



HAL
open science

Impact des indices de sarcopénie sur la toxicité immunologique sévère et la survie chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire métastatique traités par anticorps anti-PD-1

Elisabeth Ashton

► To cite this version:

Elisabeth Ashton. Impact des indices de sarcopénie sur la toxicité immunologique sévère et la survie chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire métastatique traités par anticorps anti-PD-1. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03879152

HAL Id: dumas-03879152

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03879152>

Submitted on 30 Nov 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2021

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 15/09/2021

Par

Elisabeth ASHTON

**Impact des indices de sarcopénie sur la toxicité immunologique
sévère et la survie chez des patients atteints de cancer broncho-
pulmonaire métastatique traités par anticorps anti-PD-1**

Dirigée par M. la Docteure Jennifer Arrondeau

JURY

M. le Professeur François Goldwasser

Président

Mme la Docteure Jennifer Arrondeau

Directrice

M. le Professeur Stéphane Oudard

Membre du jury

Mme la Professeure Patricia Thoreux

Membre du jury

Mme la Docteure Laure Copel

Membre du jury

Remerciements

A M. le Professeur François GOLDWASSER, président du jury,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci de m'avoir accueillie lors de mon 3^{ème} semestre et de m'avoir conseillée régulièrement tout au long de mon internat. Votre vision globale du patient, au-delà de la maladie cancéreuse, ainsi que vos enseignements précieux sur la relation soignant-soigné me guident dans ma pratique d'oncologue médicale.

A Jennifer, directrice de thèse,

Je te remercie de m'avoir accompagnée lors de ce travail de thèse. Tes conseils, ta disponibilité et tes relectures ont été très précieux. J'espère que nous pourrions poursuivre d'autres projets ensemble sur cette belle lancée.

A Mme la Docteure Laure COPEL,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Ton humanité et ta bienveillance envers ton équipe, tes patients et leurs proches sont un exemple pour moi. Merci également pour ton enseignement sur la médecine palliative qui a enrichi ma formation d'oncologue.

A M. le Professeur Stéphane OUDARD,

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury de thèse. Je vous remercie de votre accueil bienveillant et votre confiance sur les projets qui en ont découlé. J'ai beaucoup apprécié travailler au sein de votre équipe lors d'un semestre à la fois formateur et agréable. Je retiens particulièrement votre enthousiasme et votre engagement sincère pour les médecins en formation.

A Mme la Professeure Patricia THOREUX,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Votre compétence en médecine du sport apportera un éclairage certain sur ce travail.

A Anne,

Je te remercie d'avoir réalisé les statistiques de ma thèse, sans lesquelles rien n'aurait été possible. Merci pour ta disponibilité et ta réactivité.

A mes enseignants tout au long de mes études de médecine,

Aux Pr TAIEB, Dr LOUVET et Dr DURAND, je vous remercie de m'avoir fait découvrir et aimer l'oncologie médicale lors de mon externat.

Aux Dr VINANT, Pr PAILLAUD et Pr DUCREUX, je vous remercie pour vos enseignements, votre accompagnement bienveillant et votre confiance.

A mes chefs de clinique et encadrants, Cristina, Clémence, Sixtine, Marie, Zahra, Julien, Alina, Ingrid, Roger, Damien, Romain, Soraya, Claire, Audrey, Elodie, Baptiste, Romy et Lorraine, merci de m'avoir tant apporté et appris. Je souhaite transmettre cette même passion de notre merveilleux métier, tel que vous l'avez fait pour moi.

Aux équipes paramédicales, un grand merci pour votre collaboration fructueuse, votre écoute et votre patience. A Camille, merci de m'avoir montré que la pluriprofessionnalité était la clé pour nos patients.

A l'équipe pédagogique de l'université Paris Descartes,

A Mme la Professeure Claire LE JEUNNE, je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service lors de mon premier stage de sémiologie et mon dernier stage d'externat. Je n'oublierai jamais votre approche clinique remarquable et votre attention bienveillante pour les étudiants en médecine.

A M. le Professeur Alain CARIOU, je vous remercie de votre écoute attentive, votre disponibilité et votre engagement extraordinaire pour les étudiants en médecine. Nous avons eu une chance immense de travailler avec vous.

A tous les membres du conseil de pédagogie, enseignants et étudiants, je vous remercie du travail accompli dans l'intérêt des médecins en formation.

A mes co-internes,

Merci pour les bons moments partagés ensemble, votre folie et votre bonne humeur, mais aussi pour les moments plus difficiles durant lesquels votre soutien a été très précieux.

A mes amis,

A la folle équipe du C2P1, dite la « TKSAR », Amaël, Armance, Camille, Clara, Etienne, Luana, Lucile, Quentin, Thomas, Victoria et les autres, quel plaisir d'avoir fait partie de cette machine de guerre avec vous. De cette expérience si riche et unique sont nées de fabuleuses amitiés, un immense merci.

A Alice, Quentin et Thibaut, la « guacasouk » de rêve, je vous remercie de votre solidarité et votre soutien pendant les trois années d'externat. Je suis fière de nous voir tous épanouis aujourd'hui.

A Clémentine, Flora, Henri, Hugo, Marie-Sophie et Maud, les copains d'onco, je suis ravie que notre belle spécialité nous ait rapprochés.

Aux membres de l'AERIO et du SIHP, bravo pour tout le travail accompli pour la formation et le droit des internes, c'était un honneur d'y apporter ma contribution.

A tous mes amis médecins, merci pour les moments riches dans notre quotidien à la faculté et à l'hôpital. Je suis très heureuse de vous avoir comme amis et confrères.

A tous mes amis non médecins, je vous remercie d'avoir supporté mes états d'âme et mes histoires médicales durant ces dix dernières années. Merci pour votre amitié indéfectible.

A ma famille,

A mes parents, mes remerciements ne seront jamais à la hauteur de tout l'amour que vous m'avez donné. Je suis si reconnaissante de la confiance que vous m'avez transmise grâce à vos encouragements constants.

To Judy, thank you for being such a loving aunt, a valuable friend and a precious confidant. Thank you for introducing me to the medical world in 2009 and for your faithful support during my medical studies.

A Marie-Christine, je te remercie pour ton affection et ta douceur réconfortante. Merci également de m'avoir fait découvrir d'autres dimensions du soin.

A Véronique, un grand merci pour ta relecture et ton regard expert d'éditeur.

A POM,

Merci de partager ma vie depuis nos premiers pas d'étudiants en médecine. J'admire la personne et le médecin que tu es devenu, doux et attentif aux autres. Merci pour ton soutien moral, ton réconfort et l'amour que tu me donnes chaque jour, et pour les belles aventures qui nous attendent.

En souvenir de Laurence, Sydney et mes grands-parents Arlette et Elie,

Je vous dédie cette thèse.

Résumé

Objectifs : La sarcopénie est un facteur prédictif connu de toxicité aux traitements anti-tumoraux. Le rapport créatinine sur cystatine (CC) et l'indice de sarcopénie (IS) sont influencés par la masse musculaire. L'objectif de cette thèse est d'étudier l'impact du rapport CC et de l'IS sur la survenue d'effets indésirables immunologiques (irAEs) sévères chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire (CBP) métastatique traités par anticorps anti-PD-1, et secondairement leur impact sur la survie.

Méthodes : Cette étude observationnelle rétrospective a inclus des patients atteints de CBP métastatique traités par anticorps anti-PD-1 entre juin 2015 et novembre 2020, à l'hôpital Cochin (Paris, France). Nous avons évalué la sarcopénie en mesurant la surface musculaire (SMA) par tomodensitométrie et la force de préhension (HGS) par dynamométrie.

Résultats : Au total, 202 dossiers de patient ont été analysés. Le rapport CC et l'IS étaient significativement corrélés au SMA et à l'HGS : $r_{CC/SMA} = 0.375$, $r_{IS/SMA} = 0.413$, $r_{CC/HGS} = 0.343$, $r_{IS/HGS} = 0.379$. Dans l'analyse univariée des irAEs sévères, seuls une maladie auto-immune préexistante (OR 3.38, $p = 0.013$) et l'âge (OR 1.05, $p = 0.041$) étaient associés à un risque augmenté d'irAEs sévères. Dans l'analyse multivariée de la survie globale, un rapport CC bas (HR 1.72, $p = 0.036$) et un IS bas (HR 1.77, $p = 0.032$) ont été identifiés comme des facteurs pronostiques défavorables indépendants.

Conclusions : Bien que le rapport CC et l'IS ne soient pas prédictifs de toxicité immunologique sévère, il s'agit de facteurs pronostiques indépendants chez les patients atteints de CBP métastatique traités par anticorps anti-PD-1.

Spécialité : [DES Oncologie \(option précoce : Oncologie médicale\)](#)

Mots clés français :

[fMeSH : cystatine C, sarcopénie, immune checkpoint inhibitors/toxicité, tumeurs du poumon](#)

Forme ou Genre :

[fMeSH : Dissertation universitaire](#)

[Rameau : Thèses et écrits académiques](#)

Impact of sarcopenia indexes on severe immune toxicity and survival in metastatic lung cancer patients treated with PD-1 inhibitors

Abstract

Background & aims: Sarcopenia has long been associated with higher toxicity induced by anticancer treatments. Creatinine-to-cystatin (CC) ratio and sarcopenia index (SI) are influenced by skeletal muscle mass. The aim of this thesis is to assess primarily whether CC ratio and SI could predict severe immune-related adverse effects (irAEs) in metastatic lung cancer (LC) patients treated with PD-1 inhibitors, and secondarily their impact on survival.

Methods: This retrospective observational study enrolled stage IV LC patients, who received PD-1 inhibitors between June 2015 and November 2020 in Cochin Hospital (Paris, France). We assessed sarcopenia measuring skeletal muscle area (SMA) by computed tomography and handgrip strength (HGS) by dynamometry.

Results: In total, 202 patient records were analyzed. CC ratio and SI were significantly correlated with SMA and HGS: $r_{CC/SMA} = 0.375$, $r_{SI/SMA} = 0.413$, $r_{CC/HGS} = 0.343$, $r_{SI/HGS} = 0.379$. In univariate analysis of severe irAEs, only preexisting auto-immune disease (OR 3.38, $p = 0.013$) and age (OR 1.05, $p = 0.041$) were associated with a higher risk of severe irAEs. In multivariate analysis of overall survival, a low CC ratio (HR 1.72, $p = 0.036$) and a low SI (HR 1.77, $p = 0.032$) were identified as independent predictors of poor prognosis.

Conclusions: Although CC ratio and SI are not significant predictors of severe irAEs, they are independent predictors of poor prognosis in metastatic LC patients treated with PD-1 inhibitors.

Specialty: [Medical Oncology](#)

English keywords:

[MeSH: cystatin C, sarcopenia, immune checkpoint inhibitors/toxicity, lung neoplasms](#)

Publication type:

[MeSH: Academic Dissertation](#)

Liste des abréviations

- ASM : masse musculaire squelettique appendiculaire
- BCG : bilié de Calmette et Guérin
- BIA : impédance bioélectrique
- CBNPC : carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules
- CBP : cancer broncho-pulmonaire
- CBPC : carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules
- CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration
- CMH-II : complexe majeur d'histocompatibilité II
- CPS : score positif combiné
- CRP : protéine C-réactive
- CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique
- DER : dépense énergétique de repos
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- dMMR : déficience du système de réparation de l'ADN
- DXA : absorptiométrie biphotonique à rayons X
- ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
- EI : effets indésirables
- EMA : European Medicines Agency
- Erk : extracellular signal-regulated kinases
- EWGSOP : Groupe Européen de Recherche sur la sarcopénie chez les sujets âgés
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HGS : handgrip strength
- HLA : human leukocyte antigen
- HR : hazard ratio
- IC : intervalle de confiance
- ICD-10-CM : International Classification of Diseases
- IFN α : interféron alpha
- IGF-1 : insulin-like growth factor-1 (somatomédine C)
- IgG1 : immunoglobuline G1
- IgG4 : immunoglobuline G4
- IL-1 : interleukine-1
- IL-10 : interleukine-10
- IL-12 : interleukine-12
- IL-17 : interleukine-17
- IL-6 : interleukine-6
- IMC : indice de masse corporelle
- IPC : inhibiteur de point de contrôle immunitaire
- irAE : effets indésirables liés à l'immunité
- IS : indice de sarcopénie

- kDa : kilo Dalton
- L3 : 3^{ème} vertèbre lombaire
- LC : lung cancer
- MAPK : MAP kinase
- MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
- MSI : instabilité des microsatellites
- NO : monoxyde d'azote
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PD-1 : programmed cell death protein 1
- PD-L1 : programmed cell death-ligand 1
- PD-L2 : programmed cell death-ligand 2
- Rapport CC : rapport créatinine sur cystatine C
- SD : standard deviation
- SG : survie globale
- SMA : surface musculaire squelettique
- SMI : indice de masse musculaire squelettique
- SPPB : batterie courte de performance physique
- SSP : survie sans progression
- TCR : récepteur des cellules T
- TDM : tomodensitométrie
- TGF : facteur de croissance transformant
- TKI : inhibiteur de tyrosine kinase
- TNF : tumor necrosis factor
- TPS : score de proportion tumorale
- TSH : thyroïdostimuline
- TUG : Timed Up and Go test
- UH : unité Hounsfield
- VO2 : consommation maximale d'oxygène

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	9
TABLE DES MATIERES	11
CONTEXTE	13
1. IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE	13
1.1 Principes de l'immunothérapie.....	13
1.2 Anticorps monoclonaux anti-PD-1	14
1.2.1 Nivolumab	15
1.2.2 Pembrolizumab.....	16
1.2.3 Anticorps anti-PD-1 dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC)	16
1.3 Effets indésirables des inhibiteurs de point de contrôle	17
1.4 Facteurs prédictifs de toxicité immunologique.....	19
2. ÉVALUATION DE LA SARCOPENIE	21
2.1 Définition et diagnostic de la sarcopénie.....	21
2.2 Physiopathologie de la sarcopénie	22
2.3 Méthodes d'évaluation de la sarcopénie	23
2.3.1 Évaluation de la force musculaire.....	23
2.3.2 Évaluation de la masse musculaire	24
2.3.3 Évaluation des performances physiques	25
2.3.4 Seuils de sarcopénie	25
2.3.5 Biomarqueurs de sarcopénie.....	26
2.4 Impact de la sarcopénie en oncologie.....	27
2.4.1 Prévalence de la sarcopénie et valeur pronostique.....	27
2.4.2 Sarcopénie et toxicités des traitements anti-cancéreux.....	27
3. LA CYSTATINE C.....	29
3.1 Description de la cystatine C.....	29
3.2 Fonctions de la cystatine C.....	29
3.2.1 Cystatine C et immunité	29
3.2.2 Cystatine C et progression tumorale	30
3.3 Cystatine C et fonction rénale.....	31
3.4 Les indices de sarcopénie : le rapport créatinine sur cystatine et ses variantes	32
ARTICLE	35
1. INTRODUCTION	35

2. MATERIELS ET METHODES	36
2.1 Conception de l'étude et participants.....	36
2.2 Traitement	37
2.3 Caractéristiques des patients et évaluation des effets indésirables	37
2.4 Mesures anthropométriques, nutritionnelles et métaboliques	37
2.5 Le rapport créatinine sur cystatine (CC) et l'indice de sarcopénie (IS)	38
2.6 Mesure de la masse musculaire par tomodensitométrie (TDM).....	38
2.7 Mesure de la force musculaire.....	39
2.8 Analyse statistique.....	39
3. RESULTATS	40
3.1 Caractéristiques des patients.....	40
3.2 Paramètres nutritionnels et de sarcopénie.....	41
3.3 Associations entre le rapport créatinine sur cystatine, l'indice de sarcopénie, la masse musculaire et la force de préhension	43
3.4 Incidence des effets indésirables liés à l'immunité (irAEs).....	43
3.5 Analyse univariée des facteurs prédictifs d'irAEs sévères.....	44
3.6 Analyses univariée et multivariée de la survie.....	45
4. DISCUSSION.....	50
4.1 Forces de l'étude.....	50
4.2 Limites de l'étude.....	51
4.3 Hypothèses	52
4.4 Conclusion.....	54
BIBLIOGRAPHIE	55
TABLE DES FIGURES.....	67
TABLE DES TABLEAUX.....	68

CONTEXTE

1. Immunothérapie en oncologie

1.1 Principes de l'immunothérapie en oncologie

L'immunothérapie fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique fréquemment utilisé en oncologie, dans différents types de tumeur : cancer broncho-pulmonaire, carcinome urothélial, carcinome rénal, mélanome, etc.

Historiquement, plusieurs médecins ont fait l'hypothèse que la stimulation du système immunitaire par une infection pourrait avoir une action anti-tumorale. Dès le XIX^{ème} siècle, des médecins observent des rémissions de cancer chez des patients souffrant d'infection bactérienne concomitante. En 1909, le chirurgien new-yorkais William B. Coley observe un lien entre la survenue d'érysipèles et la réponse clinique favorable de patients atteints de sarcomes inopérables. Il induit alors volontairement des érysipèles en injectant des lysats bactériens inactivés à la chaleur, composés de *Streptococcus pyogenes* et *Serratia marcescens* appelé « toxine de Coley », ce qui permet une réponse clinique chez environ 10% des patients (1). Ce principe est aussi utilisé dans les instillations intra-vésicales de BCG dans les tumeurs vésicales non infiltrantes depuis 1976 (2) et l'administration d'IFN α recombinant, une cytokine produite de façon endogène suite à une infection virale, utilisée dans le traitement de certaines tumeurs solides (mélanome, carcinome rénal, sarcome de Kaposi) (3).

Les recherches menées par James P. Allison et Tasuku Honjo ont marqué un tournant dans le développement de l'immunothérapie. Pendant les années 1990, James P. Allison étudie le rôle de la protéine CTLA-4, frein immunologique des lymphocytes T. Il montre que le blocage de CTLA-4 par un anticorps monoclonal permet de lever le frein immunologique et de réactiver l'immunité anti-tumorale (4). De son côté, après avoir mis en évidence le rôle de la protéine PD-1 dans la mort cellulaire programmée en 1992 (5), Tasuku Honjo démontre que le blocage de PD-1 peut inhiber la dissémination hématogène de cellules tumorales (6). Tous deux ont obtenu le Prix Nobel de Physiologie et Médecine en 2018.

Il est maintenant clair que le système immunitaire joue un rôle primordial dans la résistance anti-tumorale et que les cellules tumorales sont capables de contourner les mécanismes immunitaires pour proliférer et survivre. La capacité des cellules tumorales à éviter la destruction immunitaire fait partie depuis 2011 des capacités distinctives des cancers (7) (**Figure 2**).

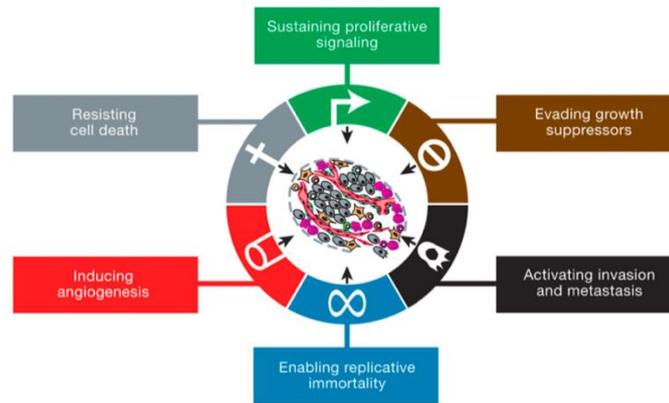


Figure 1 : Capacités distinctives du cancer (2000)

Source : D. Hanahan et R. A. Weinberg, « The hallmarks of cancer », *Cell*, 2000 (8)

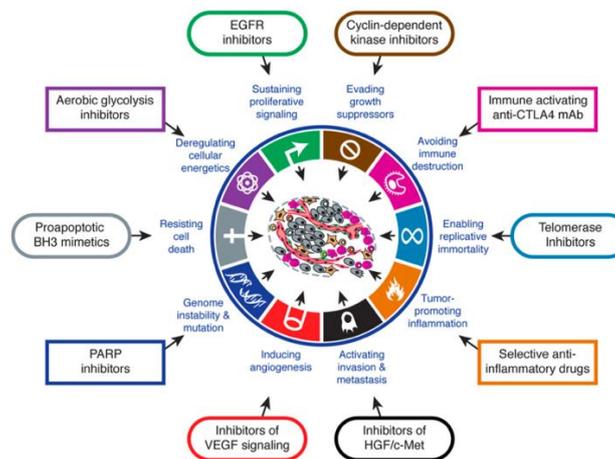


Figure 2 : Capacités distinctives du cancer (2011)

Source : D. Hanahan et R. A. Weinberg, « Hallmarks of Cancer: The Next Generation », *Cell*, 2011 (7)

1.2 Anticorps monoclonaux anti-PD-1

Dans un contexte physiologique, les freins immunologiques présents à la surface des lymphocytes T permettent d'éviter une réponse immunitaire inflammatoire excessive après activation antigénique et de prévenir le développement de maladies auto-immunes. La fixation de PD-1 à ses ligands (PD-L1 et PD-L2), exprimés par les cellules présentatrices d'antigène, les cellules tumorales ou les cellules du microenvironnement tumoral, inhibe la prolifération des lymphocytes T, la sécrétion de cytokines et leur activité cytotoxique (9,10).

Cette meilleure compréhension des mécanismes d'immunosuppression au sein du microenvironnement tumoral a permis de nouvelles approches thérapeutiques, comme les anticorps

monoclonaux ciblant les points de contrôle immunitaire comme le PD-1. L'inhibition de l'interaction entre PD-1 et PD-L1 permet de lever l'inactivation des lymphocytes T et de potentialiser leurs réponses, notamment anti-tumorale. Cela a été démontré dans plusieurs modèles murins syngéniques (11–13). Les points de contrôle immunitaire tels que PD-1, CTLA-4, PD-L1/2 et leurs thérapies associées sont présentées dans la **Figure 3**.

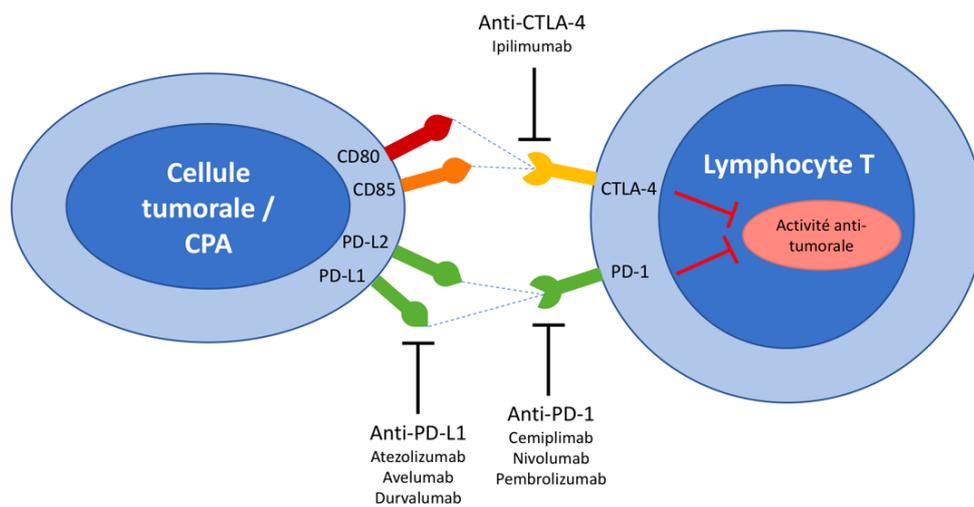


Figure 3 : Les points de contrôle immunitaire et thérapies associées

1.2.1 Nivolumab

Le nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb et Ono Pharmaceutical) est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4 (IgG4) qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.

Il est administré par voie intraveineuse, en monothérapie à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines, ou en combinaison avec l'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4) à la dose de 1 mg/kg toutes les 3 semaines (mélanome), 3 mg/kg toutes les 3 semaines (carcinome rénal), ou 360 mg toutes les 3 semaines (carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules, CBNPC).

Le nivolumab est actuellement approuvé par l'EMA (European Medicines Agency) dans de nombreuses indications : mélanome (14–17), CBNPC (18–20), carcinome rénal (21–23), lymphome de Hodgkin (24), carcinome épidermoïde de la tête et du cou (25), carcinome urothélial (26), carcinome épidermoïde de l'œsophage (27) et mésothéliome pleural (28).

1.2.2 Pembrolizumab

Le pembrolizumab (Keytruda, Merck) est un autre anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.

Il est administré par voie intraveineuse à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines, 400 mg toutes les 6 semaines ou 2mg/kg toutes les 3 semaines.

Le pembrolizumab est actuellement approuvé par l'EMA (European Medicines Agency) dans de nombreuses indications : mélanome (29,30), CBNPC (31–34), carcinome rénal (35), lymphome de Hodgkin (36–38), carcinome épidermoïde de la tête et du cou (39,40), carcinome urothélial (41,42) et cancer colorectal (43).

1.2.3 Anticorps anti-PD-1 dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC)

Le nivolumab et le pembrolizumab sont tous les deux indiqués dans le traitement des CBNPC avancés en monothérapie ou en combinaison avec une chimiothérapie et/ou l'Ipilimumab (**Tableau 1**).

Historiquement, l'immunothérapie est apparue dans la prise en charge des CBNPC en 2015 après les études CheckMate 017 (18) et 057 (19), en montrant le bénéfice en survie globale du Nivolumab par rapport au Docétaxel, respectivement dans les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes. Ainsi, le Nivolumab est devenu un standard de 2^{ème} ligne, quel que soit le score PD-L1. En 2016, l'étude KEYNOTE-024 (31) a mis en évidence la supériorité du Pembrolizumab en terme de survie sans progression et survie globale en comparaison à une chimiothérapie à base de platine, chez les patients avec une expression de PD-L1 de plus de 50% au niveau des cellules tumorales. Le Pembrolizumab a obtenu l'autorisation en 1^{ère} ligne chez ces patients. Les études suivantes (KEYNOTE-407 (33), CheckMate 9LA (20)) ont démontré l'intérêt des combinaisons entre chimiothérapie et immunothérapie en 1^{ère} ligne.

Tableau 1 : Anticorps anti-PD-1 utilisés dans le CBNPC avancé (avril 2021)

Anti-PD-1	Phase	Combinaison	Etude	Date
Pembrolizumab	Avancé : 1 ^{ère} ligne, PD-L1 ≥ 50%	Monothérapie	KEYNOTE-024 (31) KEYNOTE-042 (34)	2016 2019
	Avancé : 1 ^{ère} ligne	Associée à chimiothérapie	KEYNOTE-407 (33)	2018
	Avancé : 2 ^{ème} ligne, TPS ≥ 1%	Monothérapie	KEYNOTE-010 (32)	2018
Nivolumab	Avancé : 1 ^{ère} ligne	Associé à Ipilimumab et chimiothérapie	CheckMate 9LA (20)	2021*
	Avancé : 2 ^{ème} ligne	Monothérapie	CheckMate 017 (18) CheckMate 057 (19)	2015 2015

* AMM sans remboursement

1.3 Effets indésirables des inhibiteurs de point de contrôle

Les inhibiteurs de point de contrôle sont à l'origine d'effets indésirables spécifiques, secondaires à une réponse immunitaire augmentée ou excessive dirigée contre l'organisme du patient. Ces effets sont définis comme des « effets indésirables liés à l'immunité » (ou « immune-related adverse events » ou irAEs). Bien que ces effets puissent se rapprocher de certaines maladies auto-immunes primitives (par exemple, la colite ressemble à un tableau de maladie de Crohn), plusieurs travaux suggèrent qu'il s'agit d'entités bien distinctes, notamment sur le plan histologique et donc physiopathologique (44). Plusieurs hypothèses ont été émises concernant les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces effets secondaires (45) :

- Une activité accrue de l'activité T cytotoxique contre des antigènes présents à la surface des cellules tumorales mais aussi du tissu sain (myocardite, vitiligo)
- L'augmentation du taux d'anticorps préexistants (thyroïdite) ou de cytokines pro-inflammatoires (colite)
- Une inflammation induite par une activation excessive du complément

Ils peuvent toucher tous les organes (**Figure 4**, (46)) : la peau (rash, prurit, xérose, vitiligo, psoriasis, syndrome de Lyell, DRESS) ; les systèmes gastro-intestinal (colite, gastrite, pancréatite, maladie cœliaque), endocrinien (dysthyroïdie, hypophysite, insuffisance surrénalienne, diabète), pulmonaire (pneumopathie, épanchement pleural, sarcoïdose), nerveux (neuropathie périphérique, méningite aseptique, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie), hépatique (hépatite), rénal (néphrite tubulo-interstitielle), hématologique (anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie), musculo-articulaire (myosite, arthrite), cardiaque (péricardite, myocardite), ou oculaire (uvéite, conjonctivite, rétinite).

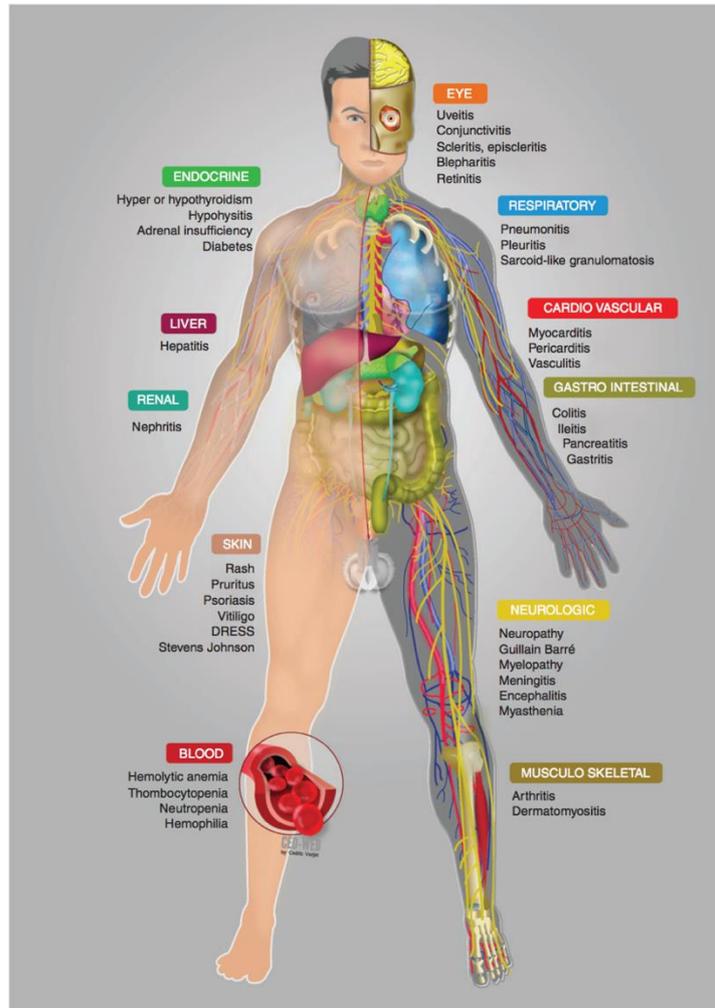


Figure 4 : Spectre des toxicités des inhibiteurs de point de contrôle

Source : S. Champiat et al., *Annals of Oncology*, 2016 (46)

Les effets indésirables sous anti-PD-1 sont fréquents, même en monothérapie (**Tableau 2**). Le Nivolumab a une incidence de toxicité tout grade entre 58 et 79% et le Pembrolizumab entre 61 et 78%. Ils peuvent être sévères, voire aboutir au décès du patient : environ 7 à 19% des patients traités par Nivolumab en monothérapie vont développer une toxicité de grade 3-4 et 13 à 27% pour le Pembrolizumab. L'effet indésirable le plus fréquent est la fatigue, avec une incidence entre 8 et 37%, mais la pathogénèse n'est pas clairement comprise. Cependant, l'ensemble de ces effets indésirables n'est pas toujours d'origine immunologique et très peu d'études détaillent leur caractère immuno-induit.

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables liés au traitement avec le Nivolumab et le Pembrolizumab en monothérapie

Traitement	Primitif	Étude	Tout grade	Grade 3-4	Fatigue
Nivolumab	CBNPC	CheckMate 017 (18)	58%	7%	16%
	CBNPC	CheckMate 057 (19)	69%	10%	16%
	Carcinome à cellules rénales	CheckMate 025 (21)	79%	19%	33%
	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	CheckMate 141 (25)	59%	13%	14%
	Carcinome urothélial	CheckMate 275 (26)	64%	18%	17%
Pembrolizumab	Mélanome	KEYNOTE-006 (29)	78%	15%	37%
	CBNPC	KEYNOTE-024 (31)	73%	27%	10%
	CBNPC	KEYNOTE-042 (34)	63%	18%	8%
	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	KEYNOTE-040 (40)	63%	13%	13%
	Carcinome urothélial	KEYNOTE-045 (41)	61%	15%	14%

En général, les irAEs surviennent majoritairement entre plusieurs semaines et trois mois après l’instauration des inhibiteurs de point de contrôle (44). Cependant, certaines toxicités ont été décrites plus d’un an après l’arrêt de l’immunothérapie. Les effets dermatologiques surviennent généralement en premier, en moyenne dans les six premières semaines. Même si les traitements par anticorps anti-PD-1 peuvent durer plusieurs mois voire plusieurs années, la majorité des études montre qu’un traitement prolongé n’induit pas d’incidence cumulée accrue d’irAEs (44).

1.4 Facteurs prédictifs de toxicité immunologique

L’identification de marqueurs prédictifs d’irAEs est un vrai défi. Le principal facteur de risque clinique identifié est la présence d’une maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante. Ces patients étaient originellement exclus des études, donc les données sur cette question sont plus récentes (47–49). On observe qu’il existe un risque de poussée de la maladie sous-jacente, d’autant plus si la maladie est active en début de traitement par inhibiteur de point de contrôle, mais aussi un risque plus important d’irAEs. En revanche, la présence d’une maladie auto-immune préexistante ne semble pas avoir d’impact sur la survie globale.

D'autres facteurs de risque d'immunotoxicité ont été identifiés (50) :

- Certains biomarqueurs : taux de lymphocytes, taux d'éosinophiles, rapport neutrophiles/lymphocytes, lymphocytes CD4+ et CD8+, expansion périphérique du TCR, TSH, anticorps auto-immuns, cytokines (IL-6, IL-17, etc.)
- Le microbiote intestinal, notamment dans la survenue de colites
- Certains polymorphismes, notamment des gènes encodant PD-1/PD-L1 ou dans le système HLA (HLA-DR4)
- L'environnement cytokinique

Ces différents biomarqueurs doivent être validés avant de pouvoir être utilisés en pratique courante.

2. Évaluation de la sarcopénie

2.1 Définition et diagnostic de la sarcopénie

La sarcopénie correspond à la perte de la masse musculaire (51). Elle a d'abord été décrite en 1989 comme un processus lié au vieillissement, au même titre que la diminution des autres capacités fonctionnelles de l'organisme (52). Irwin Rosenberg a proposé de nommer ce phénomène « sarcopénie », dérivé du Grec « sarx » qui signifie la chair et « penia » la perte.

Dans les années 2010, plusieurs consensus internationaux (53–55) ont défini la sarcopénie comme un syndrome caractérisé par la perte progressive et généralisée de la masse musculaire squelettique et de la force musculaire avec pour conséquence une limitation physique, une diminution de la qualité de vie et une augmentation des chutes, des fractures, de la perte d'autonomie et de la mortalité.

En 2010, le Groupe Européen de Recherche sur la sarcopénie chez les sujets âgés (EWGSOP) (53) a proposé de définir la sarcopénie par l'association des critères suivants (critère 1 + critère 2 ou critère 3) :

1. Une diminution de la masse musculaire
2. Une diminution de la force musculaire
3. Une diminution des performances physiques

La sarcopénie est déterminée par son caractère primaire (liée au vieillissement) ou secondaire (liée à une pathologie, une inactivité physique ou une cause nutritionnelle). Il est admis qu'il ne s'agit plus uniquement d'un processus physiologique lié au vieillissement (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Catégories de sarcopénie selon la cause selon l'EWGSOP

Catégorie	Sous-catégorie	Cause
Sarcopénie primaire	Liée à l'âge	Pas d'autre cause que le vieillissement
Sarcopénie secondaire	Liée à l'activité	Vie sédentaire, alitement, déconditionnement physique, vie en impesanteur
	Liée à une pathologie	Insuffisance d'organe (cardiaque, hépatocellulaire, rénale, neurologique, respiratoire), maladie inflammatoire, maligne ou endocrine
	Liée à la nutrition	Déséquilibre dépense-apports énergétiques, comme la malabsorption, l'anorexie

Source : A. J. Cruz-Jentoft et al., *Age Ageing*, 2010 (53)

La relation entre masse et force musculaire n'étant pas linéaire (56), définir la sarcopénie seulement par la masse musculaire ne serait pas cliniquement pertinent. Des travaux plus récents ont même montré que la force musculaire était un meilleur facteur prédictif des conséquences fonctionnelles

que la masse musculaire (57–59). Face à ce constat, les critères de définition ont été ajustés par le consensus actualisé de l'EWGSOP2 de 2018 (60) (**Tableau 4**) :

1. Baisse de la force musculaire
2. Baisse de la quantité ou qualité musculaire
3. Baisse de la performance physique

Tableau 4 : Définition de la sarcopénie selon l'EWGSOP2

Sarcopénie probable	Baisse de la force musculaire
Sarcopénie	1 + Baisse de la quantité ou qualité musculaire
Sarcopénie sévère	1 + 2 + Baisse de la performance physique

Source : A. J. Cruz-Jentoft et al., *Age Ageing*, 2019 (60)

La sarcopénie est reconnue comme une maladie du muscle et identifiée par un code ICD-10-CM dans le cadre de remboursement des soins depuis 2017.

2.2 Physiopathologie de la sarcopénie

La sarcopénie résulte d'un déséquilibre entre catabolisme et anabolisme des protéines musculaires (61). La qualité du muscle se modifie en cas de sarcopénie, avec la diminution en taille et en nombre des myofibrilles, particulièrement des fibres de type II. Cela est partiellement lié à la transformation des fibres de type II en type I avec l'âge, l'infiltration graisseuse intra et intermusculaire, et la diminution des cellules satellites des fibres de type II. On observe aussi de nombreux changements moléculaires dans plusieurs voies de signalisation impliquant par exemple l'IGF-1 et des altérations de l'expression de gènes liés au muscle, probablement médiées par des modifications épigénétiques. Des facteurs endocriniens et métaboliques jouent aussi un rôle essentiel dans la pathogénèse de la sarcopénie. Plusieurs études suggèrent une association entre insulino-résistance et dysfonctionnement mitochondrial, à l'origine de l'infiltration graisseuse intramusculaire et d'une baisse de l'activité oxydative du muscle (62,63).

L'inflammation semble être un mécanisme prépondérant dans la survenue de la sarcopénie liée au cancer. La protéine C-réactive (CRP), étant un marqueur de l'inflammation, semble être un biomarqueur de la sarcopénie (64). De façon similaire, le rapport neutrophiles sur lymphocytes est plus élevé chez les patients sarcopéniques que non sarcopéniques (65), de même que les taux circulants de cytokines pro-inflammatoires (tumor necrosis factor (TNF), interleukine-1 (IL-1), interleukine-6 (IL-6)) (66).

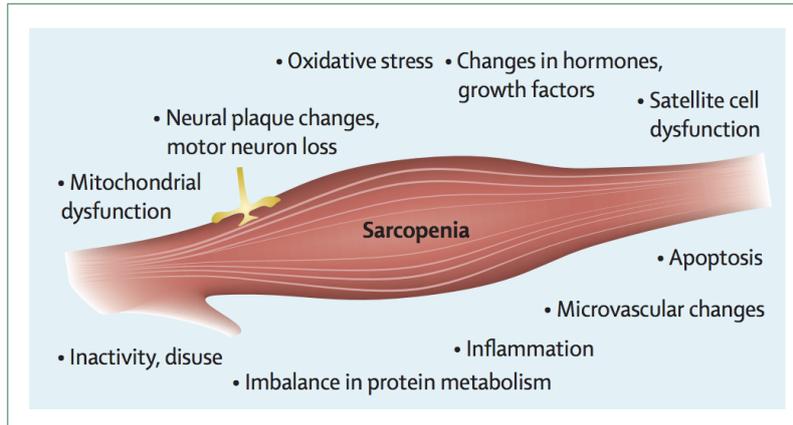


Figure 5 : Les causes multifactorielles de la sarcopénie (61)

Source : A. J. Cruz-Jentoft et A. A. Sayer, *Lancet*, 2019

2.3 Méthodes d'évaluation de la sarcopénie

Afin d'évaluer la sarcopénie dans l'ensemble de ces paramètres, nous allons rapporter les méthodes d'évaluation de la force musculaire, de la masse musculaire et des performances physiques.

2.3.1 Évaluation de la force musculaire

La mesure de la force de préhension (handgrip) est une méthode simple et peu coûteuse, recommandée dans la pratique clinique courante (60). Elle nécessite un dynamomètre qu'il faut utiliser en position assise, coude fléchi à 90°, les épaules relâchées et l'avant-bras en position neutre. Il doit être tenu dans la main dominante, où la mesure sera réalisée deux fois, afin de retenir la valeur la plus haute. Le dynamomètre Jamar, le plus répandu dans le monde, est validé. Une force de préhension faible est un bon facteur prédictif de longue durée d'hospitalisation, de limitations fonctionnelles, de mauvaise qualité de vie liée à la santé et de mortalité (58,67).



Figure 6 : Dynamomètre

Source : Google Images

En cas d'impotence fonctionnelle du poignet ou de la main, d'autres tests peuvent être utilisés comme le test du lever de chaise (chair stand test) qui consiste à mesurer le temps nécessaire au patient pour se lever cinq fois de sa chaise (68). D'autres versions comptent le nombre de levers effectués par le patient en 30 secondes ou 1 minute.

2.3.2 Évaluation de la masse musculaire

Dans la majorité des études portant sur la sarcopénie, son évaluation repose exclusivement sur l'évaluation de la masse musculaire, par souci de simplification. Plusieurs méthodes d'imagerie permettent des mesures quantitatives de la masse musculaire :

- **L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dual-energy X-Ray absorptiometry, DXA)**

Il s'agit d'une technique faiblement irradiante, utilisée pour évaluer la composition corporelle et permettant une mesure reproductible de la masse musculaire squelettique appendiculaire (ASM) (69). L'ASM correspond à la somme des tissus non osseux et non gras des quatre membres. En revanche, elle ne peut pas évaluer l'infiltrat gras intramusculaire. Afin de l'ajuster à la taille, on calcule ensuite l'indice de masse musculaire squelettique (SMI) selon la formule : $SMI = ASM / \text{taille}^2$. Elle est surtout utilisée dans le cadre de recherche ou de pratique clinique spécialisée.

- **L'impédance bioélectrique (bioelectrical impedance analysis, BIA)**

L'analyse de l'impédance biologique (BIA) est une méthode non invasive qui estime le volume de masse maigre et masse grasse, à partir de la relation entre le volume du conducteur et de sa résistance électrique. Elle peut être réalisée au lit du patient. Elle tend cependant à surestimer la masse musculaire, peut être influencée par l'état d'hydratation du patient et nécessite encore quelques ajustements pour être pleinement validée (70).

- **La tomодensitométrie (TDM)**

La tomодensitométrie est largement utilisée en oncologie, dans l'évaluation tumorale et la réponse aux traitements anti-cancéreux. Il a été démontré que la surface musculaire au niveau de la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3) était bien corrélée à la masse musculaire totale (71,72). Sur deux coupes, les muscles en L3 sont délimités par rapport à leurs caractéristiques anatomiques : muscles para-spinaux, psoas, muscles de la paroi abdominale (obliques internes et externes, muscles transverses, muscles grands droits) puis par rapport à leur densité scannographique grâce à des seuils préétablis du tissu musculaire squelettique (-29 à +150 unités Hounsfield). Ces deux étapes sont réalisées à l'aide de logiciels, dont le logiciel ImageJ. La moyenne de la surface musculaire en L3 (SMA), exprimée en cm^2 , est normalisée par rapport à la taille, ce qui correspond à l'indice de masse musculaire squelettique (SMI), exprimé en cm^2 / m^2 (73).

2.3.3 Évaluation des performances physiques

La performance physique a été définie comme une mesure objective de la mobilité. C'est un concept multidimensionnel qui ne dépend pas que du muscle, mais aussi du système nerveux central et périphérique (68). Plusieurs tests sont utilisés en pratique courante (60) :

- La vitesse de marche est un test rapide, sécurisé et très couramment utilisé. C'est un très bon facteur prédictif des événements associés à la sarcopénie (chutes, institutionnalisation, mortalité) (74).
- La batterie courte de performance physique (SPPB) est un test composite qui évalue la vitesse de marche, l'équilibre et un test de lever de chaise.
- Le Timed Up and Go Test (TUG) évalue la capacité à se lever d'une chaise, marcher 3 mètres, faire demi-tour, marcher de nouveau 3 mètres, puis se rasseoir.
- Le test de marche de 400m évalue aussi l'endurance. Les patients ont le droit de s'interrompre deux fois pendant le test.

2.3.4 Seuils de sarcopénie

Une des questions non résolues concernant la sarcopénie reste la définition de seuils de sarcopénie. Dans la littérature, elle est souvent considérée de façon binaire, avec des patients classés « sarcopéniques » ou « non sarcopéniques ».

L'EWGSOP2 a émis des recommandations de seuils de la sarcopénie en fonction des méthodes d'évaluation utilisées (60) (**Tableau 5**). Ces seuils s'appliquent à des populations européennes de jeunes adultes en bonne santé et diffèrent selon le sexe. Ils correspondent en majorité à des écarts-types de -2 par rapport à la valeur moyenne.

Tableau 5 : Seuils de sarcopénie définis selon l'EWGSOP2

Évaluation	Test	Seuils chez l'homme	Seuils chez la femme
Force musculaire	Force de préhension	< 27 kg	< 16 kg
	Lever de chaise (5)	> 15 s	> 15 s
Masse musculaire (DXA)	ASM	< 20 kg	< 15 kg
	SMI = ASM/taille ²	< 7 kg/m ²	< 5,5 kg /m ²
Performance physique	Vitesse de marche	≤ 0,8 m/s	
	SPPB	≤ 8 points	
	TUG	≥ 20 s	
	Test de marche 400m	Non réalisé ou réalisé en ≥ 6 min	

Pour les mesures de SMA et SMI par tomодensitométrie en L3, de nombreux seuils de sarcopénie ont été définis à partir de leur valeur pronostique sur la mortalité. Plusieurs études ont établi leur propre seuil, aboutissant à une très grande variabilité dans le diagnostic de sarcopénie (75) (**Tableau 6**). Le premier seuil de SMI a été défini par Prado en 2008 (76) dans une population de patients obèses atteints de cancer digestif ou broncho-pulmonaire. Après avoir prouvé qu’il existait une corrélation forte entre la surface musculaire en L3 (SMA) et la masse musculaire appendiculaire mesurée par DXA (ASM), Mourtzakis a proposé des seuils pour les SMI, à partir des seuils établis pour les ASM (71). Une autre définition a été proposée par Martin à partir de la même cohorte canadienne que Prado (77). Cependant, le seuil est discontinu et varie selon l’IMC pour l’homme. Par exemple, pour un même SMI de 50 cm²/m², un homme avec un IMC à 25 sera considéré comme sarcopénique, contrairement à un homme avec un IMC à 24,9.

Par ailleurs, Van der Werf et Derstine ont défini des seuils de sarcopénie en dessous du 5^{ème} percentile d’une population saine d’origine caucasienne, donneuse de rein (78,79).

Dans le cadre de cette thèse, nous choisirons les critères de Prado, les plus largement utilisés dans les études évaluant la sarcopénie en oncologie.

Tableau 6 : Seuils de sarcopénie par mesure de la SMI en tomодensitométrie en L3

Étude	Seuils chez l’homme	Seuils chez la femme
Prado et al. 2008 (76)	< 52,4 cm ² /m ²	< 38,5 cm ² /m ²
Mourtzakis et al. 2008 (71)	< 55,4 cm ² /m ²	< 38,9 cm ² /m ²
Martin et al. 2013 (77)	< 43 cm ² /m ² si IMC < 25 < 53 cm ² /m ² si IMC ≥ 25	< 41 cm ² /m ²
Van der Werf et al. 2018 (78)	< 41,6 cm ² /m ²	< 32 cm ² /m ²
Derstine et al. 2018 (79)	< 45,4 cm ² /m ²	< 34,4 cm ² /m ²

2.3.5 Biomarqueurs de sarcopénie

La physiopathologie complexe de la sarcopénie rend difficile le développement d’un biomarqueur unique pour diagnostiquer et suivre les patients atteints de sarcopénie, d’autant plus dans une population hétérogène en terme d’âge (80). Cependant, des méthodes ont été développées pour calculer la masse musculaire à partir de marqueurs morphologiques ou biologiques :

- La **formule développée par Janmahasatian** (81) prédit la masse corporelle sans masse grasse donc permet de calculer une approximation de la masse maigre. Ce modèle semi mécanistique qui n’utilise que des caractéristiques morphologiques (poids, taille, IMC) a été développé à partir de population dont la masse corporelle sans masse grasse avait été mesurée par DXA et BIA. Ensuite, ce modèle a été évalué de manière prospective avec de bons résultats sur la prédiction de la masse maigre par rapport aux méthodes d’imagerie.

- Le **rapport créatinine sur cystatine C (CC)** nommé aussi « indice de sarcopénie », a été étudié pour estimer la masse musculaire (82). La créatinine et la cystatine C sont toutes deux éliminées par le rein et leur concentration plasmatique est utilisée dans plusieurs formules pour évaluer le débit de filtration glomérulaire (83). Alors que la créatinine est synthétisée par le muscle, la cystatine C est produite par toutes les cellules. Ainsi, le rapport CC varie en fonction de la masse musculaire, indépendamment de la fonction rénale.

2.4 Impact de la sarcopénie en oncologie

2.4.1 Prévalence de la sarcopénie et valeur pronostique

La sarcopénie a été étudiée dans tous les types de cancer, en mesurant la masse musculaire très majoritairement par tomодensitométrie en L3. Sa prévalence varie en fonction de la localisation et de son stade. En phase avancée, la sarcopénie touche entre 19% et 74% des patients (84). Dans la majorité des études, la prévalence est supérieure ou égale à 50%. L'hétérogénéité de la prévalence entre les études concernant les mêmes cancers peut être expliquée par l'utilisation de seuils différents pour définir la sarcopénie notamment. Dans les cancers broncho-pulmonaires (CBP), une méta-analyse rapporte une prévalence de 43% pour les CBNPC et de 52% pour les CBPC (85).

Plusieurs études ont analysé la valeur pronostique de la sarcopénie chez des patients atteints de cancer. Dans une méta-analyse de patients atteints de tumeurs solides, il a été prouvé qu'il existait une association significative entre la présence d'une sarcopénie au diagnostic et une survie globale plus courte, pour les stades localisés et avancés (86). La valeur pronostique défavorable de la sarcopénie a aussi été mise en évidence dans une méta-analyse de patients atteints de cancer broncho-pulmonaire (CBNPC et CBPC), dans les stades localisés et avancés (85).

Plusieurs études rétrospectives de faible niveau de preuve suggèrent que la sarcopénie est un facteur prédictif défavorable de la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle chez les patients atteints de CBP (87,88).

2.4.2 Sarcopénie et toxicités des traitements anti-cancéreux

Au-delà de sa valeur pronostique, la sarcopénie est aussi un facteur prédictif de toxicité des traitements anti-cancéreux. Elle pourrait être un nouveau moyen pour calculer la dose adaptée de traitement, en remplacement des méthodes standard telles que la surface corporelle ou des doses fixes. Les traitements anti-cancéreux ont un indice thérapeutique étroit, malgré des propriétés pharmacocinétiques très variables. Ainsi, identifier les facteurs qui peuvent expliquer des variations individuelles dans l'efficacité et la toxicité du traitement est un enjeu fondamental en oncologie.

Une revue de la littérature de 2019 résume l'ensemble des études qui se sont intéressées à l'association entre sarcopénie et toxicité des traitements anti-cancéreux (84) :

- **Chimiothérapie**

Sur les 32 études portant sur sarcopénie et chimiothérapie, 24 ont montré que la sarcopénie augmentait de façon significative le risque de chimiotoxicité. Par exemple, Prado a évalué de façon prospective la tolérance de la Capécitabine chez 55 patientes atteintes de cancer du sein après un cycle de traitement. Des toxicités sont survenues chez 50% des patientes sarcopéniques vs 20% des patientes non sarcopéniques ($p = 0,03$) (89).

- **Thérapies ciblées**

Sept études sur huit ont mis en évidence une association significative entre sarcopénie et toxicités de thérapies ciblées, en majorité des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) multicycliques. Une méta-analyse compilant les résultats de quatre études portant sur le carcinome à cellules rénales métastatique a montré que les toxicités limitant la dose de la thérapie ciblée étaient plus fréquentes chez les patients sarcopéniques (90). On observe plus de toxicités chez les patients sarcopéniques après le 1^{er} cycle de traitement de Sunitinib (91), en lien avec une concentration plasmatique de TKI plus élevée pour le Vandetanib et le Sorafenib (92,93).

- **Immunothérapie**

Contrairement aux autres traitements anti-cancéreux, la réponse et la toxicité à l'immunothérapie ne sont pas liées à la dose ni à l'exposition au traitement. Ainsi, plusieurs anticorps monoclonaux se prescrivent à dose fixe, comme le Nivolumab et le Pembrolizumab. Quelques études ont tout de même démontré que la sarcopénie était un facteur de risque de toxicité sous immunothérapie. Les patients sarcopéniques sont plus à risque de toxicité sévère sous Ipilimumab (94). Concernant les anticorps anti-PD-1, l'obésité sarcopénique est un facteur de risque de toxicités précoces chez des patients atteints de mélanome (95). Sous Nivolumab, on observe plus d'effets secondaires limitants (grade 3-4, à l'origine d'un arrêt du traitement) chez les patients sarcopéniques (96), de façon indépendante à l'exposition plasmatique au Nivolumab.

En résumé, cette revue montre que les patients sarcopéniques sont plus à risque de toxicités et met en évidence le rôle important de la composition corporelle dans l'évaluation des risques des traitements anti-cancéreux. Cependant, ce lien n'est pas encore bien étudié chez les patients traités par immunothérapie, notamment en ce qui concerne l'impact spécifique sur les effets indésirables liés à l'immunité.

3. La cystatine C

3.1 Description de la cystatine C

La cystatine C appartient à la super famille des inhibiteurs des protéases à cystéine et plus particulièrement à la famille II (97). Il s'agit d'une petite protéine non glycosylée, d'un poids moléculaire de 13,4 kDa. Elle est codée par un gène « domestique » *CST3* situé sur le bras court du chromosome 20 (98). Elle est ainsi produite à taux constant, de manière constitutive et non régulée par toutes les cellules nucléées du corps. Elle est sécrétée de façon abondante dans divers liquides biologiques, dont l'urine, le sang, le liquide séminal, la salive et le liquide céphalorachidien (99).

Les protéases à cystéine (nommées cathepsines) jouent un rôle fondamental dans plusieurs processus biologiques, tels que le renouvellement des protéines, la régulation de la phagocytose des cellules immunitaires, l'activation de protéines précurseurs (enzymes ou pro-hormones) et la présentation des antigènes médiée par CMH-II (100).

3.2 Fonctions de la cystatine C

Au-delà de son rôle de régulateur des activités intra et extracellulaires des protéinases à cystéine, la cystatine C régule d'autres fonctions biologiques : la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, la migration cellulaire, la modulation immunitaire, la défense contre les infections virales et bactériennes, la protection neurologique et le remodelage osseux (101).

3.2.1 Cystatine C et immunité

La cystatine C semble être particulièrement impliquée dans l'immunité (100). Elle joue un rôle dans de nombreux processus immunologiques de l'immunité innée et acquise : la présentation des antigènes médiée par le CMH-II, la maturation des cellules dendritiques et la modulation de la fonction des intégrines notamment.

Elle semble réguler l'immunité à un niveau cellulaire et moléculaire. En conditions pathologiques, plusieurs stimuli peuvent faire varier le taux de cystatine C. Par exemple, une baisse de la cystatine C entraîne un rétrocontrôle positif sur l'activité des cathepsines, ce qui va faciliter la dégradation de la matrice extracellulaire et la production d'IgG1 et d'IL-10 pour permettre une réponse immunitaire Th2, en faveur de la prolifération parasitaire. Une baisse de la cystatine C va aussi favoriser l'interaction entre la cathepsine et le CMH-II et donc diminuer l'immunité de l'hôte contre l'invasion du pathogène. Une augmentation de la cystatine C dans les macrophages inhibe l'activité de la cathepsine et va donc augmenter la production d'IL-12, TNF- α , et NO, et favoriser une réponse immunitaire Th1. La cystatine

C peut aussi perturber l'homéostasie immunitaire en inhibant la liaison entre TGF- β et son récepteur ou en entraînant de l'inflammation par la formation de fibrilles de cystatine C sur les parois vasculaires.

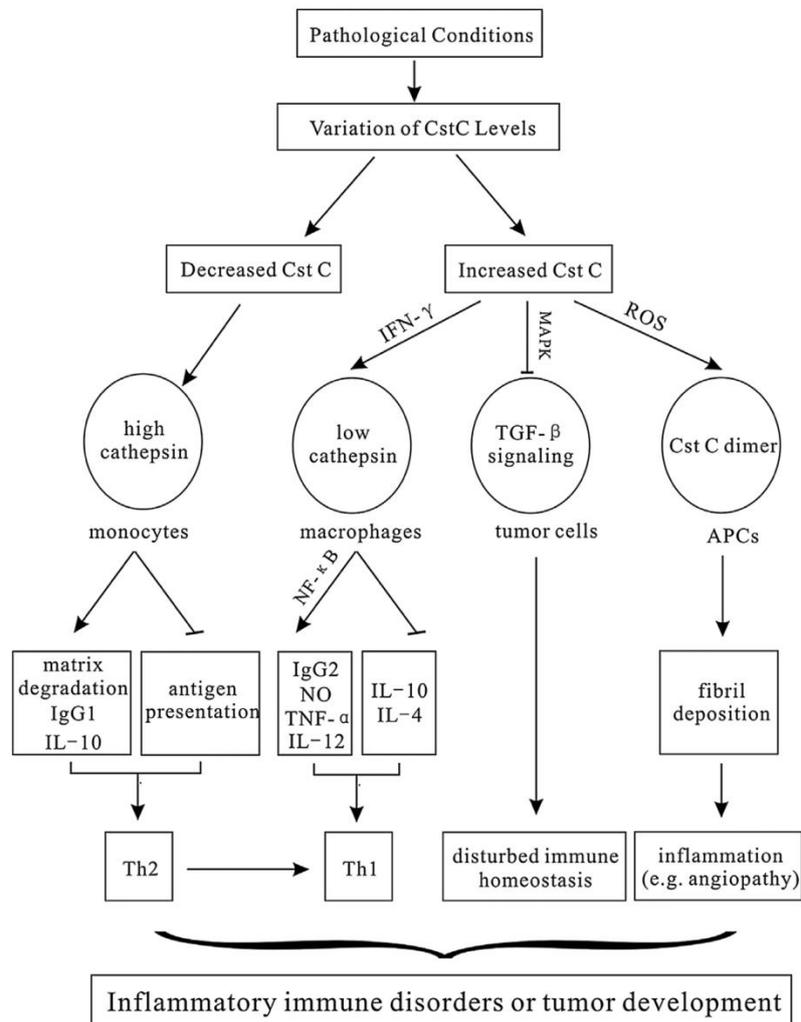


Figure 7 : Régulation immunitaire par la cystatine C

Source : M. Zi et Y. Xu, *Immunology Letters*, 2018 (100)

3.2.2 Cystatine C et progression tumorale

La cystatine C est exprimée dans les cellules et tissus dans de nombreuses tumeurs solides, particulièrement les cancers broncho-pulmonaires (102). Plusieurs études cliniques ont montré une association significative entre le taux de cystatine C et le pronostic des patients atteints de cancer (103). Cependant, bien que ces données suggèrent que la cystatine C a un rôle dans le développement du cancer, celui-là n'est pas bien défini. La cystatine C semble avoir un rôle suppresseur de tumeur, mais semble aussi favoriser la progression tumorale (101) (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Mécanismes proposés sur le rôle de la cystatine dans la progression tumorale

	Activité anti-oncogène	Activité pro-oncogène
Liée à l'inhibition des cathepsines	<ul style="list-style-type: none"> - prolifération cellulaire - invasion - angiogénèse - métastase 	<ul style="list-style-type: none"> - inhibition des cathepsines médiant l'apoptose - baisse de la réponse immunitaire anti-tumorale médiée par les lymphocytes T
Indépendante de l'inhibition des cathepsines	<ul style="list-style-type: none"> - interaction avec le récepteur TGF-β : inhibition de la transition mésenchymo-épithéliale médiée par TGF-β - modulation de la voie de signalisation MAPK/Erk1/2 	<ul style="list-style-type: none"> - exposition augmentée des molécules d'adhésion (E-selectin) - meilleure adhésion des cellules tumorales pulmonaires à l'endothélium microvasculaire - effet anti-apoptotique médié par P21 dans les cellules tumorales de fibrosarcome

Source : G. Leto, M. Crescimanno, et C. Flandina, *Life Sci*, 2018 (101)

3.3 Cystatine C et fonction rénale

L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) est le standard d'évaluation de la fonction rénale. La créatinine plasmatique est le biomarqueur le plus utilisé pour estimer le DFG. Cependant, elle dépend aussi d'autres facteurs, notamment la masse musculaire. Ainsi, l'utilisation de la créatinine a ses limites, particulièrement pour les patients sarcopéniques (104).

En raison de sa petite taille, la cystatine C est filtrée par les glomérules rénaux, puis réabsorbée et catabolisée au niveau du tubule proximal (105). Il est prouvé depuis 1985 que la concentration sérique de la cystatine était négativement corrélée au débit de filtration glomérulaire (DFG) (106). Le taux de cystatine C est indépendant de la masse corporelle maigre ($R^2 = 0,01$, $p = 0,803$), contrairement à la créatinine ($R^2 = 0,54$, $p = 0,001$) (107). La cystatine C est moins influencée par l'âge et l'ethnie (108). Une équation d'estimation du DFG à partir de la cystatine C pourrait être plus performante pour évaluer la fonction rénale chez les enfants, les sujets âgés et les individus atteints de pathologies influençant la composition corporelle, comme le cancer ou d'autres maladies chroniques (109).

Le DFG estimé est calculé par des équations intégrant l'âge, le sexe, l'ethnie et la mesure de la créatinine, comme par exemple les équations MDRD ou CKD-EPI. Une méta-analyse a montré que l'adjonction de la cystatine C ou le remplacement de la créatinine par la cystatine C dans les équations augmente la force d'association entre le DFG et le risque d'événements tels que le décès, l'insuffisance rénale terminale et les événements cardio-vasculaires (104).

Ainsi, la cystatine C est un complément intéressant pour évaluer la fonction rénale, surtout dans certaines populations, comme les patients sarcopéniques (110).

3.4 Les indices de sarcopénie : le rapport créatinine sur cystatine et ses variantes

Le rapport créatinine sur cystatine C, nommé aussi « indice de sarcopénie », a été étudié pour estimer la masse musculaire (82). La créatinine et la cystatine C sont toutes deux éliminées par le rein et leur concentration plasmatique est utilisée dans plusieurs formules pour évaluer le débit de filtration glomérulaire et donc la fonction rénale (83). Alors que la créatinine est synthétisée par le muscle et dépend de la masse musculaire, la cystatine C est produite par toutes les cellules. Ainsi, le rapport créatinine sur cystatine (CC) varie en fonction de la masse musculaire, indépendamment de la fonction rénale.

$$\text{Rapport CC} = \frac{\text{créatinine (mg/dL)}}{\text{cystatine C (mg/L)}} \times 100$$

Kashani est le premier à décrire le rapport CC chez des patients hospitalisés en soins intensifs et à mettre en évidence une bonne corrélation avec la surface musculaire évaluée par tomodensitométrie ($r = 0.62$, $r^2 = 0.27$, $P < 0.0001$) (82).

Le rapport CC a été validé chez des patients admis en soins intensifs pour infection suspectée ou documentée (111). Il existait une association significative entre la surface musculaire définie par tomodensitométrie en L3 (SMA) et le rapport CC ($P = 0.001$) indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC et du score SOFA, avec un coefficient de corrélation r à 0.40.

Chez les patients atteints de cancer, il a été démontré qu'il existait une bonne corrélation entre le SMA en L3 et le rapport CC ($r = 0.648$) (112).

Devant la corrélation relativement faible montrée par Kashani, Lien propose un nouvel indice de sarcopénie (IS), correspondant à la créatinine urinaire dans le temps, en utilisant le débit de filtration glomérulaire estimé avec la cystatine C (113):

$$IS_{Lien} = \text{créatinine} \times DFG_{\text{cystatine}} \times \text{temps}$$

Où le temps peut être retiré, car constant

Cependant, son association avec la sarcopénie a été démontrée dans seulement deux études. La première portant sur les complications post-opératoires dans le cancer colorectal (114) où la corrélation entre le nouvel indice de sarcopénie et le SMA ($r = 0.537$, $P < 0.001$) était plus forte qu'entre

le rapport CC et le SMA ($r = 0.469$, $P < 0.001$). La deuxième portant sur des patients atteints de cancer avancé montrait une meilleure corrélation avec le nouvel indice de sarcopénie ($r = 0.365$, $P < 0.001$) qu'avec le rapport CC ($r = 0.299$, $P < 0.001$) (115).

Kim et ses collègues ont créé une équation intégrant la créatinine et la cystatine C permettant de calculer la masse musculaire totale (116). Il existait une bonne corrélation entre la masse musculaire calculée par l'équation et celle mesurée par DXA (R^2 ajusté = 0.856).

$$\text{Masse musculaire totale} = \frac{\text{poids} \times \text{créatinine}}{(K \times \text{poids} \times \text{cystatine C}) + \text{créatinine}}$$

$$\text{Avec } K_{\text{homme}} = 0,00675 \text{ et } K_{\text{femme}} = 0,01006$$

Cependant, il existe plusieurs facteurs confondants pouvant expliquer une variation de la créatinine indépendamment de la masse musculaire et donc des faux positifs (créatinine basse donc rapport CC bas sans sarcopénie) et des faux négatifs (créatinine élevée donc rapport CC élevé avec sarcopénie) (113).

- Faux positifs (créatinine basse sans sarcopénie)
 - Expansion volémique : SIADH, syndrome néphrotique, grossesse
 - Maladie hépatique avancée
 - Régime végétarien
 - Amputation d'un membre
 - Trouble neuromusculaire de type paraplégie, hémiplegie
- Faux négatifs (créatinine élevée avec sarcopénie)
 - Déplétion volémique
 - Médicaments inhibant la sécrétion de créatinine : cimétidine, triméthoprime
 - Ingestion de viande

L'impact des indices de sarcopénie a été étudié dans plusieurs pathologies :

- Dans le cancer du poumon : une étude rétrospective a mis en évidence que le rapport CC était un facteur prédictif de toxicité à la chimiothérapie (117).
- Dans le cancer colorectal : un indice de sarcopénie bas (selon Lien) est un facteur de risque indépendant de complications post-opératoires à court terme (114).
- Dans la BPCO : le rapport CC est prédictif de caractéristiques sévères de la BPCO et d'admissions en hospitalisation (118)

- Dans les pathologies neurologiques en soins intensifs : le rapport CC est prédictif de l'état fonctionnel à long terme (119).
- Dans la transplantation rénale : un rapport CC élevé est associé à une meilleure survie à un mois et trois mois (120).
- En gériatrie : le rapport CC est un facteur pronostique de la mortalité (121).

Il n'existe actuellement pas de données sur le lien entre les indices de sarcopénie et le risque de toxicité sous immunothérapie.

1. Introduction

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer dans le monde. Récemment, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCs), tels que le nivolumab et le pembrolizumab, tous deux des anticorps anti-PD-1 (programmed death-1), ont largement amélioré la survie des patients atteints de carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) avancés (18–20,31–34). D'autre part, les IPCs ont un profil de toxicité très particulier, avec la survenue d'effets indésirables liés à l'immunité (irAEs) (44,46). Ils sont dus à une réponse immunitaire accrue contre les tissus sains. Des effets secondaires sévères surviennent chez environ 7-19% des patients traités par nivolumab et 13-27% pour le pembrolizumab (122). Les patients présentant une maladie auto-immune sont plus à risque de survenue d'irAEs (47–49). Identifier d'autres facteurs prédictifs de toxicité immuno-induite est un vrai enjeu dans la pratique clinique courante.

La sarcopénie, définie comme une baisse de la masse musculaire, de la force musculaire et de la performance physique (61), est une maladie du muscle qui touche la majorité des patients atteints de cancer avancé (84), particulièrement dans le cancer du poumon avancé (85). Dans la dernière décennie, il a été montré que la sarcopénie était associée à une augmentation du risque d'effets indésirables des traitements anti-tumoraux (84), à la fois de la chimiothérapie (89) et des inhibiteurs de tyrosine kinase (91–93). De nouvelles données suggèrent que la sarcopénie pourrait aussi prédire la survenue d'irAEs. Les patients atteints de sarcopénie et d'atténuation musculaire basse sont plus à risque d'effets indésirables sévères sous ipilimumab (94). L'obésité sarcopénique est associée à un risque plus important de toxicité limitante chez des patients atteints de mélanome (95). Sous nivolumab, on observe plus d'effets secondaires limitants chez les patients sarcopéniques (96), de façon indépendante à l'exposition plasmatique au nivolumab.

La sarcopénie est souvent évaluée par l'estimation de la masse musculaire squelettique (MMS), par différentes techniques d'imagerie, telles que l'absorptiométrie biphotonique à rayons X, l'analyse de l'impédance biologique ou la tomodensitométrie (TDM) (60). L'option la plus pratique et la moins invasive en oncologie est la mesure de la surface musculaire au niveau de la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3) par TDM, car cette imagerie est très fréquemment utilisée pour l'évaluation tumorale et la réponse au traitement (71). Cependant, ces méthodes diagnostiques sont chronophages, opérateur-dépendantes et parfois non disponibles en pratique clinique courante pour certaines. Ainsi, un

biomarqueur fiable et maniable serait utile pour dépister la sarcopénie chez les patients atteints de cancer.

Récemment, le rapport créatinine sur cystatine (CC) a été étudié pour estimer la masse musculaire (82). La créatinine et la cystatine C sont utilisées en pratique clinique pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) et ainsi la fonction rénale. Contrairement à la créatinine, la cystatine C est produite à taux constant par l'ensemble des cellules nucléées du corps, et non pas seulement par les cellules musculaires. Elle est donc indépendante de la masse musculaire (83). Par conséquent, le rapport CC devrait varier en fonction la MMS, indépendamment de la fonction rénale. Il a été corrélé à la MMS dans différentes populations, y compris chez des patients atteints de cancer (112). De plus, Lien a proposé un nouvel indice de sarcopénie (IS), calculé par la formule suivante : $\text{créatinine} \times \text{cystatine C} / \text{DFG} (\text{DFG}_{\text{CysC}}) \times \text{temps}$ (113). Ce nouvel indice de sarcopénie a été corrélé à la MMS et à la force de préhension chez des patients hospitalisés atteints de cancer avancé (115). Il a été démontré dans une petite étude rétrospective que le rapport CC pouvait prédire la toxicité liée à la chimiothérapie à base de platine (117). Cependant, ces biomarqueurs n'ont jamais été étudiés comme facteurs prédictifs de toxicité à l'immunothérapie.

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier l'impact du rapport créatinine sur cystatine (CC) et de l'indice de sarcopénie (IS) sur la survenue d'effets indésirables immunologiques sévères chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire (CBP) métastatique traités par anticorps anti-PD-1. Par ailleurs, nous étudierons leur impact sur la survie.

2. Matériels et méthodes

2.1 Conception de l'étude et participants

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective dans l'hôpital de jour du service d'oncologie de l'Hôpital Cochin (Paris, France). Nous avons examiné les dossiers médicaux de tous les patients traités par nivolumab ou pembrolizumab entre juin 2015 et novembre 2020. Les critères d'inclusion étaient les suivants : diagnostic de CBP métastatique (stade IV) confirmé à l'histologie, âge ≥ 18 ans, et dosages plasmatiques de créatinine et cystatine C disponibles, ayant été réalisés le même jour, avant l'initiation du traitement. Nous avons inclus 367 patients dans l'étude et 165 patients ont été exclus à cause du manque du dosage de créatinine et cystatine C. Finalement, les données de 202 patients ont été recueillies pour l'analyse. Un consentement éclairé et écrit a été obtenu pour tous les participants.

2.2 Traitement

Les patients ont reçu par voie intraveineuse soit du nivolumab toutes les deux semaines, soit du pembrolizumab toutes les trois semaines. La dose était de 3 mg/kg ou 240 mg pour le nivolumab et de 2 mg/kg ou 200 mg pour le pembrolizumab. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression tumorale ou la survenue d'une toxicité limitante.

2.3 Caractéristiques des patients et évaluation des effets indésirables

Les caractéristiques cliniques ainsi que les données biologiques ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients dans le logiciel Orbis (Afga-Gevaert, Mortsels, Belgique), dont les données démographiques, le type et le stade tumoral, les sites métastatiques, les traitements oncologiques antérieurs, l'ECOG Performance Status (PS) et les résultats biochimiques.

Les effets indésirables (EI) ont été relevés à chaque cycle de traitement. La sévérité des EI étaient gradées entre 1 et 5 selon les « Common Terminology Criteria for Adverse Effects » du National Cancer Institute, version 5.0. Les EI ont été définis comme des effets indésirables liés à l'immunité (irAEs) par un médecin. Les irAEs ont été considérés comme sévères en cas de grade ≥ 3 .

2.4 Mesures anthropométriques, nutritionnelles et métaboliques

Le poids le plus proche de la première injection d'anticorps anti-PD-1 a été mesuré par une balance médicale et la taille par une toise.

L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon l'équation :

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

Les catégories définies par l'Organisation Mondiale de la Santé ont été utilisées : sous-poids (IMC < 18.5), poids normal ($18.5 \leq \text{IMC} < 25$), surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$) et obésité (IMC ≥ 30).

Le statut nutritionnel a été évalué par une diététicienne diplômée d'État avant le début du traitement, selon les recommandations françaises nationales de la HAS de 2019. Trois niveaux ont été définis : absence de dénutrition, dénutrition modérée, dénutrition sévère.

La dépense énergétique de repos (DER) a été déterminée avant le début du traitement, dans des conditions de repos, soit après 12 heures de jeûne et 15 minutes de repos complet allongé, dans un environnement à température neutre. Pour chaque patient, la consommation en oxygène (VO₂) a été mesurée pendant 15 minutes par calorimétrie indirecte, en utilisant un masque facial connecté à un capteur d'oxygène (Fitmate, COSMED, Italy). La DER mesurée (DER_m, kcal/j) a été calculée à partir de la VO₂ par l'équation de Weir (123), en utilisant le quotient respiratoire fixe de 0.85.

Pour évaluer l'importance de l'altération de la DER_m en comparaison à des individus sains, la DER_m a été comparée à la DER calculée selon l'équation actualisée de Harris et Benedict (DER_{HB}) (124):

- Hommes : $DER_{HB} = 13.707 \times \text{poids (kg)} + 492.3 \times \text{taille (m)} - 6.673 \times \text{âge} + 77.607$
- Femmes : $DER_{HB} = 0.740 \times \text{poids (kg)} + 172.9 \times \text{taille (m)} - 4.737 \times \text{âge} + 667.051$

Après avoir calculé les valeurs du rapport DER_m/DER_{HB} , les patients ont été classés en trois groupes (125) : hypométabolique ($DER_m/DER_{HB} < 90\%$), normométabolique ($90\% \leq DER_m/DER_{HB} \leq 110\%$), hypermétabolique ($DER_m/DER_{HB} > 110\%$).

2.5 Le rapport créatinine sur cystatine (CC) et l'indice de sarcopénie (IS)

La créatinine plasmatique (mg/dL) a été dosée sur un analyseur Roche Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Meylan, France) par la méthode compensée de Jaffé. La cystatine C plasmatique (mg/L) a été mesurée par immunonéphélométrie sur un analyseur Siemens BNII (Siemens Health Care SAS, Saint-Denis, France).

Le rapport CC a été défini comme (82) :

$$[\text{créatinine (mg/dL)} / \text{cystatine C (mg/L)}] \times 100$$

Lien a proposé un nouvel indice de sarcopénie (IS) correspondant à la quantité de créatinine urinaire dans le temps, qui ne dépend que de la masse musculaire. Il a utilisé dans son équation le débit de filtration glomérulaire estimé avec la cystatine C, plus adapté chez les personnes sarcopéniques (113).

L'IS a été calculé comme :

$$\text{créatinine (mg/dL)} \times DFG_{CysC} \times \text{temps}$$

(où le temps peut être retiré car constant)

Le DFG_{CysC} a été calculé à partir de la cystatine C (CysC), en utilisant l'équation de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (126) :

$$\text{Si Cystatine C} \leq 0.8 \text{ mg/L : } DFG_{CysC} = 133 \times (\text{CysC}/0.8)^{-0.499} \times 0,996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ si femme}]$$

$$\text{Si Cystatine C} > 0.8 \text{ mg/L : } DFG_{CysC} = 133 \times (\text{CysC}/0.8)^{-1.328} \times 0,996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ si femme}]$$

2.6 Mesure de la masse musculaire par tomодensitométrie (TDM)

Les images de scanner abdominal au niveau de la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3) ont été obtenues dans les deux mois maximum précédant le prélèvement sanguin et la 1^{ère} injection d'anticorps anti-PD-1. Six patients n'avaient de scanner disponible dans ces conditions. La surface musculaire (skeletal muscle area, SMA) a été mesurée sur deux images consécutives au niveau de la vertèbre L3 en utilisant le

logiciel ImageJ. Toutes les images de scanner ont été analysées par un observateur, formé en médecine et au logiciel. Le contourage de la surface musculaire (dont les muscles para-spinaux, les psoas, les muscles de la paroi abdominale avec les obliques internes et externes, les muscles transverses et les muscles grands droits) a été fait manuellement et la mesure quantitative a été faite en utilisant une atténuation comprise en -29 et +150 unités Hounsfield (UH).

L'indice de masse musculaire (SMI) a été calculé selon l'équation suivante :

$$\text{SMI (cm}^2/\text{m}^2) = \text{SMA} / \text{taille}^2$$

La sarcopénie a été définie selon les critères de Prado (76) :

$$\text{SMI} < 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \text{ chez les hommes et } \text{SMI} < 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \text{ chez les femmes}$$

2.7 Mesure de la force musculaire

La force de préhension (handgrip strength, HGS) a été évaluée par un dynamomètre hydraulique de main (Jamar). Chaque main a été mesurée deux fois et la plus grande moyenne (soit la main dominante) a été gardée pour l'analyse.

Une force de préhension basse a été définie comme: HGS < 27 kg chez les hommes et HGS < 16 kg chez les femmes (60).

2.8 Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite sur le logiciel de statistiques R (version 3.6.2, R Stats, ggplot2, survival and survcomp packages).

Les caractéristiques des patients ont été décrites par la moyenne et l'écart-type (SD) pour les variables continues, et par fréquence et pourcentage pour les variables discontinues. Les comparaisons entre les groupes ont été faites par le test de Student pour les variables quantitatives et par le test de Chi² pour les variables qualitatives.

Les corrélations entre variables ont été évaluées par l'indice de corrélation de Pearson.

Une régression logistique a été réalisée pour tester l'association des variables cliniques et biologiques avec les irAEs de grade ≥ 3 .

La survie globale (SG) a été définie comme le temps écoulé entre la 1^{ère} injection et le décès ou la date des dernières nouvelles. La survie sans progression (SSP) a été définie comme le temps écoulé entre la 1^{ère} injection et la progression ou la date des dernières nouvelles. Les courbes de survie ont été obtenues par l'estimateur de Kaplan-Meier et ont été comparées par un test du log-rank. Les taux de survie ont été déduits de l'estimateur de Kaplan-Meier. La régression à risques proportionnels de Cox a été utilisée pour identifier les variables cliniques et biologiques associées avec la SG et la SSP.

L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour chaque modèle en utilisant des méthodes graphiques, selon les courbes de Kaplan-Meier et les résiduels de Schoenfeld.

Toutes les valeurs *P* étaient bilatérales et étaient significatives si elles étaient < 0.05.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

Entre juin 2015 et novembre 2020, 530 patients ont reçu du nivolumab ou du pembrolizumab, dont 367 patients atteints de CBP métastatique (stade IV), puis 165 patients ont été exclus à cause du manque du dosage de créatinine et cystatine C. Finalement, les données de 202 patients ont été recueillies pour l'analyse. Les caractéristiques des patients analysés (*n* = 202) sont présentées dans le **Tableau 1**. Sur les 202 patients, 63% étaient des hommes, avec un âge moyen de 66.1 ans (SD = 9.9). Une majorité avait un adénocarcinome (74%), le reste avait pour la plupart un carcinome épidermoïde (16%). Quant au traitement, 149 (74%) patients ont reçu du nivolumab, alors que 53 (26%) ont reçu du pembrolizumab. Au total, 34 (17%) patients avaient une maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

	Total (<i>n</i> = 202)	Hommes (<i>n</i> = 128)	Femmes (<i>n</i> = 74)	<i>P</i>
Âge (années), moyenne (SD)	66.1 (9.9)	66.9 (10.2)	64.8 (9.3)	0.129
Sexe, <i>n</i> (%)				< 0.001
• Homme	128 (63%)	128 (100%)	0 (0%)	
• Femme	74 (37%)	0 (0%)	74 (100%)	
ECOG Performance Status, <i>n</i> (%) †				0.738
• 0	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	
• 1	93 (46%)	60 (47%)	33 (45%)	
• 2	83 (41%)	52 (41%)	31 (42%)	
• ≥ 3	24 (12%)	15 (12%)	9 (12%)	
Histologie, <i>n</i> (%)				0.0562
• Adénocarcinome	149 (74%)	88 (69%)	61 (82%)	
• Carcinome épidermoïde	33 (16%)	22 (17%)	11 (15%)	
• Carcinome à petites cellules	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	
• Autres	18 (9%)	16 (12%)	2 (3%)	
Tabagisme, <i>n/n</i> total (%)				0.0162
• Aucun	13/196 (7%)	4/123 (3%)	9/73 (12%)	
• Sevré	135/196 (69%)	92/123 (75%)	43/73 (59%)	
• Actif	48/196 (24%)	27/123 (22%)	21/73 (29%)	

Prise concomitante de corticoïdes, n (%) ‡	31 (15%)	22 (17%)	9 (12%)	0.452
Antibiothérapie dans les trois mois précédents, n/n total (%)	30/145 (21%)	22/92 (24%)	8/53 (15%)	0.334
Maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante, n (%)	34 (17%)	19 (15%)	15 (20%)	0.425
Score PD-L1, n/n total (%)				0.122
• 0%	47/135 (35%)	34/85 (40%)	13/50 (26%)	
• 1-50%	30/135 (22%)	20/85(24%)	10/50 (20%)	
• ≥ 50%	58/135 (43%)	31/85 (36%)	27/50 (54%)	
Nombre de sites métastatiques, n (%)				0.486
• 1	45 (22%)	31 (24%)	14 (19%)	
• ≥ 2	157 (78%)	97 (76%)	60 (81%)	
Métastases cérébrales, n (%)	54 (27%)	28 (22%)	26 (35%)	0.0592
Métastases hépatiques, n (%)	31 (15%)	20 (16%)	11 (15%)	1
Nombre de lignes de traitement antérieur, n (%)				0.312
• 0	39 (19%)	22 (17%)	17 (23%)	
• 1	131 (65%)	88 (69%)	43 (58%)	
• ≥ 2	32 (16%)	18 (14%)	14 (19%)	
Traitement, n (%)				0.306
• Nivolumab	149 (74%)	98 (77%)	51 (69%)	
• Pembrolizumab	53 (26%)	30 (23%)	23 (31%)	
Nombre d'injections, moyenne (SD) *	9.18 (10.07)	8.95 (9.93)	9.57 (10.35)	0.681

SD, standard deviation ; PD-L1, programmed death-ligand 1

† Le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status est compris entre 0 et 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès.

‡ La prise concomitante de corticoïdes a été définie par une dose journalière ≥ 10 mg.

* Le nombre d'injections était connu chez 201 patients.

3.2 Paramètres nutritionnels et de sarcopénie

Un total de 69 (34%) patients avait un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg/m² et 13 (6%) patients avaient un IMC ≥ 30 kg/m². Six patients n'avaient pas de scanner évaluable. D'après les seuils définis par Prado pour l'indice de masse musculaire (SMI), la prévalence totale de la sarcopénie était de 67% (131/196), avec une prévalence de 79% (98/124) chez les hommes et de 46% (33/72) chez les femmes. Seulement 12 (6%) patients étaient en sous-poids selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Trente-huit (19%) étaient à la fois en surpoids et sarcopéniques. Cinquante-neuf (29%) patients avaient une albuminémie <35 g/L. Après avoir comparé les populations en fonction du sexe, certaines caractéristiques étaient plus fréquentes de façon significative chez les hommes : le surpoids ($p < 0.001$) et l'albuminémie < 35 g/L ($p < 0.0891$). De plus, le taux de CRP était significativement plus

élevé chez les hommes ($p = 0.0425$). Bien que le SMI et le rapport créatinine/cystatine (CC) fussent plus élevés chez les hommes, ils étaient plus fréquemment sarcopéniques selon la définition de Prado que les femmes (79% vs 46%, $p < 0.001$). L'ensemble des caractéristiques nutritionnelles et de sarcopénie est présenté dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Paramètres nutritionnels et de sarcopénie

	Total (n = 202)	Hommes (n = 128)	Femmes (n = 74)	P
IMC (kg/m ²), moyenne (SD)	23.79 (3.9)	24.5 (3.74)	22.57 (3.9)	< 0.001
• IMC < 18,5, n (%)	12 (6%)	4 (3%)	8 (11%)	
• 18,5 ≤ IMC < 25, n (%)	121 (60%)	71 (55%)	50 (68%)	
• 25 ≤ IMC < 30, n (%)	56 (28%)	44 (34%)	12 (16%)	
• IMC ≥ 30, n (%)	13 (6%)	9 (7%)	4 (5%)	
Dénutrition, n/total n (%)				0.227
• Aucune	125/194 (64%)	76/123 (62%)	49/71 (69%)	
• Modérée	45/194 (23%)	28/123 (23%)	17/71 (24%)	
• Sévère	24/194 (12%)	19/123 (15%)	5/71 (7%)	
Albumine sérique (g/L), moyenne (SD)	37.24 (5.54)	36.53 (5.64)	38.47 (5.17)	0.0139
• AS ≥ 35 g/L, n (%)	143 (71%)	85 (66%)	58 (78%)	0.0891
• 30 g/L < AS < 35 g/L, n (%)	32 (16%)	21 (16%)	11 (15%)	
• AS ≤ 30 g/L, n (%)	27 (13%)	22 (17%)	5 (7%)	
Préalbumine sérique (g/L), moyenne (SD)	0.24 (0.08)	0.24 (0.09)	0.23 (0.07)	0.507
CRP sérique (mg/L), moyenne (SD)	33.92 (47.46)	38.74 (50.99)	25.58 (39.6)	0.0425
Métabolisme, n (%)				0.638
• Normométabolique	70/181 (39%)	43/113 (38%)	27/68 (40%)	
• Hypométabolique	22/181 (12%)	12/113 (11%)	10/68 (15%)	
• Hypermétabolique	89/181 (49%)	58/113 (51%)	31/68 (46%)	
SMI en L3 (cm ² /m ²), moyenne (SD) *	44.56 (7.78)	47.64 (7.47)	39.26 (4.96)	< 0.001
Sarcopénie selon Prado, n/total n (%) §	131/196 (67%)	98/124 (79%)	33/72 (46%)	< 0.001
Force de préhension basse, n/total n (%) †	35/127 (28%)	21/81 (26%)	14/46 (30%)	0.822
Rapport CC, moyenne (SD)	79.06 (15.85)	82.72 (16.08)	72.74 (13.33)	< 0.001
Indice de sarcopénie, moyenne (SD)	56.13 (13.89)	59.58 (14.09)	50.18 (11.37)	< 0.001

IMC, indice de masse corporelle ; SD, standard deviation ; AS, albumine sérique ; L3, 3^{ème} vertèbre lombaire, CRP, C-reactive protein ; SMI, skeletal muscle index ; CC, créatinine/cystatine.

* Les SMA et SMI en L3 ont été mesurés à partir de TDM chez 196 patients.

§ La sarcopénie a été définie selon les critères de Prado : SMI < 52.4 cm²/m² chez les hommes et SMI < 38.5 cm²/m² chez les femmes.

† Une force de préhension basse a été définie comme : HGS < 27 kg chez les hommes et HGS < 16 kg chez les femmes.

3.3 Associations entre le rapport créatinine sur cystatine, l'indice de sarcopénie, la masse musculaire et la force de préhension

Les relations entre le rapport créatinine sur cystatine (CC), l'indice de sarcopénie (IS), la surface musculaire en L3 (SMA) et la force de préhension (HGS) sont présentées dans la **Figure 1**. Le rapport CC et l'IS étaient corrélés à la fois au SMA et à la HGS de façon significative. La corrélation entre l'IS et le SMA ($r = 0.413, p < 1 \times 10^{-8}$) était un peu plus forte que la corrélation entre le rapport CC et le SMA ($r = 0.375, p = 6 \times 10^{-7}$). De même, l'indice de corrélation entre l'IS et la HGS ($r = 0.379, p = 1 \times 10^{-5}$) était légèrement plus élevé que celui entre le rapport CC et la HGS ($r = 0.343, p = 8 \times 10^{-5}$).

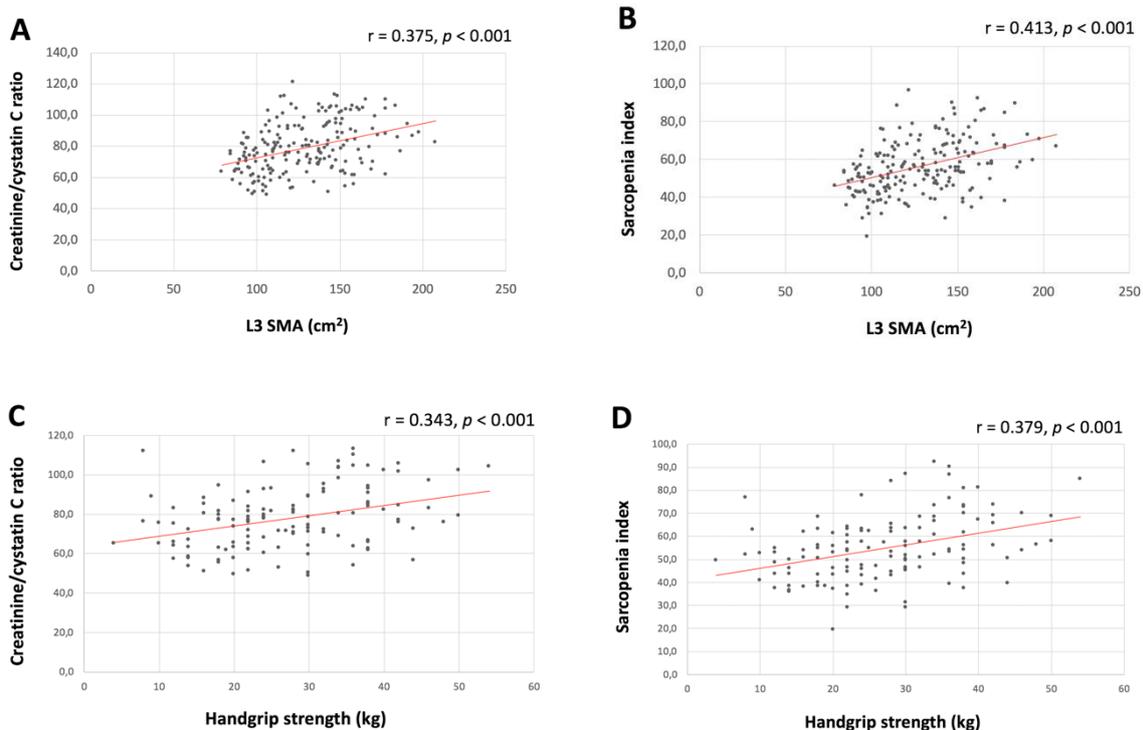


Figure 1 : Corrélation entre le rapport CC, l'IS, le SMA et la HGS

CC, créatinine sur cystatine ; IS, indice de sarcopénie ; SMA, surface musculaire en L3 ; HGS, force de préhension

3.4 Incidence des effets indésirables liés à l'immunité (irAEs)

Durant le suivi, 105 (52%) patients ont expérimenté au moins un irAE (**Tableau 3**). Des irAEs sévères de grade 3, 4 ou 5 ont été rapportés chez 22 (11%) patients. Le traitement a été arrêté pour irAE limitant chez 19 (9%) patients. Trois patients sont décédés suite à un irAE de grade 5 : deux d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et un de pneumopathie.

Les irAEs les plus fréquents étaient les réactions cutanées (28%), l'hypothyroïdie (10%) et l'hyperthyroïdie (10%). Les irAEs sévères qui ont été rapportés chez trois patients ou plus étaient la pneumopathie (3%), la diarrhée (2%), et l'HTAP (1%).

Tableau 3 : irAEs survenant chez plus de deux patients

	Tout grade (<i>n</i> = 202)	Grade 3-4-5 (<i>n</i> = 202)
Tout irAE	105 (52%)	22 (11%)
Hypothyroïdie	21 (10%)	1 (0%)
Hyperthyroïdie	20 (10%)	0 (0%)
Hypophysite	3 (1%)	2 (1%)
Réaction cutanée*	57 (28%)	1 (0%)
Diarrhée	14 (7%)	4 (2%)
Augmentation des transaminases	10 (5%)	1 (0%)
HTAP	6 (3%)	3 (1%)
Pneumopathie	9 (4%)	6 (3%)
Augmentation des CPK	5 (2%)	0 (0%)
Myalgie	9 (4%)	1 (0%)
Arthralgie	11 (5%)	2 (1%)

irAEs, effets indésirables liés à l'immunité; HTAP, hypertension artérielle pulmonaire; CPK, créatine phosphokinase

* Le prurit, le rash cutané et la xérose cutanée ont été rassemblés sous le nom « réaction cutanée ».

3.5 Analyse univariée des facteurs prédictifs d'irAEs sévères

L'analyse univariée a montré que les facteurs associés significativement à un risque augmenté d'irAEs sévères (grade ≥ 3) étaient la présence d'une maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante (OR = 3.38, 95% IC 1.29-8.87, $P = 0.013$) et l'âge (OR = 1.05, 95% IC 1.00-1.11, $P = 0.041$) (**Tableau 4**). En revanche, il n'y avait pas d'association significative entre la survenue d'irAEs sévères et la sarcopénie ($P = 0.339$), le rapport CC ($P = 0.686$) ni l'IS ($P = 0.565$).

Tableau 4 : Analyse univariée des facteurs influençant les irAEs sévères (grade ≥ 3)

	OR	95% IC	P
Âge	1.05	1-1.11	0.041
Sexe masculin	0.66	0.27-1.62	0.365
ECOG Performance Status ≥ 2 †	1.64	0.65-4.09	0.292
Prise concomitante de corticoïdes ‡	0.24	0.03-1.84	0.169
Antibiothérapie dans les trois mois précédents	1.32	0.39-4.43	0.653
Maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante	3.38	1.29-8.87	0.013
Albumine sérique < 35 g/L	0.99	0.91-1.07	0.436
Sarcopénie selon Prado	1.67	0.58-4.78	0.339
Rapport CC	1.01	0.98-1.03	0.686
Indice de sarcopénie	0.99	0.96-1.02	0.565
IMC	1.04	0.93-1.16	0.508
CRP sérique	1	0.98-1.01	0.440
Force de préhension basse	1.7	0.57-5.08	0.345
Hypométabolisme	1.72	0.27-2.15	0.416
Hypermétabolisme	0.77	0.27-2.15	0.612

OR, odd ratio ; IC, intervalle de confiance ; CC, créatinine/cystatine ; IMC, indice de masse corporelle ; CRP, C-reactive protein

† Le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status est compris entre 0 et 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès.

‡ La prise concomitante de corticoïdes a été définie par une dose journalière ≥ 10 mg.

§ La sarcopénie a été définie selon les critères de Prado : SMI < 52.4 cm²/m² chez les hommes et SMI < 38.5 cm²/m² chez les femmes.

† Une force de préhension basse a été définie comme : HGS < 27 kg chez les hommes et HGS < 16 kg chez les femmes.

3.6 Analyses univariée et multivariée de la survie

Nous avons défini plusieurs groupes en fonction du rapport créatinine sur cystatine (CC) et de l'indice de sarcopénie (IS) : rapport CC et IS bas (< médiane par sexe) et rapport CC et IS élevés (> médiane par sexe). Le rapport CC médian était de 72.07 pour les femmes et de 81.62 pour les hommes, tandis que l'IS médian était de 50.2 chez les femmes et 57.8 chez les hommes.

Survie globale

Dans l'analyse univariée de la survie globale (SG), plusieurs variables ont été identifiées comme des facteurs pronostiques défavorables : un PS élevé (≥ 2), la réalisation de plus d'un traitement systémique antérieur, la prise concomitante de corticoïdes, une albuminémie basse (< 35 g/L), un taux de CRP élevé (≥ 10 mg/L), l'hypermétabolisme, un rapport CC bas et un IS bas. Le taux PD-L1 élevé (\geq

50%) était le seul facteur associé à une SG plus longue. L'ensemble des facteurs pronostiques analysés en univarié pour la SG est présenté dans le **Tableau 5**. Un rapport CC bas était associé à une SG plus courte (HR, 1.54 ; 95% IC 1.10-2.17 ; $P = 0.013$), tout comme un IS bas (HR, 2.00 ; 95% IC 1.41-2.82 ; $P < 0.001$), par rapport à un rapport CC ou un IS élevés.

La SG médiane était de 6.7 mois dans le groupe rapport CC bas (95% IC, 5.9-11.1) versus 14.6 mois dans le groupe rapport CC élevé (95% IC, 11.2-21.9). Le taux de SG à 12 mois était de 33.2% (95% IC, 23.6-44.9) dans le groupe rapport CC bas, et de 57.2% (95% IC, 48.2-67.9) dans le groupe rapport CC élevé. Des résultats similaires ont été trouvés pour l'IS. La SG médiane était de 6.6 mois dans le groupe IS bas (95% IC, 5.6-9.3) versus 16.7 mois dans le groupe IS élevé (95% IC, 12.2-23.4). Le taux de SG à 12 mois était de 30.6% (95% IC, 22.2-42.1) dans le groupe IS bas, et 60.0% (95% IC, 51.0-70.6) dans le groupe IS élevé. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées dans la **Figure 2**.

Dans l'analyse multivariée faite par régression de Cox, nous avons observé que la prise concomitante de corticoïdes, le rapport CC (HR, 1.72 ; 95% IC 1.04-2.84 ; $P = 0.036$) et l'IS (HR, 1.77 ; 95% IC 1.05-3.00 ; $P = 0.032$) étaient les seuls facteurs pronostiques défavorables indépendants pour la SG (**Tableau 6**).

Survie sans progression

Dans l'analyse univariée de la survie sans progression (SSP), plusieurs variables ont été identifiées comme des facteurs pronostiques défavorables : la réalisation de plus d'un traitement systémique antérieur, la prise concomitante de corticoïdes, un taux de CRP élevé ≥ 10 mg/L, l'hypermétabolisme, la sarcopénie selon la définition de Prado, un rapport CC bas et un IS bas. Le taux PD-L1 élevé ($\geq 50\%$) était le seul facteur associé à une SSP plus longue. L'ensemble des facteurs pronostiques analysés en univarié pour la SSP est présenté dans le **Tableau 5**. Un rapport CC bas était associé à une SSP plus courte (HR, 1.63 ; 95% IC 1.19-2.22 ; $P = 0.002$), tout comme un IS bas (HR, 1.82 ; 95% IC 1.33-2.49 ; $P < 0.001$), par rapport à un rapport CC ou un IS élevés.

La SSP médiane était de 2.7 mois dans le groupe rapport CC bas (95% IC, 2.1-4.2) versus 4.2 mois dans le groupe rapport CC élevé (95% IC, 3.3-9.0). Le taux de survie sans progression à 6 mois était de 27.2% (95% IC, 19.5-37.9) dans le groupe rapport CC bas, et de 43.6% (95% IC, 34.8-54.6) dans le groupe rapport CC élevé. Des résultats similaires ont été trouvés pour l'IS. La SSP médiane était de 2.5 mois dans le groupe IS bas (95% IC, 1.9-4.1) versus 5.0 mois dans le groupe IS élevé (95% IC, 3.6-9.1). Le taux de SSP à 6 mois était de 25.4% (95% IC, 18.0-35.9) dans le groupe IS bas, et 45.3% (95% IC, 36.4-56.3) dans le groupe IS élevé. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP sont présentées dans la **Figure 2**.

Dans l'analyse multivariée faite par régression de Cox, nous avons observé que la prise concomitante de corticoïdes et le rapport CC (HR, 1.77 ; 95% IC 1.15-2.74 ; $P = 0.010$) étaient les deux seuls facteurs pronostiques indépendants associés à une SSP plus courte (**Tableau 6**).

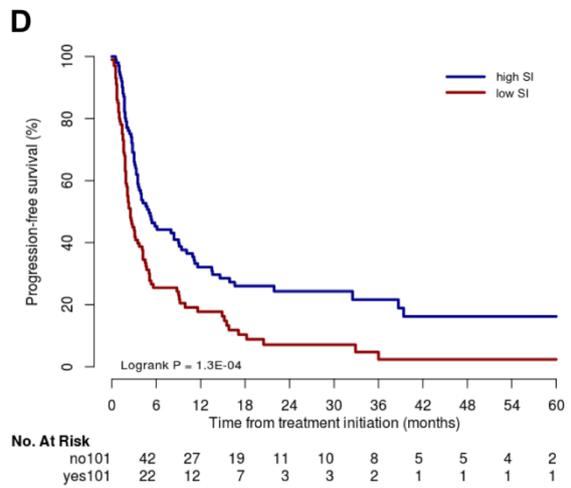
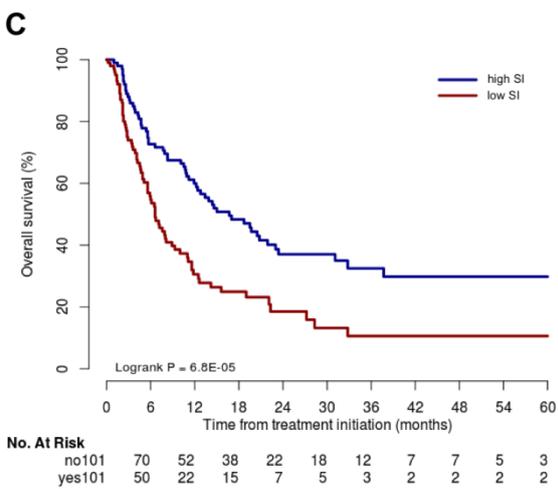
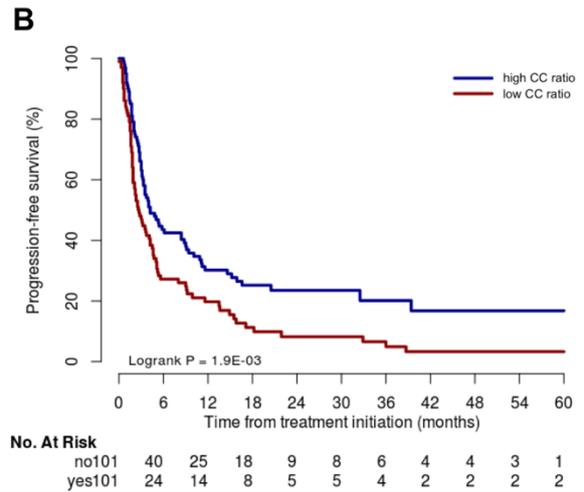
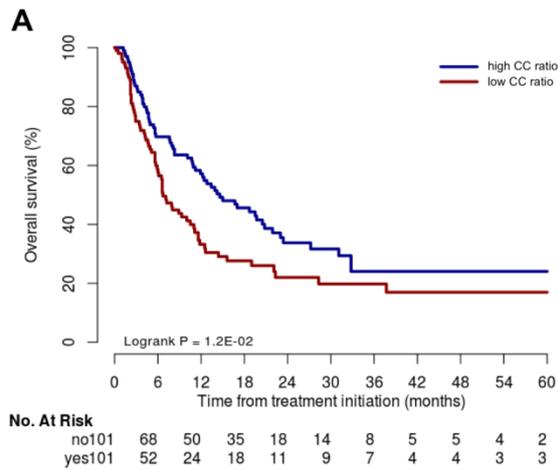


Figure 2 : Effet du rapport CC (A, B) et l'indice de sarcopénie (C, D) sur la survie globale et la survie sans progression

Overall survival, survie globale ; progression-free survival, survie sans progression ; CC ratio, rapport créatinine sur cystatine ; SI, indice de sarcopénie

Tableau 5 : Analyse univariée des facteurs influençant la SG et la SSP

	Survie globale			Survie sans progression		
	HR	95% IC	P	HR	95% IC	P
Âge	0.99	0.976-1.01	0.345	0.997	0.981-1.012	0.656
Sexe (masculin/féminin)	1.13	0.80-1.61	0.494	1.12	0.81-1.55	0.477
Tabagisme (actif/aucun)	0.68	0.34-1.39	0.289	0.69	0.36-1.33	0.27
Tabagisme (sevré/aucun)	0.56	0.29-1.08	0.082	0.64	0.35-1.17	0.148
ECOG Performance Status ($\geq 2/0-1$) †	1.45	1.03-2.04	0.032	1.29	0.95-1.76	0.109
Sous-poids (oui/IMC normal)	0.93	0.45-1.92	0.838	1.03	0.54-1.98	0.924
Surpoids (oui/IMC normal)	0.91	0.61-1.34	0.619	0.89	0.62-1.27	0.512
Obésité (oui/IMC normal)	0.60	0.28-1.31	0.198	0.81	0.44-1.52	0.519
Traitement systémique antérieur ($\geq 1 / 0$)	2.21	1.29-3.78	0.004	1.59	1.03-2.45	0.038
Métastases cérébrales (oui/non)	1.03	0.70-1.52	0.864	1.06	0.75-1.51	0.726
Score PD-L1 (1-50% / 0%)	1.06	0.62-1.81	0.840	0.98	0.60-1.59	0.93
Score PD-L1 ($\geq 50\%$ / 0%)	0.49	0.29-0.81	0.005	0.56	0.36-0.87	0.009
Prise concomitante de corticoïdes (oui/non) ‡	2.23	1.49-3.59	<0.001	2.02	1.32-3.08	0.001
Antibiothérapie dans les trois mois précédents (oui/non)	1.17	0.71-1.93	0.529	1.36	0.87-2.12	0.176
Albumine sérique (< 35 g/L / ≥ 35 g/L)	1.63	1.13-2.36	0.009	1.38	0.98-1.93	0.063
CRP sérique (≥ 10 mg/L / < 10 mg/L)	1.71	1.18-2.48	0.004	1.56	1.12-2.17	0.008
Métabolisme (élevé/normal)	1.78	1.20-2.63	0.004	1.51	1.06-2.15	0.022
Force de préhension basse (oui/non) *	1.26	0.77-2.07	0.358	0.88	0.57-1.38	0.584
Rapport CC (bas/élevé)	1.54	1.10-2.17	0.013	1.63	1.19-2.22	0.002
Indice de sarcopénie (bas/élevé)	2.00	1.41-2.82	<0.001	1.82	1.33-2.49	<0.001
Sarcopénie selon Prado (oui/non) §	1.36	0.4-1.96	0.101	1.41	1.01-1.98	0.045

SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; PD-L1, programmed death-ligand 1 ; CRP, C-reactive protein ; CC, créatinine/cystatine

† Le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status est compris entre 0 et 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès.

‡ La prise concomitante de corticoïdes a été définie par une dose journalière ≥ 10 mg.

* Une force de préhension basse a été définie comme : HGS < 27 kg chez les hommes et HGS < 16 kg chez les femmes.

§ La sarcopénie a été définie selon les critères de Prado : SMI < 52.4 cm²/m² chez les hommes et SMI < 38.5 cm²/m² chez les femmes.

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs influençant la SG

	Analyse multivariée (incluant le rapport CC)			Analyse multivariée (incluant l'IS)		
	HR	95% IC	P	HR	95% IC	P
ECOG Performance Status ($\geq 2/0-1$) †	0.95	0.57-1.6	0.857	0.91	0.54-1.54	0.736
Traitement systémique antérieur ($\geq 1 / 0$)	1.94	0.92-4.11	0.083	1.75	0.83-3.71	0.144
Score PD-L1 (1-50% / 0%)	1.4	0.76-2.57	0.287	1.41	0.76-2.6	0.274
Score PD-L1 ($\geq 50\%$ / 0%)	0.68	0.37-1.26	0.225	0.67	0.36-1.25	0.208
Prise concomitante de corticoïdes (oui/non) ‡	3.26	1.67-6.37	<0.001	3.36	1.71-6.58	<0.001
Albumine sérique (< 35 g/L / ≥ 35 g/L)	0.90	0.50-1.64	0.742	0.95	0.53-1.71	0.855
CRP sérique (≥ 10 mg/L / < 10 mg/L)	1.69	0.94-3.01	0.077	1.57	0.86-2.87	0.142
Rapport CC (bas/élevé)	1.72	1.04-2.84	0.036			
Indice de sarcopénie (bas/élevé)				1.77	1.05-3	0.032

SG, survie globale ; HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; PD-L1, programmed death-ligand 1 ; CRP, C-reactive protein ; CC, créatinine/cystatine

† Le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status est compris entre 0 et 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès.

‡ La prise concomitante de corticoïdes a été définie par une dose journalière ≥ 10 mg.

Tableau 7 : Analyse multivariée des facteurs influençant la SSP

	Analyse multivariée (incluant le rapport CC)			Analyse multivariée (incluant l'IS)		
	HR	95% IC	P	HR	95% IC	P
Traitement systémique antérieur ($\geq 1 / 0$)	1.48	0.81-2.71	0.199	1.39	0.75-2.57	0.291
Score PD-L1 (1-50% / 0%)	1.06	0.63-1.80	0.827	1.1	0.64-1.87	0.733
Score PD-L1 ($\geq 50\%$ / 0%)	0.60	0.35-1.00	0.052	0.6	0.36-1.01	0.055
Prise concomitante de corticoïdes (oui/non) ‡	2.04	1.10-3.78	0.023	2.00	1.08-3.72	0.028
CRP sérique (≥ 10 mg/L / < 10 mg/L)	1.38	0.88-2.17	0.157	1.42	0.9-2.25	0.132
Rapport CC (bas/élevé)	1.77	1.15-2.74	0.010			
Indice de sarcopénie (bas/élevé)				1.52	0.97-2.37	0.065

SSP, survie sans progression ; HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; PD-L1, programmed death-ligand 1 ; CRP, C-reactive protein ; CC, créatinine/cystatine

‡ La prise concomitante de corticoïdes a été définie par une dose journalière ≥ 10 mg.

4. Discussion

Cette étude a confirmé que le rapport CC et l'IS étaient corrélés de façon significative à la masse musculaire (SMA) et à la force musculaire (HGS) chez des patients atteints de CBP métastatique, traités par anticorps anti-PD-1. Cependant, ni le rapport CC ni l'IS n'étaient des facteurs prédictifs d'effets indésirables immunologiques sévères de grade ≥ 3 . Néanmoins, un rapport CC bas et un IS bas (< médiane par sexe) étaient des facteurs pronostiques défavorables sur la survie globale chez ces patients, de façon indépendante après analyse multivariée.

4.1 Forces de l'étude

À notre connaissance, lors de la rédaction cette thèse, il s'agit de la première étude ayant analysé l'impact du rapport CC et l'IS sur la toxicité de l'immunothérapie et le pronostic de patients traités par immunothérapie. Elle s'est intéressée à des biomarqueurs facilement mesurables par prélèvement sanguin, reproductibles et utilisables en pratique courante, contrairement aux autres méthodes d'évaluation de la sarcopénie, plus chronophages et opérateur-dépendantes. Ces indices de sarcopénie sont corrélés à la fois à la surface musculaire et à la force de préhension. Ils sont un reflet indirect de la quantité et de la qualité du muscle plus cliniquement pertinente, illustrant mieux la définition de la sarcopénie par l'EWGSOP2 de 2018 (60) que la mesure de la sarcopénie par tomодensitométrie. La mesure de ces indices de sarcopénie pourrait être intégrée dans le bilan pré-thérapeutique des patients atteints de cancer, à visée pronostique. De plus, ces données peuvent rassurer les oncologues sur la prescription d'IPCs et le risque de toxicité immunoinduite, y compris chez des patients fragiles et sarcopéniques. Par ailleurs, cette étude a inclus un grand échantillon de patients ($n = 202$), avec une bonne validité externe pour les patients atteints de CBP métastatique.

La corrélation entre les indices de sarcopénie et la masse musculaire avait déjà été démontrée par d'autres auteurs (82,111,112,114,115). Dans notre étude, la corrélation entre le rapport CC et l'IS avec la masse musculaire (définie par le SMA) et la force de préhension (définie par le HGS) était significative. En revanche, les indices de corrélation étaient compris entre 0.343 et 0.413, montrant une corrélation linéaire d'intensité faible à modérée. Ils étaient plus forts avec l'IS que le rapport CC ($r_{IS/SMA} = 0.413$ VS $r_{CC/SMA} = 0.375$, $r_{IS/HGS} = 0.379$ VS $r_{CC/HGS} = 0.343$). Ces résultats modérés sont superposables avec d'autres études ayant analysé ces corrélations chez des patients atteints de cancer (114,115).

Elle a confirmé que la présence d'une maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante était le facteur prédictif majeur de toxicité immunomédiée sous anticorps anti-PD-1. Bien que ces patients

aient été originellement exclus des essais cliniques, ce résultat rejoint les données récentes sur le sujet (47–49).

De plus, elle a aussi confirmé que les patients traités par corticothérapie (≥ 10 mg/jour) au moment de l'instauration de l'immunothérapie avaient une survie globale (SG) et une survie sans progression (SSP) diminuées, par rapport aux patients non traités par corticothérapie. La corticothérapie à l'initiation du traitement a été identifiée comme facteur pronostique indépendant pour la SG et la SSP dans l'analyse multivariée. Cela rejoint les résultats d'autres études récentes (127–129). Cependant, le traitement par corticoïdes permet peut-être d'identifier les patients avec une maladie agressive et symptomatique, donc moins répondeur aux traitements systémiques.

Enfin, ces indices de sarcopénie pourraient nous permettre d'identifier les patients qui bénéficieraient d'interventions pour lutter contre la sarcopénie. La Société sur la Sarcopénie et la Cachexie (SCWD) recommande fortement la pratique d'une activité physique adaptée (130), notamment par les exercices en résistance qui augmentent la masse et la force musculaire (131). Il est aujourd'hui reconnu que l'activité physique, pratiquée selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est bénéfique en termes de prévention et de rechutes de certaines pathologies tumorales et en termes de qualité de vie (132). Un régime riche en protéines et/ou une supplémentation protéique sont recommandés de façon conditionnelle devant le faible niveau de preuve sur son bénéfice sur la sarcopénie (133,134). Plusieurs traitements médicamenteux sont actuellement étudiés. Le β -hydroxy- β -methylbutyrate augmente la masse musculaire et préserve la force musculaire chez des sujets âgés sarcopéniques ou fragiles (135). D'autres résultats préliminaires sont encourageants sur l'anamoréline (agoniste du récepteur de l'hormone de croissance GHSR) (136) et sur les anticorps anti-myostatine (137). Cependant, ces données sont insuffisantes pour recommander leur prescription en pratique.

4.2 Limites de l'étude

L'étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective, comportant un risque de biais d'information et de mesure, notamment sur le recueil des toxicités à partir de compte-rendus d'hospitalisation de jour non standardisés ou les mesures de SMA faites par un seul observateur. De plus, des données manquantes ont pu diminuer la puissance statistique de certaines analyses, par exemple sur la mesure de la force de préhension (37% de données manquantes). La validité externe est limitée par la sélection restreinte des patients (atteints de CBP métastatique en cours de traitement par anticorps anti-PD-1 en monothérapie) et son caractère monocentrique (CHU parisien). Ces résultats ne sont pas applicables aux patients traités par combinaison de type chimiothérapie et anticorps anti-PD-(L)1, actuellement recommandée en 1^{ère} ligne (138).

Par ailleurs, nous avons dû choisir un seuil de sarcopénie pour classer les patients de façon binaire « sarcopénique » ou « non sarcopénique », en fonction des mesures de SMA et SMI par TDM en L3. Plusieurs seuils ont été définis dans la littérature en fonction de leur impact sur la mortalité. Nous avons privilégié les critères de Prado (76), qui a été le premier à définir des seuils de sarcopénie chez des patients atteints de cancer digestif et broncho-pulmonaire. Cependant, tous les patients étaient obèses dans son étude, alors qu'ils sont très minoritaires dans la nôtre (6%). D'autres définitions auraient pu être utilisées, comme celle proposée par Mourtzakis (71). En revanche, nous n'avons volontairement pas choisi les critères de Martin (77), définis à partir de la même cohorte canadienne que Prado mais dont le seuil est discontinu et variable selon l'IMC pour l'homme. Par exemple, pour un même SMI de $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, un homme avec un IMC à 25 sera considéré comme sarcopénique, contrairement à un homme avec un IMC à 24,9.

Enfin, nous n'avons pas étudié la performance physique, 3^{ème} composante de la sarcopénie. Cette limite se retrouve dans la grande majorité des essais portant sur la sarcopénie.

4.3 Hypothèses

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'absence d'augmentation du risque d'effets indésirables immunologiques sévères en fonction du rapport CC et de l'IS. En effet, nous ne retrouvons pas que la sarcopénie mesurée par TDM en L3 soit un facteur de risque d'immunotoxicité sévère. Premièrement, l'influence de l'exposition au traitement et de la concentration plasmatique est moindre avec les anticorps monoclonaux qu'en cas de chimiothérapie et de thérapie ciblée. Les altérations de la composition corporelle comme la sarcopénie peuvent influencer les paramètres de pharmacocinétique des traitements anticancéreux, tels que la chimiothérapie et les thérapies ciblées, à plusieurs niveaux : l'absorption, la distribution, le métabolisme et la clairance (139). La sarcopénie peut entraîner une diminution du volume de distribution, une baisse du métabolisme, une diminution de la clairance et une baisse de la fixation aux protéines plasmatiques. Ces modifications peuvent avoir pour résultat une augmentation de l'exposition et donc de la toxicité. Mais ces variations de paramètres sont moins importantes pour les anticorps monoclonaux, tels que les IPCs, que pour les inhibiteurs de tyrosine kinase par exemple. Il a été démontré qu'il n'existait pas d'association entre la toxicité et la concentration résiduelle du nivolumab à J14, ni entre la sarcopénie et la concentration résiduelle du nivolumab à J14 (96). De même, on ne retrouve pas de relation pharmacocinétique/pharmacodynamique sur la survie ou la toxicité sévère pour le nivolumab (127). Deuxièmement, contrairement aux autres études sur le sujet, nous nous sommes intéressés spécifiquement aux effets indésirables liés à l'immunité. Nous avons exclu volontairement les effets secondaires généraux, tels que les infections, l'asthénie et l'anorexie dont l'origine immunologique et

l'imputabilité au traitement sont incertaines. Il est admis que les patients sarcopéniques présentent plus de complications de manière globale comme par exemple des infections (140,141) ou des hospitalisations prolongées (142,143). Les études ayant démontré une association entre sarcopénie et toxicité sévère à l'immunothérapie (94–96) avaient analysé l'ensemble de ces effets indésirables, immuno-médiés ou non.

Nous avons démontré qu'un rapport CC bas et un IS bas étaient des facteurs pronostiques défavorables sur la SG, indépendants après analyse multivariée. En revanche, la sarcopénie mesurée par TDM en L3 était seulement associée à une SSP plus courte, et non à la SG. Ce résultat s'oppose aux données de la littérature, qui ont mis en évidence la valeur pronostique de la sarcopénie chez des patients atteints de cancer. Dans une méta-analyse de patients atteints de tumeur solide, il a été prouvé qu'il existait une association significative entre la sarcopénie au diagnostic et une SG plus courte, pour les stades localisés et avancés (86). La valeur pronostique défavorable de la sarcopénie a aussi été mise en évidence dans une méta-analyse de patients atteints de cancer broncho-pulmonaire (CBNPC et CBPC), dans les stades localisés et avancés (85). Plusieurs éléments peuvent expliquer cette différence de résultats. Premièrement, les patients ont pu être mal classés « sarcopéniques » ou « non sarcopéniques » en raison d'un biais de mesure des SMA sur TDM, réalisés par un seul observateur, ou du choix de seuil de sarcopénie. Deuxièmement, les indices de sarcopénie pourraient être de meilleurs facteurs pronostiques que la mesure de sarcopénie sur TDM car ils semblent être le reflet de plusieurs paramètres de sarcopénie : la quantité et la qualité du muscle. Troisièmement, il existe plusieurs facteurs confondants pouvant expliquer une variation de la créatinine indépendamment de la masse musculaire, et donc des faux positifs (créatinine basse donc rapport CC bas sans sarcopénie) et des faux négatifs (créatinine élevée donc rapport CC élevé avec sarcopénie) (113). Par exemple, une expansion volémique, une maladie hépatique avancée, un régime végétarien ou un trouble neuromusculaire de type hémiparésie peuvent entraîner des faux positifs, alors qu'une déplétion volémique ou des médicaments inhibant la sécrétion de créatinine (cimétidine, triméthoprime) peuvent être à l'origine de faux négatifs. Ainsi, le caractère pronostique des indices de sarcopénie pourrait éventuellement être lié aux autres propriétés de la cystatine C. Celle-ci est exprimée dans les cellules et tissus dans de nombreuses tumeurs solides, particulièrement les CBP (102). Plusieurs études cliniques ont montré une association significative entre le taux de cystatine C et le pronostic des patients atteints de cancer (103). Cependant, bien que ces données suggèrent que la cystatine C a un rôle dans le développement du cancer, celui-là n'est pas bien défini. La cystatine C semble avoir un rôle suppresseur de tumeur, mais semble aussi favoriser la progression tumorale (101).

4.4 Conclusion

Cette étude a montré que les indices de sarcopénie, tels que le rapport CC et l'IS selon Lien, bien que corrélés à la masse musculaire sur TDM et la force musculaire, n'étaient pas prédictifs d'effets indésirables immunologiques sévères chez des patients atteints de CBP métastatique traités par anticorps anti-PD-1. En revanche, un rapport CC bas et un IS bas étaient des facteurs pronostiques défavorables indépendants chez ces patients.

Les résultats suggèrent donc que les mesures du rapport CC et de l'IS peuvent être utilisées pour estimer la sarcopénie sur le plan quantitatif et qualitatif et mieux prédire la survie chez des patients atteints de CBP métastatique traités par anticorps anti-PD-1. Ils pourraient aussi nous permettre d'identifier les patients qui bénéficieraient d'interventions contre la sarcopénie, telles que l'activité physique adaptée. De futures études sont nécessaires pour définir des seuils de rapport CC et IS pertinents.

Bibliographie

1. Wiemann B, Starnes CO. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 1994;64(3):529-64.
2. Pettenati C, Ingersoll MA. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nat Rev Urol.* oct 2018;15(10):615-25.
3. Ferrantini M, Capone I, Belardelli F. Interferon- α and cancer: Mechanisms of action and new perspectives of clinical use. *Biochimie.* 1 juin 2007;89(6):884-93.
4. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 22 mars 1996;271(5256):1734-6.
5. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* nov 1992;11(11):3887-95.
6. Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol.* févr 2005;17(2):133-44.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74.
8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 7 janv 2000;100(1):57-70.
9. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2 oct 2000;192(7):1027-34.
10. Brown JA, Dorfman DM, Ma F-R, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol.* 1 févr 2003;170(3):1257-66.
11. Curiel TJ, Wei S, Dong H, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med.* mai 2003;9(5):562-7.
12. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 1 févr 2005;65(3):1089-96.
13. Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 1 avr 2007;13(7):2151-7.
14. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously

- untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
15. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.
 16. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 5 oct 2017;377(14):1345-56.
 17. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1824-35.
 18. 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. *New England Journal of Medicine*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
 19. 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. *New England Journal of Medicine*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
 20. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. févr 2021;22(2):198-211.
 21. 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*. 5 nov 2015;373(19):1803-13.
 22. 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*. 5 avr 2018;378(14):1277-90.
 23. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 4 mars 2021;384(9):829-41.
 24. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, Trněný M, Feldman TA, Lee HJ, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *J Clin Oncol*. 10 août 2019;37(23):1997-2007.
 25. 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*. 10 nov 2016;375(19):1856-67.

26. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mars 2017;18(3):312-22.
27. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2019;20(11):1506-17.
28. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 30 janv 2021;397(10272):375-86.
29. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.
30. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 10 mai 2018;378(19):1789-801.
31. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1823-33.
32. 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.* 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
33. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
34. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 4 mai 2019;393(10183):1819-30.
35. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 21 mars 2019;380(12):1116-27.
36. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 1 juill 2017;35(19):2125-32.
37. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, et al.

- Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 1 déc 2019;37(34):3291-9.
38. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* avr 2021;22(4):512-24.
 39. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 23 nov 2019;394(10212):1915-28.
 40. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 12 janv 2019;393(10167):156-67.
 41. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 16 mars 2017;376(11):1015-26.
 42. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* nov 2017;18(11):1483-92.
 43. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 3 déc 2020;383(23):2207-18.
 44. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):158-68.
 45. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. [Immune-related adverse events after immune checkpoints inhibitors in 2019: An update]. *Rev Med Interne.* janv 2020;41(1):37-45.
 46. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals of Oncology.* avr 2016;27(4):559-74.
 47. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* 1 févr 2017;28(2):368-76.
 48. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and

- Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol*. 1 juill 2018;36(19):1905-12.
49. Danlos F-X, Voisin A-L, Dyevre V, Michot J-M, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer*. mars 2018;91:21-9.
 50. von Itzstein MS, Khan S, Gerber DE. Investigational Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immune-Related Adverse Event Prediction and Diagnosis. *Clin Chem*. 1 juin 2020;66(6):779-93.
 51. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. avr 2001;137(4):231-43.
 52. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*. 1 mai 1997;127(5):990S-991S.
 53. 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*. juill 2010;39(4):412-23.
 54. 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*. mai 2011;12(4):249-56.
 55. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) « cachexia-anorexia in chronic wasting diseases » and « nutrition in geriatrics ». *Clin Nutr*. avr 2010;29(2):154-9.
 56. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 15 févr 2004;159(4):413-21.
 57. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 10 août 2018;73(9):1199-204.
 58. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 18 juill 2015;386(9990):266-73.
 59. Schaap LA, Koster A, Visser M. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. *Epidemiol Rev*. 2013;35:51-65.
 60. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. janv 2019;48(1):16-31.
 61. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 29 juin 2019;393(10191):2636-46.

62. Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr.* mars 2007;85(3):662-77.
63. Simoneau JA, Kelley DE. Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *J Appl Physiol* (1985). juill 1997;83(1):166-71.
64. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* févr 2017;96:10-5.
65. Öztürk ZA, Kul S, Türkbeyler İH, Sayiner ZA, Abiyev A. Is increased neutrophil lymphocyte ratio remarking the inflammation in sarcopenia? *Exp Gerontol.* sept 2018;110:223-9.
66. Narsale AA, Carson JA. Role of interleukin-6 in cachexia: therapeutic implications. *Curr Opin Support Palliat Care.* déc 2014;8(4):321-7.
67. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.* 2016;2:27.
68. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 5 oct 2016;16(1):170.
69. Levine JA, Abboud L, Barry M, Reed JE, Sheedy PF, Jensen MD. Measuring leg muscle and fat mass in humans: comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol* (1985). févr 2000;88(2):452-6.
70. Reiss J, Iglseider B, Kreutzer M, Weilbuchner I, Treschnitzer W, Kässmann H, et al. Case finding for sarcopenia in geriatric inpatients: performance of bioimpedance analysis in comparison to dual X-ray absorptiometry. *BMC Geriatr.* 29 févr 2016;16:52.
71. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* oct 2008;33(5):997-1006.
72. 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* (1985). déc 2004;97(6):2333-8.
73. 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.* déc 2015;10(12):1795-9.
74. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* janv 2013;68(1):39-46.
75. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin M-D. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. *Oncologist.* nov 2016;21(11):1396-409.

76. 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*. 1 juill 2008;9(7):629-35.
77. 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. *JCO*. 25 mars 2013;31(12):1539-47.
78. van der Werf A, Langius J a. E, de van der Schueren M a. E, Nurmohamed SA, van der Pant K a. MI, Blauwhoff-Buskermolen S, et al. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr*. févr 2018;72(2):288-96.
79. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep*. 27 juill 2018;8(1):11369.
80. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol*. 1 déc 2016;85:1-8.
81. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-65.
82. Kashani KB, Frazee EN, Kukrálová L, Sarvottam K, Herasevich V, Young PM, et al. Evaluating Muscle Mass by Using Markers of Kidney Function: Development of the Sarcopenia Index. *Crit Care Med*. janv 2017;45(1):e23-9.
83. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AAK, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. avr 2010;2(4):170-3.
84. Hilmi M, Jouinot A, Burns R, Pigneur F, Mounier R, Gondin J, et al. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? *Pharmacol Ther*. avr 2019;196:135-59.
85. Yang M, Shen Y, Tan L, Li W. Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. juill 2019;156(1):101-11.
86. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. avr 2016;57:58-67.
87. Nishioka N, Uchino J, Hirai S, Katayama Y, Yoshimura A, Okura N, et al. Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. avr 2019;8(4):450.
88. Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, Hirata H, Nishida S, Miyake K, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Scientific Reports*. 21 févr 2019;9(1):2447.

89. 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.* 15 avr 2009;15(8):2920-6.
90. Vrieling A, Kampman E, Knijnenburg NC, Mulders PF, Sedelaar JPM, Baracos VE, et al. Body Composition in Relation to Clinical Outcomes in Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* avr 2018;4(3):420-34.
91. 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. *British Journal of Cancer.* mars 2013;108(5):1034-41.
92. 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.* juin 2013;98(6):2401-8.
93. 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.* 30 mai 2012;7(5):e37563.
94. Daly LE, Power DG, O'Reilly Á, Donnellan P, Cushen SJ, O'Sullivan K, et al. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *British Journal of Cancer.* janv 2017;116(3):310-7.
95. Heidelberger V, Goldwasser F, Kramkimel N, Jouinot A, Huillard O, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenic overweight is associated with early acute limiting toxicity of anti-PD1 checkpoint inhibitors in melanoma patients. *Invest New Drugs.* août 2017;35(4):436-41.
96. Hirsch L, Bellesoeur A, Boudou-Rouquette P, Arrondeau J, Thomas-Schoemann A, Kirchgessner J, et al. The impact of body composition parameters on severe toxicity of nivolumab. *Eur J Cancer.* janv 2020;124:170-7.
97. Bobek LA, Levine MJ. Cystatins--inhibitors of cysteine proteinases. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992;3(4):307-32.
98. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall Å, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochemical Journal.* 1 juin 1990;268(2):287-94.
99. Tavéra C, Prévot D, Girolami JP, Leung-Tack J, Collé A. Tissue and biological fluid distribution of cysteine proteinases inhibitor: rat cystatin C. *Biol Chem Hoppe Seyler.* mai 1990;371 Suppl:187-92.
100. Zi M, Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunology Letters.* avr 2018;196:80-90.
101. Leto G, Crescimanno M, Flandina C. On the role of cystatin C in cancer progression. *Life Sci.* 1

- juin 2018;202:152-60.
102. Werle B, Schanzenbächer U, Lah TT, Ebert E, Jülke B, Ebert W, et al. Cystatins in non-small cell lung cancer: tissue levels, localization and relation to prognosis. *Oncol Rep.* oct 2006;16(4):647-55.
 103. Cox JL. Cystatins and cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 1 janv 2009;14:463-74.
 104. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 5 sept 2013;369(10):932-43.
 105. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* juill 2000;36(1):29-34.
 106. Simonsen O, Grubb A, Thysel H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* avr 1985;45(2):97-101.
 107. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol.* mars 2008;3(2):348-54.
 108. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 20 avr 2011;305(15):1545-52.
 109. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem.* janv 2005;38(1):1-8.
 110. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* mai 2015;24(3):295-300.
 111. Barreto EF, Poyant JO, Coville HH, Dierkhising RA, Kennedy CC, Gajic O, et al. Validation of the sarcopenia index to assess muscle mass in the critically ill: A novel application of kidney function markers. *Clinical Nutrition.* 1 juin 2019;38(3):1362-7.
 112. Ulmann G, Käi J, Durand J-P, Neveux N, Jouinot A, De Bandt J-P, et al. Creatinine-to-cystatin C ratio and bioelectrical impedance analysis for the assessment of low lean body mass in cancer patients: Comparison to L3-computed tomography scan. *Nutrition.* janv 2021;81:110895.
 113. Lien Y-HH. Looking for Sarcopenia Biomarkers. *The American Journal of Medicine.* 1 mai 2017;130(5):502-3.
 114. Yang J, Zhang T, Feng D, Dai X, Lv T, Wang X, et al. A new diagnostic index for sarcopenia and its association with short-term postoperative complications in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Disease.* 2019;21(5):538-47.
 115. Fu X, Tian Z, Wen S, Sun H, Thapa S, Xiong H, et al. A new index based on serum creatinine and

- cystatin C is useful for assessing sarcopenia in patients with advanced cancer. *Nutrition*. 1 févr 2021;82:111032.
116. Kim S, Jung H-W, Kim C-H, Kim K, Chin HJ, Lee H. A New Equation to Estimate Muscle Mass from Creatinine and Cystatin C. *PLOS ONE*. 5 févr 2016;11(2):e0148495.
 117. Suzuki K, Furuse H, Tsuda T, Masaki Y, Okazawa S, Kambara K, et al. Utility of creatinine/cystatin C ratio as a predictive marker for adverse effects of chemotherapy in lung cancer: A retrospective study. *J Int Med Res*. 1 août 2015;43(4):573-82.
 118. Amado CA, García-Unzueta MT, Lavin BA, Guerra AR, Agüero J, Ramos L, et al. The Ratio Serum Creatinine/Serum Cystatin C (a Surrogate Marker of Muscle Mass) as a Predictor of Hospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatients. *RES*. 2019;97(4):302-9.
 119. Wang S, Xie L, Xu J, Hu Y, Wu Y, Lin Z, et al. Predictive value of serum creatinine/cystatin C in neurocritically ill patients. *Brain Behav*. déc 2019;9(12):e01462.
 120. Jung C-Y, Joo YS, Kim HW, Han SH, Yoo T-H, Kang S-W, et al. Creatinine-Cystatin C Ratio and Mortality in Patients Receiving Intensive Care and Continuous Kidney Replacement Therapy: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. avr 2021;77(4):509-516.e1.
 121. Tang T, Zhuo Y, Xie L, Wang H, Yang M. Sarcopenia index based on serum creatinine and cystatin C is associated with 3-year mortality in hospitalized older patients. *Sci Rep*. 27 janv 2020;10(1):1260.
 122. Haanen JB a. G, Carbone 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*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.
 123. Weir JBDB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. août 1949;109(1-2):1-9.
 124. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr*. juill 1984;40(1):168-82.
 125. Boothby WM, Berkson J, Dunn HL. Studies of the energy of metabolism of normal individuals: a standard for basal metabolism, with a nomogram for clinical application. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 30 juin 1936;116(2):468-84.
 126. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine*. 5 juill 2012;367(1):20-9.
 127. Bellesoeur A, Ollier E, Allard M, Hirsch L, Boudou-Rouquette P, Arrondeau J, et al. Is there an Exposure-Response Relationship for Nivolumab in Real-World NSCLC Patients? *Cancers (Basel)*. 13 nov 2019;11(11).
 128. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on

- Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 oct 2018;36(28):2872-8.
129. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*. nov 2018;13(11):1771-5.
 130. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. oct 2019;10(5):956-61.
 131. Vlietstra L, Hendrickx W, Waters DL. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing*. sept 2018;37(3):169-83.
 132. Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer - Des connaissances aux repères pratiques - Ref : ETACTPHYRA17 [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-cancer-Des-connaissances-aux-reperes-pratiques>
 133. Liao C-D, Tsauo J-Y, Wu Y-T, Cheng C-P, Chen H-C, Huang Y-C, et al. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. oct 2017;106(4):1078-91.
 134. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. août 2013;14(8):542-59.
 135. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Harridge SDR, Hart N, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1 avr 2019;109(4):1119-32.
 136. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. avr 2016;17(4):519-31.
 137. Polkey MI, Praestgaard J, Berwick A, Franssen FME, Singh D, Steiner MC, et al. Activin Type II Receptor Blockade for Treatment of Muscle Depletion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2019;199(3):313-20.
 138. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
 139. Trobec K, Kerec Kos M, von Haehling S, Springer J, Anker SD, Lainscak M. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(11):e79603.
 140. Okazaki T, Ebihara S, Mori T, Izumi S, Ebihara T. Association between sarcopenia and pneumonia in older people. *Geriatr Gerontol Int*. janv 2020;20(1):7-13.
 141. Olmez T, Karakose E, Keklikkiran ZZ, Ofluoglu CB, Bas T, Uzun O, et al. Relationship between

- Sarcopenia and Surgical Site Infection in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgical Procedures. *Surg Infect (Larchmt)*. juin 2020;21(5):451-6.
142. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Miralles R, Guillén-Solà A, Vázquez-Ibar O, Escalada F, et al. Does gait speed contribute to sarcopenia case-finding in a postacute rehabilitation setting? *Arch Gerontol Geriatr*. oct 2015;61(2):176-81.
143. Woo J, Leung J, Morley JE. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. *J Am Med Dir Assoc*. mars 2015;16(3):247-52.

Table des figures

CONTEXTE

Figure 1 : Capacités distinctives du cancer (2000)	14
Figure 2 : Capacités distinctives du cancer (2011)	14
Figure 3 : Les points de contrôle immunitaire et thérapies associées	15
Figure 4 : Spectre des toxicités des inhibiteurs de point de contrôle	18
Figure 5 : Les causes multifactorielles de la sarcopénie (61)	23
Figure 6 : Dynamomètre.....	23
Figure 7 : Régulation immunitaire par la cystatine C	30

ARTICLE

Figure 1 : Corrélation entre le rapport CC, l'IS, et le SMA et la HGS.....	43
Figure 2 : Effet du rapport CC (A, B) et l'indice de sarcopénie (C, D) sur la survie globale et la survie sans progression.....	47

Table des tableaux

CONTEXTE

Tableau 1 : Anticorps anti-PD-1 utilisés dans le CBNPC avancé (avril 2021).....	16
Tableau 2 : Incidence des effets indésirables liés au traitement avec le Nivolumab et le Pembrolizumab en monothérapie.....	19
Tableau 3 : Catégories de sarcopénie selon la cause selon l'EWGSOP	21
Tableau 4 : Définition de la sarcopénie selon l'EWGSOP2	22
Tableau 5 : Seuils de sarcopénie définis selon l'EWGSOP2.....	25
Tableau 6 : Seuils de sarcopénie par mesure de la SMI en tomodensitométrie en L3	26
Tableau 7 : Mécanismes proposés sur le rôle de la cystatine dans la progression tumorale	31

ARTICLE

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.....	40
Tableau 2 : Paramètres nutritionnels et de sarcopénie.....	42
Tableau 3 : irAEs survenant chez plus de deux patients	44
Tableau 4 : Analyse univariée des facteurs influençant les irAEs sévères (grade ≥ 3).....	45
Tableau 5 : Analyse univariée des facteurs influençant la SG et la SSP.....	48
Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs influençant la SG.....	49
Tableau 7 : Analyse multivariée des facteurs influençant la SSP.....	49

Impact des indices de sarcopénie sur la toxicité immunologique sévère et la survie chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire métastatique traités par anticorps anti-PD-1

Objectifs : La sarcopénie est un facteur prédictif connu de toxicité aux traitements anti-tumoraux. Le rapport créatinine sur cystatine (CC) et l'indice de sarcopénie (IS) sont influencés par la masse musculaire. L'objectif de cette thèse est d'étudier l'impact du rapport CC et de l'IS sur la survenue d'effets indésirables immunologiques (irAEs) sévères chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire (CBP) métastatique traités par anticorps anti-PD-1, et secondairement leur impact sur la survie.

Méthodes : Cette étude observationnelle rétrospective a inclus des patients atteints de CBP métastatique traités par anticorps anti-PD-1 entre juin 2015 et novembre 2020, à l'hôpital Cochin (Paris, France). Nous avons évalué la sarcopénie en mesurant la surface musculaire (SMA) par tomодensitométrie et la force de préhension (HGS) par dynamométrie.

Résultats : Au total, 202 dossiers de patient ont été analysés. Le rapport CC et l'IS étaient significativement corrélés au SMA et à l'HGS : $r_{CC/SMA} = 0.375$, $r_{IS/SMA} = 0.413$, $r_{CC/HGS} = 0.343$, $r_{IS/HGS} = 0.379$. Dans l'analyse univariée des irAEs sévères, seuls une maladie auto-immune préexistante (OR 3.38, $p = 0.013$) et l'âge (OR 1.05, $p = 0.041$) étaient associés à un risque augmenté d'irAEs sévères. Dans l'analyse multivariée de la survie globale, un rapport CC bas (HR 1.72, $p = 0.036$) et un IS bas (HR 1.77, $p = 0.032$) ont été identifiés comme des facteurs pronostiques défavorables indépendants.

Conclusions : Bien que le rapport CC et l'IS ne soient pas prédictifs de toxicité immunologique sévère, il s'agit de facteurs pronostiques indépendants chez les patients atteints de CBP métastatique traités par anticorps anti-PD-1.

Mots clés : cystatine C, sarcopénie, immune checkpoint inhibitors/toxicité, tumeurs du poumon

Impact of sarcopenia indexes on severe immune toxicity and survival in metastatic lung cancer patients treated with PD-1 inhibitors

Background & aims: Sarcopenia has long been associated with higher toxicity induced by anticancer treatments. Creatinine-to-cystatin (CC) ratio and sarcopenia index (SI) are influenced by skeletal muscle mass. The aim of this thesis is to assess primarily whether CC ratio and SI could predict severe immune-related adverse effects (irAEs) in metastatic lung cancer (LC) patients treated with PD-1 inhibitors, and secondarily their impact on survival.

Methods: This retrospective observational study enrolled stage IV LC patients, who received PD-1 inhibitors between June 2015 and November 2020 in Cochin Hospital (Paris, France). We assessed sarcopenia measuring skeletal muscle area (SMA) by computed tomography and handgrip strength (HGS) by dynamometry.

Results: In total, 202 patient records were analyzed. CC ratio and SI were significantly correlated with SMA and HGS: $r_{CC/SMA} = 0.375$, $r_{IS/SMA} = 0.413$, $r_{CC/HGS} = 0.343$, $r_{IS/HGS} = 0.379$. In univariate analysis of severe irAEs, only preexisting auto-immune disease (OR 3.38, $p = 0.013$) and age (OR 1.05, $p = 0.041$) were associated with a higher risk of severe irAEs. In multivariate analysis of overall survival, a low CC ratio (HR 1.72, $p = 0.036$) and a low SI (HR 1.77, $p = 0.032$) were identified as independent predictors of poor prognosis.

Conclusions: Although CC ratio and SI are not significant predictors of severe irAEs, they are independent predictors of poor prognosis in metastatic LC patients treated with PD-1 inhibitors.

Keywords: cystatin C, sarcopenia, immune checkpoint inhibitors/toxicity, lung neoplasms

Université de Paris
UFR de Médecine de Paris Centre
15 rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06