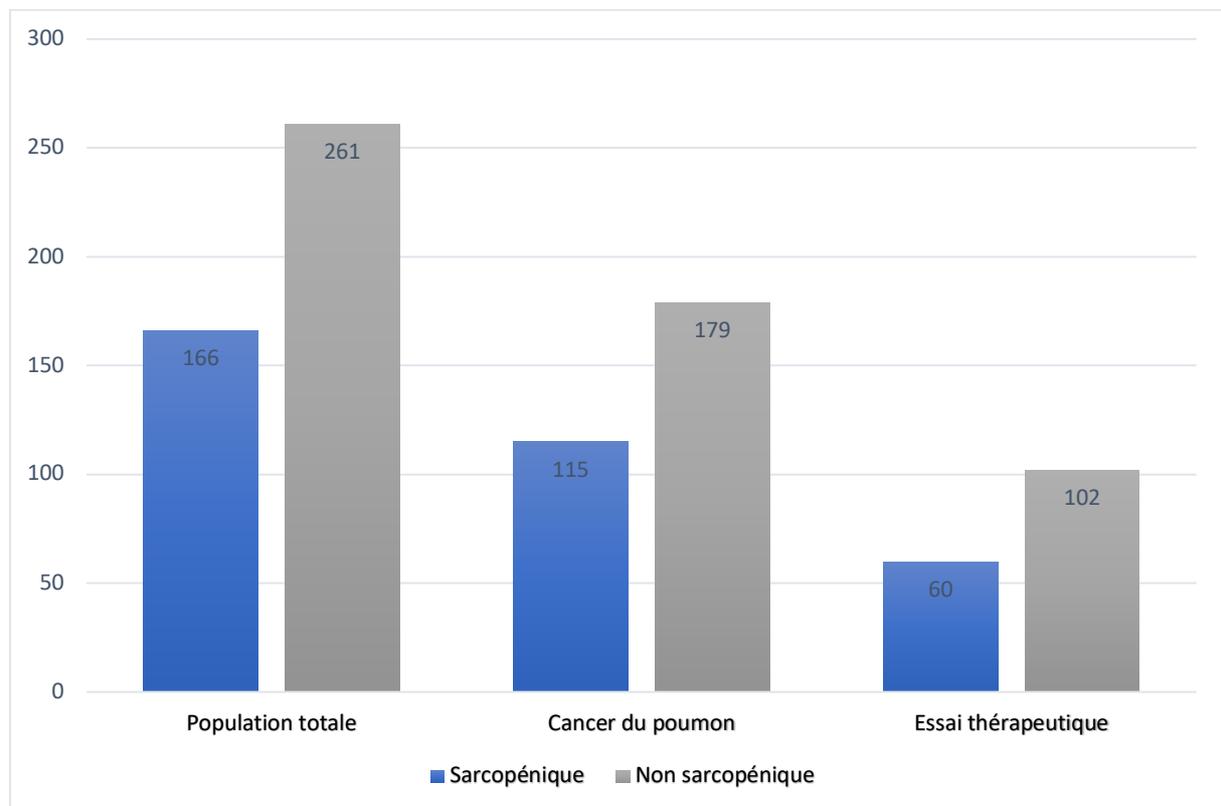


Figure 13 : Prévalence de la sarcopénie au sein de la population totale, des cancers du poumon, et des patients inclus dans des essais thérapeutiques.

1.5 Caractéristiques des patients selon le statut de sarcopénie

Les résultats sont représentés dans le tableau 7.

Le statut de sarcopénie était associé au sexe féminin ($p=0,002$) ainsi qu'à la ligne de traitement ($p=0,006$). Les patients sarcopéniques avaient un statut OMS significativement plus altérés ($p=0,002$). Concernant les caractéristiques nutritionnelles, les patients sarcopéniques présentaient des paramètres témoins de dénutrition : IMC abaissé ($p < 0,001$) ; moyenne de perte de poids dans les six mois précédant le début de l'immunothérapie plus importante (6,2% contre 1,5% ; $p < 0,001$) et moyenne d'albuminémie à 35,8 mg/l contre 38,2 mg/l ($p=0,002$). Ces patients bénéficiaient d'une alimentation artificielle ($p=0,077$) et de compléments nutritionnels oraux ($p=0,055$). De la même manière, on retrouve une augmentation significative de la présence de symptômes d'inconfort. Il y avait 43,4 % des patients sarcopéniques traités par palier 3 contre 23,2 % des patients non sarcopéniques ($p < 0,001$). L'anorexie était également significativement plus représentée ($p < 0,001$) ainsi que l'asthénie ($p=0,007$). Enfin on note que les patients sarcopéniques présentaient un taux d'hémoglobine significativement plus bas que les patients non sarcopéniques (11,7 g/dl vs 12,6 g/dl ; $p < 0,001$). D'un point de vue des antécédents médicaux des patients, la présence d'un diabète était associée à la sarcopénie ($p=0,019$).

Tableau 5 : Caractéristiques générales et nutritionnelles des patients selon le statut de sarcopénie (N=261)

Caractéristiques générales, nutritionnelles et ICPI		Non sarcopénique n=95	Sarcopénique n=166	p
Sexe n (%)	F	33 (34.7)	30 (18.1)	0.002
	H	62 (65.3)	136 (81.9)	
Âge	Moyenne (Écart-Type)	60.8 (9.7)	62.5 (9.1)	0.136
	≤ 70 ans n (%)	81 (85.3)	135 (81.3)	0.418
	>70 ans n (%)	14 (14.7)	31 (18.7)	
Cancer primitif n (%)	ORL	5 (5.3)	19 (11.4)	0.209
	Poumon	64 (67.4)	115 (69.3)	
	Rein	23 (24.2)	27 (16.3)	
	Vessie	3 (3.2)	5 (3.0)	
Sites métastatiques n (%)	Pulmonaire	76 (80.0)	119 (71.7)	0.109
	Hépatique	12 (12.6)	38 (22.9)	0.043
	Cérébrale	18 (18.9)	40 (24.1)	0.336
	Osseux	77 (81.1)	126 (75.9)	0.125
	Ganglionnaire	25 (26.3)	59 (35.5)	0.727
	Autres	43 (45.3)	78 (47.0)	0.788
Lignes antérieures n (%)	0	25 (26.3)	21 (12.7)	0.006
	1	44 (46.3)	107 (64.5)	
	≥ 2	26 (27.4)	38 (22.9)	
Antécédents médicaux n (%)	Dépression	22 (23.2)	32 (19.3)	0.456
	Diabète	22 (23.2)	20 (12.0)	0.019
	Maladie auto-immune	2 (2.1)	9 (5.4)	0.199
	Cancer	3 (3.2)	13 (7.8)	0.130
Mode de vie n (%)	Alcool actif	6 (6.3)	15 (9.0)	0.147
	sevré	85 (89.5)	134 (80.7)	
	Tabac actif	27 (28.4)	34 (20.5)	0.049
	sevré	40 (42.1)	98 (59.0)	
OMS n (%)	0	33 (34.7)	28 (16.9)	0.002
	1	48 (50.5)	95 (57.2)	
	≥ 2	14 (14.7)	43 (25.9)	

Caractéristiques générales, nutritionnelles et ICPI		Non sarcopénique N=95	Sarcopénique N=166	p
IMC	Moyenne (Écart-Type)	26.9 (5.2)	22.0 (3.9)	<0.001
	[0-18,5] n (%)	6 (6.3)	26 (15.7)	<0.001
]18,5-25] n (%)	30 (31.6)	101 (60.8)	
]25-30] n (%)	28 (29.5)	34 (20.5)	
]30-45] n (%)	31 (32.6)	5 (3.0)	
% Perte de poids au cours des six derniers mois Moyenne (Ecart-type)		1.5 (7)	6.2 (8)	<0.001
Symptômes n (%)	Douleur	22 (23.2)	72 (43.4)	<0.001
	Anorexie	19 (20.0)	71 (42.8)	<0.001
	Dysgueusie	4 (4.2)	5 (3.0)	0.610
	Dysphagie	4 (4.2)	14 (8.4)	0.195
	Dyspnée	21 (22.1)	54 (32.5)	0.073
	Asthénie	45 (47.4)	107 (64.5)	0.007
	Constipation	14 (14.7)	40 (24.1)	0.162
	Diarrhée	4 (4.2)	9 (5.4)	
	Nausée-vomissement	6 (6.3)	19 (11.4)	0.175
Traitement n (%)	Corticoïdes	13 (13.7)	33 (19.9)	0.206
Alimentation n (%)	Artificielle	2 (2.1)	12 (7.2)	0.077
	CNO	12 (12.6)	37 (22.3)	0.055
Biologie Moyenne (Ecart-Type)	Albumine (mg/l)	38.2 (4.5)	35.8 (5.6)	0.002
	CRP (mg/l)	83 (87.4)	129 (77.7)	0.212
	Créatinine (µmol/l)	81.5 (27.6)	86.2 (64.1)	0.761
	Hémoglobine (g/dl)	12.6 (1.9)	11.7 (2)	<0.001
	Lymphocytes (g/l)	1371.5 (603.1)	1334.8 (841.1)	0.130
Essai thérapeutique n (%)		42 (41.1)	60 (58.8)	
ICPI n (%)	Anti-PD1*	64 (67.3)	128 (77.1)	0.086
	Anti-PD-L1**	20 (21)	23 (13.8)	0.131
	Anti CTLA4 seule	1 (1)	2 (1.2)	
	Association ICPI	10 (10.5)	11 (6.6)	0.033
	ICPI et anti-TGFβ	1 (1)	1 (0.6)	

*dont 1 patient avec association avec chimiothérapie.

**dont 8 patients avec association au bevacizumab et 1 patient avec chimiothérapie.

1.6 Traitement par inhibiteurs de check point immunitaire

La liste des différents protocoles évaluant un ICPI est représentée dans le tableau 9 et la répartition des classes d'ICPI est représentée dans la figure 14.

Dans notre population totale, 192 (74 %) patients étaient traités par anti PD-1, 43 (16%) par anti PD-L1 et 21 (8 %) par association d'immunothérapie par anti PD-1/anti PD-L1 et anti CTLA4. Trois patients (1%) étaient traités par anti CTLA-4 seul et 2 patients par anti PD-1 associé à un inhibiteur de TGF β .

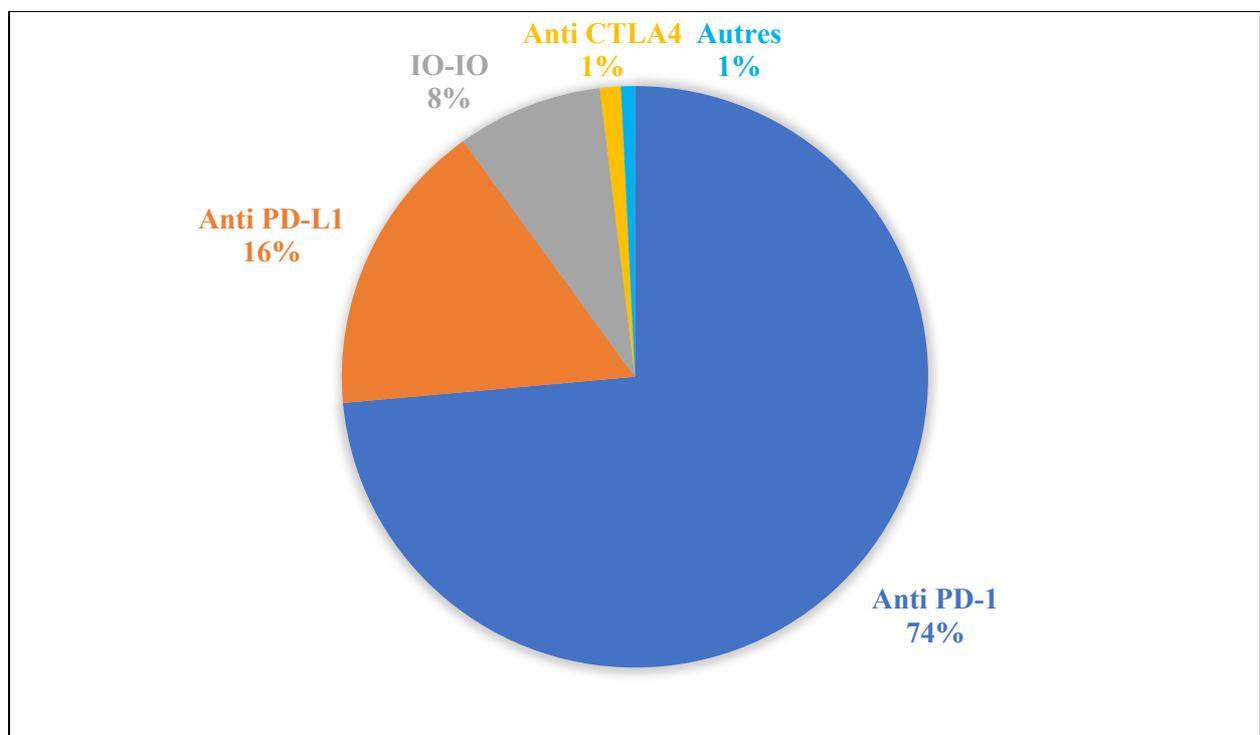


Figure 14 : Répartition des différentes classes d'ICPI dans la population totale

Tableau 6: Liste des différents essais thérapeutiques auxquels ont participé les patients de notre population

Essais thérapeutiques	Molécules	Total N=102
ATLANTIC D4191C00003	Durvalumab	3 (2.9)
CA209-025	Nivolumab	4 (3.9)
CA209-214	Ipilimumab+nivolumab	4 (3.9)
CA209-227	Ipilimumab+nivolumab Nivolumab+ chimio Nivolumab	7 (6.8) 2 (1.9) 1 (0.9)
CONDOR	Tremelimumab Durbalunab+ Tremelimumab Durvalumab	3 (2.9) 2 (1.9) 2 (1.9)
DANUBE	Durvalumab+ Tremelimumab Durvalumab	1 (0.9) 2 (1.9)
EAGLE	Durvalumab+Tremelimumab Durvalumab	2 (1.9) 2 (1.9)
EMR100070-001	Avelumab	13 (12.8)
EMR100070-004	Avelumab	1 (0.9)
EMR100070-005	Avelumab	3 (2.9)
GO29294	Atezolizumab	1 (0.9)
GO29436	Atezolizumab+chimio Atezolizumab	1 (0.9) 2 (1.9)
HAWK	Durvalumab	1 (0.9)
KESTREL	Durvalumab+Tremelimumab Durvalumab	4 (3.9) 1 (0.9)
NIVOREN	Nivolumab	27 (26.4)
TRAP001	Anti PD1 + anti TGFβ	2 (1.9)
WO29074	Atezolizumab	3 (2.9)
WO29637	Atezolizumab+ Bevacizumab	8 (7.8)

2 RESULTATS ANALYTIQUES

2.1 Analyse du critère de jugement principal : comparaison de la survie sans progression dans la population totale selon le statut de sarcopénie (N=261)

Les résultats sont présentés dans la figure 15 et le tableau 9.

Parmi les 261 patients inclus dans l'analyse, 166 présentaient une sarcopénie avant le début de traitement par immunothérapie. Cent-soixante-neuf patients ont présenté un décès ou une progression avec une durée médiane de suivi pour l'analyse de 23,6 semaines. La médiane de survie sans progression (SSP) dans notre population était de 30,1 semaines (IC95% [22,9-37,0]). Dans le groupe non sarcopénique, la médiane de SSP était de 33,1 semaines (IC 95% [23,6 ; 47,7]) et dans le groupe sarcopénique, la médiane de SSP était de 30 semaines (IC 95% [18,0 ; 47,4]). En analyse univariée, la sarcopénie n'est pas associée à la SSP dans la population étudiée (Test du log-rank : $p=0,5$). Après ajustement sur le sexe, l'âge, le type de cancer, le statut OMS et la ligne de traitement, la sarcopénie n'est pas associée à la SSP en analyse multivariée (RR=1,05 et $p= 0,76$). En analyse multivariée, le statut OMS > 1 est associé à la SSP ou à la sarcopénie (RR=2,74 et $p< 0,001$).

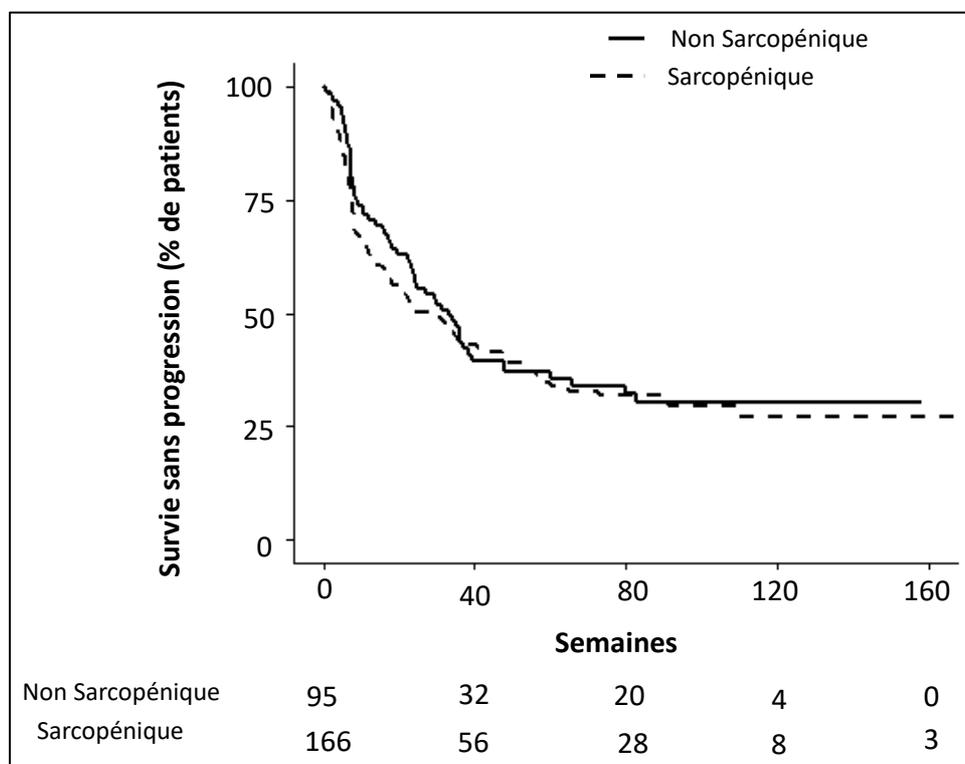


Figure 15 : Fonction de survie sans progression selon le statut de sarcopénie dans la population totale

Tableau 7 : Association de la sarcopénie à la survie sans progression dans la population totale (modèle de Cox multivarié) (N=261)

	RR	IC95% [RR]	P
Sarcopénie	1.05	[0.75 ; 1.48]	0.76
Sexe			0.42
Homme	Ref		
Femme	1.16	[0.80 ; 1.69]	
Cancer			0.053
Rein	Ref		
ORL	1.72	[0.91 ; 3.22]	
Vessie	3.23	[1.39 ; 7.47]	
Poumon	1.47	[0.92 ; 2.35]	
OMS			< 0.001
0	Ref		
1	1.28	[0.83 ; 1.99]	
≥ 2	2.74	[1.62 ; 4.64]	
Classe d'âge			0.68
<70 ans	Ref		
>70 ans	0.91	[0.60 ; 1.40]	
Lignes antérieures			0.37
0	Ref		
1	0.76	[0.46 ; 1.24]	
≥ 2	1.04	[0.63 ; 1.72]	

2.2 Analyse des critères de jugement secondaires

2.2.1 Comparaison de survie sans progression selon le statut de sarcopénie dans la cohorte de patients atteints de cancer du poumon (N=179)

Les résultats sont représentés dans les figures 16,17 et les tableaux 10 et 11. Cent-soixante-dix-neuf patients présentaient un cancer du poumon parmi lesquels 115 étaient sarcopéniques. Cent-quinze patients ont présenté un décès ou une progression, avec une durée médiane de suivi de 19,6 semaines. La médiane de SSP était de 22,9 semaines (IC 95% [16,4-335,3]). La médiane de SSP était de 31,1 semaines (IC 95% [16,3 ; 66,0]) dans le groupe de patients non sarcopéniques et de 21 semaines dans le groupe de patients sarcopéniques (IC 95% [12,4 ; 34,6]). En analyse univariée, la sarcopénie avant traitement par immunothérapie n'est pas associée à la SSP chez les patients atteints de cancer du poumon ($p=0,4$). Après ajustement sur le sexe, l'âge, le statut OMS et la ligne de traitement, il n'existe pas non plus d'association (RR=1,15 ; $p=0,51$). De la même façon, le statut OMS est associée à la survie globale ou à la sarcopénie (RR= 2,28 ; $p < 0.001$).

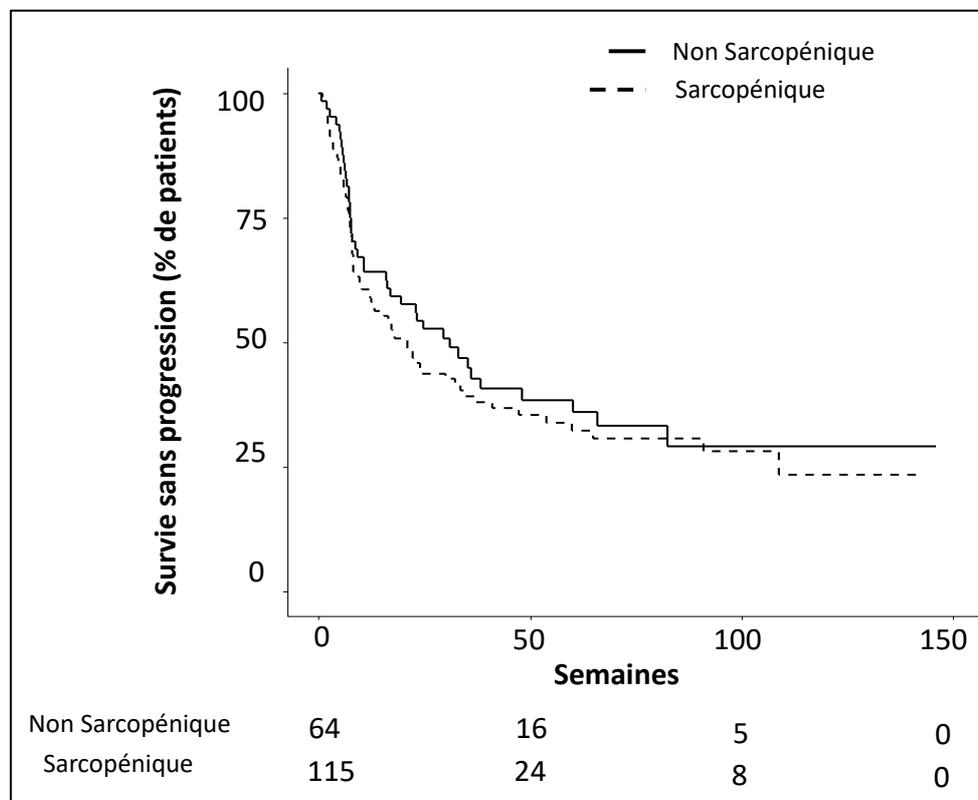


Figure 16 : Fonction de survie sans progression selon le statut de sarcopénie chez les patients présentant un cancer du poumon.

Tableau 8 : Association de la sarcopénie à la survie sans progression chez les patients présentant un cancer du poumon (modèle de Cox multivarié) (N=179)

	RR	IC95% [RR]	P
Sarcopénie	1.151	[0.76 ; 1.75]	0.51
Sexe			0.47
Homme	Ref		
Femme	1.17	[0.77 ; 1.78]	
OMS			< 0.001
0	Ref		
1	0.94	[0.50 ; 1.76]	
>1	2.28	[1.17 ; 4.47]	
Classe d'âge			0,98
<70 ans	Ref		
>70 ans	1.01	[0.61 ; 1.68]	
Ligne traitement			0.24
1	Ref		
2	0.64	[0.31 ; 1.30]	
>2	0.97	[0.45 ; 2.07]	

2.2.2 Comparaison de la survie globale selon le statut de sarcopénie dans la cohorte de patients atteints de cancer du poumon (N=179)

Concernant la survie globale, 105 patients sont décédés avec une durée médiane de suivi de 29 semaines. La médiane de SG était de 44,4 semaines (IC 95 % [31,1-70,7]) parmi nos patients traités par immunothérapie pour un cancer bronchique. La médiane de SG était de 75,9 semaines dans le groupe non sarcopénique (IC 95% [32,0 ; NA]) et de 39,9 semaines chez les patients sarcopéniques (IC 95% [28,3 ; 56,9]), soit une différence de 36 semaines. En analyse univariée, la sarcopénie avant traitement par immunothérapie n'est pas associée à la SG (Test du log-rank : $p=0,06$). En analyse multivariée, il n'existe pas non plus d'association après ajustement sur le sexe, l'âge, le statut OMS, la ligne de traitement, le statut tabagique et la présence de métastases cérébrales (RR=1,38 et $p=0,17$). De la même manière, il semble que le statut OMS > 1 soit associée de manière significative à la SG ou à la sarcopénie dans cette cohorte (RR=4,40, $p< 0,001$).

Figure 17 : Fonction de survie globale selon le statut de sarcopénie chez les patients présentant un cancer du poumon.

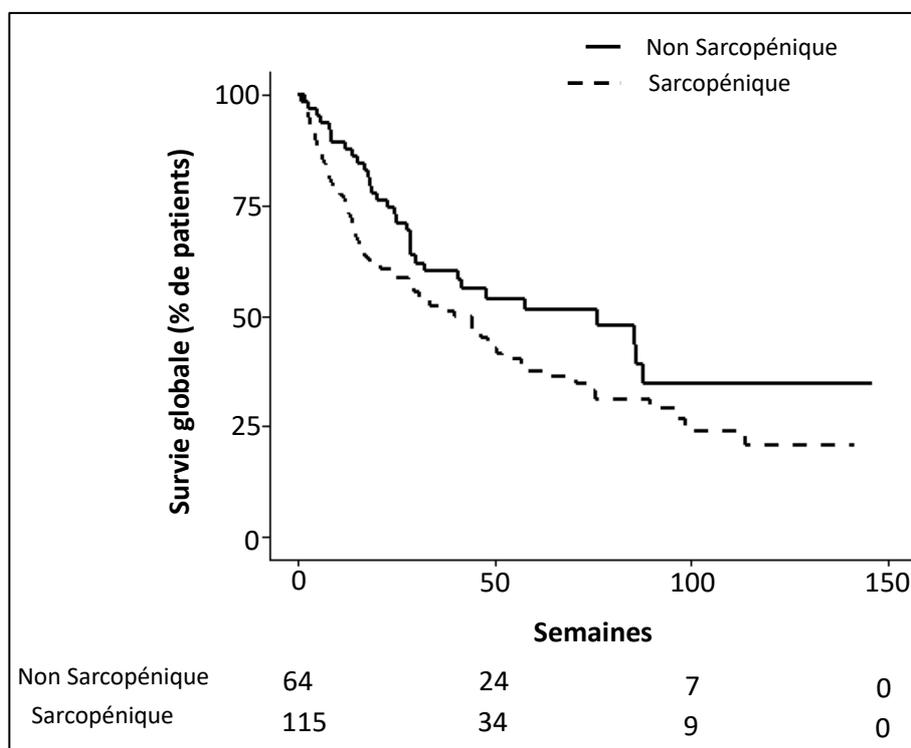


Tableau 9 : Association de la sarcopénie à la survie globale chez les patients présentant un cancer du poumon (modèle de Cox multivarié) (N=179)

	RR	IC95% [RR]	P
Sarcopénie	1.38	[0.87 ; 2.17]	0.17
Sexe			0.58
Homme	Ref		
Femme	1.14	[0.72 ; 1.78]	
OMS			<0.001
0	Ref		
1	1.41	[0.67 ; 2.95]	
≥ 2	4.40	[2.02 ; 9.58]	
Classe d'âge			0.88
<70 ans	Ref		
>70 ans	1.04	[0.62 ; 1.76]	
Lignes antérieures			0.37
0	Ref		
1	0.56	[0.26 ; 1.21]	
≥ 2	0.81	[0.36 ; 1.81]	
Tabac	0.83	[0.53 ; 1.31]	0.42
Métastases cérébrales	1.22	[0.79 ; 1.89]	0.37

2.2.3 Analyse de la réponse tumorale selon le type de cancer et le statut de sarcopénie dans la population totale

Les taux de réponse selon le type de cancer et le statut de sarcopénie sont représentés dans les tableaux 12,13 et 14. Soixante-douze patients ont obtenu une réponse tumorale parmi lesquels 7 une réponse complète (RC) et 65 une réponse partielle (RP). Le taux de réponse objective (TRO) était de 27,5%. Les TRO étaient de 25,1% ; 38% ; 33,3% et de 0% dans les cancers du poumon, du rein, ORL et de la vessie respectivement.

Dans le groupe de patients sarcopéniques le TRO était de 28,3% et dans le groupe non sarcopénique de 27,3%. Après ajustement sur l'âge, le type de cancer, la prise de corticothérapie systémique et l'association d'immunothérapie, la sarcopénie n'est pas associée à la réponse tumorale dans notre population (RR=1,12 p=0,7).

Tableau 10 : Taux de réponse selon le type de cancer (N=261)

Type de cancer	N	TRO	Taux de contrôle	RC		RP		S*		Dm**
				N	%	N	%	N	%	
Totale	261	27.5% (72/261)	61.3% (160/261)	7	3	65	25	88	34	2
Poumon	179	25.1% (45/179)	60% (102/179)	1	1	44	25	57	32	2
Rein	50	38.0% (19/50)	80% (40/50)	4	8	15	30	21	42	0
Orl	24	33.3% (8/24)	66.6% (16/24)	2	8	6	25	8	33	0
Vessie	8	0% (0/8)	25% (2/8)	0	0	0	0	2	25	0

*s : stabilité ; **Dm : données manquantes

Tableau 11 : Taux de réponse selon le statut de sarcopénie (N=261)

	N	TRO	Taux de contrôle	RC		RP		S*		Dm**
				N	%	N	%	N	%	
Sarcopénique	166	28.3% (47/166)	58.4% (160/261)	6	4	41	25	50	30	2
Non sarcopénique	95	27.3% (45/179)	66.3% (102/179)	1	1	24	25	38	32	0

*s : stabilité ; **Dm : données manquantes

Tableau 12 : Association de la sarcopénie au taux de réponse tumorale dans la population totale, excepté les cancers de vessie (modèle de Cox multivariée).

	OR	IC95%[OR]	P
Sarcopénie	1.19	[0.24 ; 1.11]	0.58
Classe d'âge			0.34
<70 ans	Ref		
> 70 ans	1.38	[0.66 ; 2.82]	
Corticoïdes	0.665	[0.28 ; 1.47]	0.33
Association			
Non	Ref		0.26
IO-IO*	2.15	[0.76 ; 6.02]	
IO-ITK**	0.58	[0.08 ; 2.94]	
Cancer			0.33
Rein	Ref		
ORL	0.61	[0.19 ; 1.86]	
Poumon	0.57	[0.28 ; 1.20]	

*IO-IO : association d'immunothérapie ; IO-ITK : association d'immunothérapie et d'inhibiteur de tyrosine kinase

2.2.4 Analyse de la progression tumorale dans les 90 jours suivant l'initiation de l'immunothérapie selon le statut de sarcopénie dans la population totale.

Les résultats sont représentés dans le tableau 15. Cent-soixante-dix patients ont progressé durant les 90 jours suivant l'initiation du traitement dont 103 étaient sarcopéniques. Selon le test du Chi-2, il n'y a pas d'association entre la sarcopénie et la progression dans les 90 jours suivant l'initiation de l'immunothérapie (p=0,21).

Tableau 13: Association de la sarcopénie à la progression tumorale dans les 90 jours suivant l'initiation de l'immunothérapie (N=261)

	Non sarcopénique N=95	Sarcopénique N=166
Progression > 90 jours N=170	67 (71%)	103 (62%)
Progression ≤ 90 jours N=91	28 (29%)	63 (38%)

p=0,21

2.2.5 Analyse des évènements indésirables sévères liés à l'immunothérapie dans la population totale.

Les évènements indésirables sévères étaient : tous les grades 3 à 5 de la classification CTCAE v4.0 et tous les évènements quel que soit le grade ayant conduit à une interruption définitive ou temporaire prolongée (supérieure à 2 arrêts). Au total, 36 patients ont présenté un EILI sévères soit 14,6%. Deux décès toxiques de grade 5 ont été considérés comme imputables à l'immunothérapie. Dix (3,8%) patients ont présenté une hépatite auto-immune ayant entraîné dans 8 cas un arrêt définitif de l'immunothérapie et 2 arrêts temporaires. Cinq (1,9%) patients ont présenté une colite auto-immune dont une s'est compliquée d'un décès toxique sur perforation digestive. Un patient a nécessité la mise en place d'un traitement par immunosuppresseur par Infliximab. Nous avons recueilli 6 (2,3%) cas de pneumopathie auto-immune ayant entraîné un arrêt définitif chez 4 patients. Parmi les 11 (4,2%) cas d'atteintes articulaires sévères, on compte 3 cas de rhumatisme psoriasique et 8 cas de pseudo-polyarthrite-rhizomélique. Deux patients ont nécessité la mise en place de méthotrexate. Les 2 complications auto-immunes cutanées étaient des pemphigus bulleux ayant nécessité l'arrêt du traitement dans un cas et la mise en place d'une corticothérapie systémique. Les 2 autres complications auto-immunes étaient une myocardiopathie fatale avec hyperéosinophilie de grade 5 et une kératite de grade 3.

Tableau 14 : Évènements indésirables liés à l'immunothérapie sévères.

EILI sévères N (%)		Interruption traitement		Corticoïdes	IS	Sarcopénie
		Temporaire	Définitive			
Total	36	11 (30.6)	18 (50)	35 (97.2)	1 (2.8)	23 (63.4)
hépatique	10	2	8	10	0	5
digestive	5	2	3	5	1	3
pulmonaire	6	2	4	6	0	5
articulaire	11	1	1	10	2	7
cutanée	2	1	1	2	0	2
asthénie	2	1	1	0	0	1
Autres	2	2	0	2	0	2

2.2.6 Association de la sarcopénie à la survenue d'EILI sévères.

Nous avons analysé le statut de sarcopénie en tant que facteur pronostique sur la survenue des EILI sévères. En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le traitement par corticothérapie systémique (avant le début de l'immunothérapie), l'association d'ICPI, l'antécédent de maladie auto-immune et le statut OMS, la sarcopénie n'est pas associée à l'apparition d'EILI sévères dans notre travail (OR=1,16 et p=0,71).

La survenue d'EILI sévères est associée à l'âge (OR=2,68 chez les patients de plus de 70 ans ; p=0,02) et à l'antécédent de maladie auto-immune en cours de traitement (OR=4,24 ; p=0,06).

Tableau 15 : Association de la sarcopénie aux EILI sévères.

	OR	IC95%[OR]	P
Sarcopénie	1.16	[0.54 ; 2.60]	0.71
Classe d'âge			0.02
<70 ans	Ref		
> 70 ans	2.68	[1.13 ; 6.16]	
Corticoïdes	0.69	[0.19 ; 2.04]	0.54
IO-IO*	1.77	[0.58 ; 4.8]	0.28
Antécédent MAI**	4.24	[0.82 ; 18.31]	0.06
Statut OMS			0.16
0	Ref		
1	0.66	[0.28 ; 1.58]	
≥ 2	0.29	[0.07 ; 1.02]	

*IO-IO : association d'immunothérapie ; **Antécédent MAI : antécédent de maladie auto-immune

2.2.7 Analyse de la concordance entre les critères de dénutrition selon l'AFSOS et la sarcopénie.

Nous avons voulu analyser la concordance entre les critères de dénutrition en maladie métastatique selon l'AFSOS et la sarcopénie. Pour rappel, ces critères prennent en compte la perte de poids et l'IMC selon l'âge.

Sur les 261 patients de notre population totale, 124 présentaient des critères de dénutrition et 166 étaient sarcopéniques. Il y avait 98 (79%) patients sarcopéniques et dénutris et 69 (50%) patients ne présentant aucun des deux critères. Ainsi, il existe 64 % de jugements concordants (p< 0,0001).

Tableau 16 : Concordance entre les critères de dénutrition et la sarcopénie (test du Chi-2)

	Non dénutri N= 137	Dénutri N=124
Non sarcopénique N=95	69 (50%)	26 (21%)
Sarcopénique N=166	68 (50%)	98 (79%)

p < 0,0001

2.2.8 Analyse de la survie sans progression selon le statut de cachexie dans la population totale.

Dans le but d'analyser au mieux la catégorie de patients présentant potentiellement des perturbations métaboliques, nous avons voulu étudier la survie sans progression de la population dite cachectique. Ainsi, nous avons utilisé les critères combinés de l'étude de Fearon et al cités plus haut, associant : la perte de poids au cours des six mois précédent le début de l'immunothérapie, l'IMC et la présence d'une sarcopénie.

Dans notre étude, 138 (52,9%) patients présentaient les critères diagnostique de cachexie cancéreuse. Pour rappel, 169 patients ont présenté un décès ou une progression tumorale avec un suivi médian de 30,1 semaines. La médiane de SSP des patients cachectiques était de 30,1 semaines (IC 95 % [22,9 ; 37,0]).

La médiane de SSP était de 36 semaines chez les patients non cachectiques (IC 95% [24,3 ; 58,3]) et de 22,1 semaines (IC 95% [9,7; 33,4]) chez les patients cachectiques. Avec une différence de 13,9 semaines, en analyse univariée, la cachexie cancéreuse est associée à la survie sans progression chez les patients atteints de cancers solides métastatiques et traités par ICPI (p=0,03).

Cependant en analyse multivariée, après ajustement sur les mêmes critères, la cachexie n'est pas associée à la SSP (p=0,14). Là encore, le statut OMS > 1 est associée à la SSP ou à la cachexie dans cette analyse (RR=2,6 et p= 0,001).

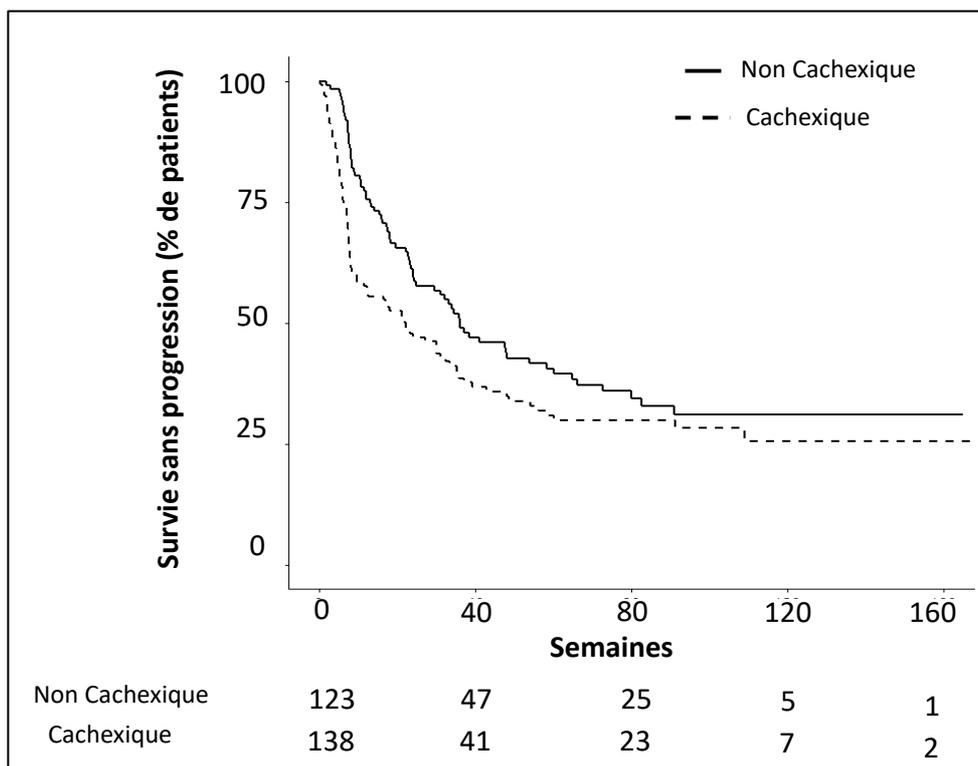


Figure 18 : Fonction de survie sans progression selon le statut de la cachexie dans la population totale.

	RR	IC95% [RR]	P
Cachexie	1.28	[0.92 ; 1.76]	0.14
Sexe	1.15	[0.80 ; 1.65]	0.46
Cancer			0.053
Rein	Réf		
ORL	1.617	[0.86 ; 3.04]	
Vessie	3.508	[1.50 ; 8.19]	
Poumon	1.449	[0.91 ; 2.31]	
OMS			0.001
0	Réf		
1	1.267	[0.82 ; 1.95]	
>1	2.606	[1.55 ; 4.40]	
Classe d'âge			0.6
<70 ans	Réf		
>70 ans	0.891	[0.58 ; 1.37]	
Lignes antérieures			0.55
0	Réf		
1	0.798	[0.49 ; 1.30]	
≥ 2	1.04	[0.63 ; 1.71]	

Tableau 17 : Association de la cachexie à la survie sans progression dans la population totale (modèle de Cox multivariée).

DISCUSSION

Le but de notre travail était d'évaluer les données de survie, le profil de réponse et de toxicité de patients considérés sarcopéniques avant l'initiation d'un ICPI ainsi que d'évaluer son rôle pronostique. Nous avons donc mené une étude rétrospective monocentrique au CHU de Bordeaux sur 261 patients atteints de cancers solides métastatiques pour lesquels la détermination de l'index musculo-squelettique a été mesuré à partir du scanner réalisé dans les 4 semaines avant traitement.

- Caractéristiques de notre population

Nous avons analysé les données de patients issus de deux cohortes du CHU de Bordeaux (Haut Lévêque et Saint-André) entre Janvier 2013 et Décembre 2017 : les patients souffrants de cancers bronchiques traités par ICPI et les patients inclus dans des essais thérapeutiques évaluant un ICPI en excluant l'hématologie et la dermatologie. Sur les 261 patients analysés, la grande majorité présentait un cancer bronchique (69%). Les patients issus d'essais thérapeutiques souffraient de cancer du rein (19%), de cancer ORL (9%) et dans une moindre mesure de cancers urothéliaux (3%).

Les cancers du sein, colo-rectaux et de la prostate ne sont pas représentés malgré leurs forte prévalence en population générale. Cela s'explique par un biais de recrutement de l'Hôpital Saint-André pour les pathologies digestives et sénologiques et par le fait que les ICPI n'aient pas démontré d'efficacité dans le cancer de prostate à l'heure actuelle.

Les patients étaient principalement de sexe masculin (76%) avec un âge médian de 61 ans ce qui est concordant avec les données d'épidémiologie en oncologie thoracique (94).

Dans notre étude, 82,3% (215/261) des patients étaient en 2^{ème} ligne métastatiques ou plus. Cela correspond à l'ensemble des patients traités par nivolumab dans le cadre de l'AMM obtenu en février 2016 dans le cancer bronchique et qui représente une partie importante de notre population (95).

Les patients étaient en bon état général puisque 78,2% (204/261) étaient OMS 0 ou 1.

On peut l'expliquer par le fait qu'une partie de notre population (N=102) était incluse dans des essais thérapeutiques qui excluent de manière générale les patients dont le score OMS est supérieur ou égale à 2.

Concernant les antécédents médicaux, les taux de syndromes dépressifs et de diabète sont similaires à ceux trouvés dans les données de la littérature (96) (97).

- Caractéristiques des patients sarcopéniques.

Le taux de sarcopénie est de 64% (166/261) dans la population totale ainsi que chez les patients présentant un cancer du poumon métastatique (115/179). Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature (25)(31)(32)(33). Récemment, une étude française multicentrique de large envergure, appelée SCAN, a tenté de déterminer la prévalence de la sarcopénie en vie réelle au sein d'une cohorte de 779 patients métastatiques (98). Les auteurs ont mis en évidence une prévalence de la sarcopénie de 68% tous cancers confondus.

Les taux de sarcopénie retrouvés dans nos cohortes de patients présentant un cancer du rein (64%) et un cancer ORL (79%) semblent plus élevés que ceux retrouvés dans la littérature. Néanmoins, ces taux sont très variables et dépendent fortement des caractéristiques du cancer. Nous avons également mis en évidence que la moitié des patients, participant à des essais thérapeutiques était sarcopéniques. Ces résultats nous alertent sur une potentielle fragilité de patients à priori en bon état général. Dans l'étude de Parsons (99), portant sur 104 patients inclus dans des essais thérapeutiques de phase 1, 53 patients étaient sarcopéniques (51%) ce qui est similaire aux données que nous avons trouvé.

De manière attendue, nos patients sarcopéniques présentaient des critères de dénutrition ($p < 0,0001$). Ils présentaient de manière significative une perte de poids plus importante, un IMC plus bas, une anorexie ($p < 0,001$) et une hypo-albuminémie ($p = 0,002$). Par corrélation, on remarque que ces patients bénéficiaient d'une alimentation artificielle ($p = 0,077$) et de compléments nutritionnels oraux ($p = 0,055$). Cependant, on note que 50 % des patients sarcopéniques n'étaient pas dénutris et à l'inverse 20% des patients dénutris n'étaient pas sarcopéniques. Cela montre l'importance d'utiliser des critères combinés qui utilisent à la fois des paramètres cliniques, biologiques et d'imageries.

De manière parallèle, ces patients sarcopéniques présentaient des symptômes témoignant d'une altération de la qualité de vie : fatigue, douleur, anorexie et perte de poids. Dans une étude randomisée sur 237 patients, Nipp et al (100), ont montré que les patients sarcopéniques avaient une détérioration de la qualité de vie (FACT-G- $p = 0,048$) et une augmentation de paramètres témoignant d'une dépression ($p = 0,005$). Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre sarcopénie et dépression en cours de traitement dans notre population.

Concernant les antécédents médicaux de nos patients, nous avons trouvé une unique association significative entre diabète et sarcopénie ($p=0,019$). Une des hypothèses pourrait être l'insulino-résistance et l'hyperglycémie fréquemment retrouvée en cas de sarcopénie et de cachexie cancéreuse (18) (21).

- Point fort : mesure de l'index musculo-squelettique

Après avoir été formée par un opérateur habilité à la méthodologie de l'estimation de la masse musculaire totale et du diagnostic de sarcopénie, nous avons effectué toutes les mesures de l'IMS. Malgré des à priori de difficultés de techniques d'apprentissage, la méthodologie s'est avérée simple et rapide. La reproductibilité et la fiabilité de nos mesures ont pu être jugées par un radiologue indépendant formé en aveugle pour 15 scanners avec un taux de concordance de 100%.

Ainsi le diagnostic de sarcopénie peut être accessible à tous. Néanmoins afin de limiter une surcharge de travail, si la détermination de la sarcopénie devait entrer dans la pratique courante, il semble opportun de laisser cette tâche aux spécialistes tels que les radiologues.

- Données de survie et réponse tumorale

Nous avons choisi comme critère de jugement principal la survie sans progression et non pas la survie globale. Ce choix s'explique par les différences de survie spontanée des cancers du rein d'une part (70% de survie à 5 ans tous stades confondus) et des cancers du poumon (16% de survie à 5 ans tous stades confondus) d'autre part (données InVS).

La médiane de SSP au sein de la population totale de notre étude était de 30,1 semaines soit de 6,9 mois. Cette SSP est plus longue que celles retrouvées dans la littérature. En effet la SSP sous nivolumab ou pembrolizumab en 2^{ème} ligne métastatique dans le cancer du poumon (67) (69) (101) est d'environ 4 mois et celle sous nivolumab dans le cancer du rein de 5 mois (75). De la même façon, nous avons trouvé une médiane de SSP dans notre cohorte de cancer du poumon de 22,9 semaines soit de 5,3 mois également plus longue. Dans notre travail, nous avons considéré les patients en progression selon le jugement du clinicien qui n'était pas forcément correspondant aux résultats selon les critères RECIST voir iRECIST (généralement non faits). En effet, nous avons remarqué qu'en cas de bonne tolérance du traitement et en dépit d'une progression radiologique, l'immunothérapie était maintenue jusqu'à apparition de symptômes cliniques en lien avec la maladie ou avec une apparition de toxicités. C'est pourquoi

nos résultats de survie sans progression montrent un temps jusqu'à progression ou décès plus important.

En revanche, la médiane de survie globale obtenue dans notre cohorte de cancer du poumon était de 10,2 mois ce qui semble correspondre aux résultats trouvés dans les différentes études : médiane de SG de 9,2 mois et 12,2 mois pour le nivolumab dans les carcinomes épidermoïdes et non épidermoïdes respectivement et médiane de SG de 10,4 mois pour le pembrolizumab quel que soit le type de cancer bronchique chez les patients exprimant PD-L1.

Les résultats concernant notre critère de jugement principal montrent que la médiane de SSP chez les patients sarcopéniques n'était pas statistiquement différente de celle des patients non sarcopéniques que ce soit en analyse univariée ou multivariée (médiane de SSP de 33,1 semaines IC 95 [23,6 ; 47,7] et 30 semaines respectivement, IC95 [18,0 ; 47,4] ; $p=0,5$). Dans la cohorte de patients présentant un cancer bronchique, les résultats vont également dans le même sens (médiane de SSP dans le cancer du poumon de 31,1 semaines IC95 [16,3 ; 66,0] et de 21 semaines respectivement IC95 [12,4 ; 34,6]). Ainsi il ne semble pas exister de lien entre sarcopénie et survie sans progression dans notre étude. Néanmoins le caractère rétrospectif et la mesure de l'IMS réalisée hors protocole de recherche peuvent également rendre compte de ces résultats.

Nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative de 36 semaines soit 8,3 mois de médiane de survie globale entre les patients sarcopéniques et non sarcopéniques dans la cohorte de cancer bronchique (médiane de SG de 75,9 semaines IC 95 [32,0 ; NA] et 39,9 semaines IC 95 [28,3 ; 56,9] respectivement). Ces résultats n'ont pas été confirmés en analyse multivariée. La cohorte de patients atteints de cancer bronchique étant moins importante (179 patients), on peut émettre l'hypothèse que les résultats négatifs en analyse multivariée soient mis en défaut par un manque de puissance.

Globalement, il en ressort que la sarcopénie considérée isolément ne suffit pas à sélectionner un groupe de patient dont le pronostic serait péjoratif.

Concernant la réponse tumorale, les résultats obtenus ne montrent pas d'alerte chez les patients sarcopéniques que ce soit en termes de taux de réponse tumorale ou de progression dans les 90 jours suivant l'initiation de l'immunothérapie.

Ainsi, nos données de survie et de réponse tumorale suggèrent que l'immunothérapie semblent fonctionner chez ces patients sarcopéniques. A eux seuls, ils ne semblent pas constituer un groupe de patients de mauvais pronostique.

Par ailleurs nous avons mis en évidence un facteur témoin d'une fragilité systématiquement significatif que ce soit terme de SSP et de SG : le statut OMS ($p < 0,001$).

Les données de la littérature concernant les sous-groupes de populations tels que les patients sarcopéniques, les sujets âgés ou les patients avec une altération du PS sont restreintes. En effet les patients fragiles sont exclus le plus souvent des études et la sarcopénie n'est recherchée que dans des études spécifiques. Cependant les données rapportées semblent montrer une faisabilité de l'immunothérapie chez ces patients. Dans les études de Cousin et al (89), et de Shachar et al (91), les auteurs n'ont également pas retrouvé d'association entre sarcopénie, PFS et SG. De la même manière, les données concernant les sujets âgés semblent rassurantes. Dans la méta-analyse de Nishijima et al, portant sur 9 essais contrôlés randomisés (5265 patients), les auteurs n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les sujets âgés de 65-75 ans ceux âgés de plus de 75 ans (102). Concernant le PS, dans l'étude de phase 2 évaluant l'atézolizumab chez les patients inéligibles au cisplatine dans le cancer de vessie, 27% des patients étaient $PS > 2$. Les résultats n'ont également pas montré de différence en terme de taux de réponse dans cette catégorie de patient, même si l'étude n'était pas construite en ce sens (103).

- Données sur les EILI sévères

Dans notre travail, nous avons analysé les effets indésirables sévères liés à l'immunothérapie tels que : les toxicités de grade 3 à 5 selon le CTCAE v4 et les toxicités quel que soit le grade ayant entraîné un arrêt prolongé supérieur à 2 injections d'immunothérapie.

Sur les 261 patients analysés, 36 (14,6%) patients ont présenté un évènement d'intérêt. Ces patients avaient reçu dans 90 % des cas une immunothérapie de type anti-PD1 ou anti PD-L1. Ces résultats sont concordants avec les données de littérature qui retrouvent une prévalence de toxicité de grade 3 à 5 d'environ 10 à 13% pour les anti PD-1 et de 20 % pour les anti-CTLA4 (104) (105). Concernant les différents types de toxicités auto-immunes sévères, nous avons trouvé : 10 hépatites (3,8%), 5 colites (1,9%), 6 pneumopathies (2,3%) et 11 arthrites (4,2%). Les données de la littérature montrent des résultats très hétérogènes selon les publications.

Les prévalences augmentent si les analyses de données proviennent de médecins spécialistes d'organes. Nos résultats concernant le nombre d'hépatites et d'atteintes articulaires semblent cohérents avec les données disponibles. En revanche les cas de colites et de pneumopathies sont plus faibles (83) (104) (106).

Nous avons également relevé plusieurs cas de toxicités rares également retrouvées dans la littérature : un cas de myocardite fatale et un cas de kératite grave (107) (104).

Lorsqu'on étudie le profil de patients présentant une fragilité telle que la sarcopénie, l'information essentielle à rechercher est la tolérance. Un principe fondamental étant de ne pas nuire. Dans notre travail, nous n'avons trouvé aucune association entre le statut de sarcopénie et la survenue d'EILI sévères. Les résultats des études dédiées à cette recherche sont discordants et semblent retrouver une association entre sarcopénie obésité et EILI (92). Nos patients obèses et sarcopéniques étant trop peu nombreux (N=5), nous n'avons pas pu faire cette analyse.

- Critères de dénutrition, sarcopénie et cachexie cancéreuse

Les mesures anthropométriques et biologiques utilisées dans le diagnostic de dénutrition protéino-énergétique permettent souvent tardivement la reconnaissance du syndrome catabolique. La mise en évidence d'une réduction de la masse musculaire totale peut être un des témoins précoces de ce syndrome métabolique. Comme nous l'avons vu, Fearon et al (17) ont ainsi établi des recommandations dans le diagnostic de cachexie cancéreuse qui prend en considération les paramètres anthropométriques et la sarcopénie.

Nous avons donc voulu étudier la concordance entre les critères de dénutrition de l'AFSOS et le statut de sarcopénie ainsi que la pertinence du diagnostic de cachexie sur la survie sans progression de nos patients.

Nous avons trouvé 64 % de jugements concordants. Cependant 50% des patients sarcopéniques n'étaient pas dénutris et 21% des patients dénutris n'étaient pas sarcopéniques.

Cette analyse montre l'importance de l'utilisation de critères combinés afin d'être le plus juste dans la détection du syndrome métabolique. Les mesures calorimétriques seraient encore plus performantes, cependant leurs utilisations en routine semblent être impossible pour le moment. La mesure de l'index musculo-squelettique à partir de la coupe de scanner passant par L3 est quant à elle facilement réalisable d'autant plus que le scanner est l'examen de référence dans l'évaluation des réponses en cancérologie.

Nos résultats concernant la médiane de survie sans progression dans la population totale nous montrent que les patients cachexiques ont une réduction de la médiane de SSP de 13,9 semaines comparée aux patients non cachexiques ($p=0,03$). Ces résultats sont significatifs en analyse univariée mais pas en multivariée ($p=0,14$). Le statut OMS est là encore très significatif dans cette analyse.

Ces critères de cachexie ne sont pas connus et donc non utilisés. Ils sont cependant simples et très utiles car ils permettent une reconnaissance d'anomalies métaboliques qui restent à ce stade réversibles.

Nous pensons que la recherche d'une sarcopénie par scanner et le diagnostic de cachexie devrait faire partie dans un futur proche de l'évaluation systématique d'un patient atteints de cancer.

- Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est qu'elle ait été menée de manière rétrospective et monocentrique. Cela entraîne généralement un manque de puissance et un biais de recrutement. Plusieurs données n'ont pas été recherchées telles que les paramètres de la composition corporelle et leurs variations. Ces analyses qui ont été menées dans d'autres études se sont avérées intéressantes notamment dans l'étude de Cousin et al (89) qui a montré une réduction de la SSP et de la SG chez les patients présentant une augmentation du tissu adipeux total ($p=0,06$ et $p=0,05$ respectivement). Cependant notre travail visait également à montrer la faisabilité du diagnostic de sarcopénie en pratique courante par un opérateur spécialiste ou non. D'autre part, il faut préciser que nos résultats s'appliquent uniquement à la population étudiée. Cette cohorte n'était pas homogène et comportait différents types de cancers et des patients inclus dans des essais thérapeutiques. Nos données ne peuvent donc pas être généralisées.

D'autre part, il aurait été intéressant de connaître le devenir des patients obèses et sarcopéniques en termes de survie, de réponse et de toxicité. Dans notre cohorte, seuls 5 patients étaient considérés comme obèses et sarcopéniques. C'est pourquoi nous ne disposons pas de résultats assez puissants dans ce sous-groupe.

CONCLUSION

Les inhibiteurs de check point immunitaires représentent la dernière évolution en oncologie dans un nombre considérable de cancers solides métastatiques. Ils apportent une augmentation de la survie, des rémissions qui, dans certains cas, se comptent en années au profit d'une faible toxicité. Cependant, seuls 20 à 30 % des patients sont concernés par ces avantages et aujourd'hui il est impossible de savoir avec certitude quelle est cette population. D'autre part, il est nécessaire de souligner que les effets secondaires immuno-médiés bien que rares peuvent se révéler gravissime.

L'enjeu de l'immunothérapie est encore plus marqué chez nos patients fragilisés où la qualité de vie, le contrôle des symptômes ainsi que l'absence de toxicité peuvent être bien plus importants que la durée de vie.

La sarcopénie représente une catégorie de patients fragilisés dont le pronostic assombri est largement démontré et ce quel que soit le type et le stade de cancers. De plus, la sarcopénie est un facteur favorisant la survenue d'effets secondaires à la chimiothérapie ainsi qu'à de nombreuses thérapies ciblées.

Les résultats de notre travail nous indiquent que la sarcopénie ne serait pas associée à une détérioration de la survie sans progression et des taux de réponse tumorale dans notre population traitée par immunothérapie dans le cadre de cancers solides métastatiques. Nous avons également montré que la sarcopénie ne serait pas associée à un surcroît de toxicités sévères en lien avec l'immunité. Ces données ne peuvent être généralisées à l'ensemble des patients sarcopéniques traités par immunothérapie car notre étude était rétrospective, monocentrique et qu'elle concernait une population ciblée.

Cependant, ces résultats apportent un signal favorable à la sécurité d'emploi de l'immunothérapie chez ces patients.

Ainsi, nous pouvons conclure que la sarcopénie ne semble pas avoir d'impact négatif chez les patients traités par inhibiteurs de check point dans le cadre de cancers solides métastatiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252–64.
2. Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. DENSITOMETRIC ANALYSIS OF BODY COMPOSITION: REVISION OF SOME QUANTITATIVE ASSUMPTIONS. *Ann N Y Acad Sci*. 1963 Sep 26;110:113–40.
3. Jones DA, Round JM, Haan A de. *Physiologie du muscle squelettique: de la structure au mouvement*. Paris: Elsevier; 2005.
4. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004 Dec;97(6):2333–8.
5. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol*. 1998 Jul;85(1):115–22.
6. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):755–63.
7. 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*. 2010 Jul;39(4):412–23.
8. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 May;12(4):249–56.
9. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Feb;15(2):95–101.
10. Bijlsma AY, Meskers CGM, Ling CHY, Narici M, Kurrle SE, Cameron ID, et al. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age (Dordr)*. 2013 Jun;35(3):871–81.
11. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol*. 2000 Jul;89(1):81–8.
12. Ritz P. Modifications du métabolisme énergétique et de la composition corporelle au cours du vieillissement. In: *Traité de nutrition de la personne âgée*.
13. Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):998S-1003S.
14. Cessot A, Hebuterne X, Coriat R, Durand J-P, Mir O, Mateus C, et al. Defining the clinical condition of cancer patients: it is time to switch from performance status to nutritional status. *Support Care Cancer*. 2011 Jul;19(7):869–70.
15. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31(12):1539–47.
16. Fadila et al. - Coordonnateurs ateliers J2R 2013. [Referentiel_AFSOS_Nutrition_chez_le_patient_adulte_atteint_de_cancer.pdf](#)
17. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489–95.

18. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 2012 Aug 8;16(2):153–66.
19. Collins P, Bing C, McCulloch P, Williams G. Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *Br J Cancer.* 2002 Feb 1;86(3):372–5.
20. Vazelle C, Jouinot A, Durand J-P, Neveux N, Boudou-Rouquette P, Huillard O, et al. Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: a prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr.* 2017 May;105(5):1139–47.
21. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer.* 2014 Nov;14(11):754–62.
22. Bonetto A, Penna F, Aversa Z, Mercantini P, Baccino FM, Costelli P, et al. Early changes of muscle insulin-like growth factor-1 and myostatin gene expression in gastric cancer patients. *Muscle Nerve.* 2013 Sep;48(3):387–92.
23. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature.* 1996 Feb 22;379(6567):739–42.
24. 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). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 May;36(3):275–83.
25. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008 Jul;9(7):629–35.
26. Cousin S, Hollebecque A, Koscielny S, Mir O, Varga A, Baracos VE, et al. Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials. *Invest New Drugs.* 2014 Apr;32(2):382–7.
27. Massicotte M-H, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, et al. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2401–8.
28. Di Sebastiano KM, Yang L, Zbuk K, Wong RK, Chow T, Koff D, et al. Accelerated muscle and adipose tissue loss may predict survival in pancreatic cancer patients: the relationship with diabetes and anaemia. *Br J Nutr.* 2013 Jan 28;109(2):302–12.
29. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* 2018 Aug;37(4):1101–13.
30. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol.* 2017 Sep 1;28(9):2107–18.
31. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Apr;91(4):1133S-1137S.
32. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol.* 2015 Mar;54(3):340–8.
33. Kim EY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YM. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Dec;10(12):1795–9.

34. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1054–60.
35. Psutka SP, Boorjian SA, Moynagh MR, Schmit GD, Costello BA, Thompson RH, et al. Decreased Skeletal Muscle Mass is Associated with an Increased Risk of Mortality after Radical Nephrectomy for Localized Renal Cell Cancer. *J Urol*. 2016 Feb;195(2):270–6.
36. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer*. 2013 Mar 19;108(5):1034–41.
37. Smith AB, Deal AM, Yu H, Boyd B, Matthews J, Wallen EM, et al. Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1714–20.
38. Fukushima H, Yokoyama M, Nakanishi Y, Tobisu K, Koga F. Sarcopenia as a prognostic biomarker of advanced urothelial carcinoma. *PLoS ONE*. 2015;10(1):e0115895.
39. Psutka SP, Boorjian SA, Moynagh MR, Schmit GD, Frank I, Carrasco A, et al. Mortality after radical cystectomy: impact of obesity versus adiposity after adjusting for skeletal muscle wasting. *J Urol*. 2015 May;193(5):1507–13.
40. Wendrich AW, Swartz JE, Bril SI, Wegner I, de Graeff A, Smid EJ, et al. Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017;71:26–33.
41. Del Fabbro E, Parsons H, Warneke CL, Pulivarthi K, Litton JK, Dev R, et al. The relationship between body composition and response to neoadjuvant chemotherapy in women with operable breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(10):1240–5.
42. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2920–6.
43. Dalal S, Hui D, Bidaut L, Lem K, Del Fabbro E, Crane C, et al. Relationships among body mass index, longitudinal body composition alterations, and survival in patients with locally advanced pancreatic cancer receiving chemoradiation: a pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Aug;44(2):181–91.
44. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2012 Aug;16(8):1478–86.
45. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*. 2012 Sep 4;107(6):931–6.
46. 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*. 2016 Apr;57:58–67.
47. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer*. 2018 Mar;26(3):861–8.
48. Bye A, Sjøblom B, Wentzel-Larsen T, Grønberg BH, Baracos VE, Hjermsstad MJ, et al. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Oct;8(5):759–67.
49. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 1;13(11):3264–8.

50. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1994 Apr;26(4):292–307.
51. Freedman RJ, Aziz N, Albanes D, Hartman T, Danforth D, Hill S, et al. Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2248–53.
52. Prado CMM, Lima ISF, Baracos VE, Bies RR, McCargar LJ, Reiman T, et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Jan;67(1):93–101.
53. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010 Aug;21(8):1594–8.
54. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand J-P, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e37563.
55. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The Lancet Oncology*
56. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57–70.
57. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646–74.
58. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991–8.
59. Strausberg RL. Tumor microenvironments, the immune system and cancer survival. *Genome Biol.* 2005;6(3):211.
60. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):1–10.
61. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711–23.
62. 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.* 2016 10;375(19):1823–33.
63. 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.* 2018 May 31;378(22):2078–92.
64. 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.* 2018 22;379(21):2040–51.
65. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288–301.
66. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093–104.
67. 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. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.

68. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):959–65.
69. 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*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
70. 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. *Lancet*. 2017 21;389(10066):255–65.
71. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
72. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Feb 20;36(6_suppl):578–578.
73. Choueiri TK, Rini BI, Larkin JMG, Bjarnason GA, Gravis G, Gurney H, et al. Avelumab plus axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Phase 3 study (JAVELIN Renal 101). *Journal of Clinical Oncology*. 2017 May 20;35(15_suppl):TPS4594–TPS4594.
74. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v58–68.
75. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
76. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro G, et al. LBA8_PRKEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Annals of Oncology*
77. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 10;375(19):1856–67.
78. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):956–65.
79. Cohen EE, Harrington KJ, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, et al. LBA45_PR Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-040 trial. *Annals of Oncology*
80. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3541–3.
81. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017 15;23(8):1920–8.

82. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e143–52.
83. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119–42.
84. Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, et al. A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2017 Aug 1;3(8):1051–8.
85. Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. CANCER IMMUNOLOGY. The ‘cancer immunogram’. *Science.* 2016 May 6;352(6286):658–60.
86. opdivo-epar-public-assessment-report_en.pdf Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/opdivo-epar-public-assessment-report_en.pdf
87. Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(1):58–66.
88. Chang C-H, Qiu J, O’Sullivan D, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD, et al. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell.* 2015 Sep 10;162(6):1229–41.
89. Cousin S, Crombe A, Giraud A, Le Moulec S, Toulmonde M, Kind M, et al. Can body composition (BC) be predictive for outcomes and severe toxicities (ST) in metastatic solid tumors patients (pts) treated with checkpoint inhibitor (CPI)? An analysis of 145 patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 May 20;36(15_suppl):3069–3069.
90. Revel M-P, Raynard B, Pigneur F, Di Palma M, Toledano A, Deluche E, et al. Sarcopenia and toxicity of the anti-PD1 inhibitors in real-life lung cancer patients: Results from the French Nationwide SCAN study. *JCO.* 2018 May 20;36(15_suppl):e21066–e21066.
91. Strulov Shachar S, Fried R, Shafran I, Moskovitz MT, Williams GR, Bar-Sela G, et al. Body composition as predictor of toxicity and outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) receiving nivolumab (Nivo). *Journal of Clinical Oncology.* 2018 May 20;36(15_suppl):e21010–e21010.
92. 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.* 2017;35(4):436–41.
93. Fadila F, Jérôme A-B, Frédéric B, Ferrand C, Alyssia B, Amel B, et al. *Coordonnateurs ateliers J2R 2013.* :48.
94. INCA - Les cancers en France
95. Haute Autorité de Santé - OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1
96. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology.* 2014 Feb;23(2):121–30.
97. Barone BB. Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2008 Dec 17;300(23):2754.
98. Raynard B, Pigneur F, Simon H, Tissot V, Vansteene D, Meingan P, et al. High prevalence but low recognition of sarcopenia in metastatic cancer patients: Results of the scan study. *Clinical Nutrition.* 2018 Sep 1;37:S37–8.
99. Parsons HA, Baracos VE, Dhillon N, Hong DS, Kurzrock R. Body composition, symptoms, and survival in advanced cancer patients referred to a phase I service. *PLoS ONE.* 2012;7(1):e29330.

100. Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, Mario J, Troschel FM, Greer JA, et al. Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2018 Jan;23(1):97–104.
101. 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*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
102. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2016 Apr;45:30–7.
103. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 07;389(10064):67–76.
104. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):473–86.
105. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521–32.
106. Kostine M, Rouxel L, Barnette T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):393–8.
107. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749–55.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver et de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je respecterai les foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

