



HAL
open science

Composition corporelle et métabolisme énergétique au cours du cancer

Guillaume Ulmann

► **To cite this version:**

Guillaume Ulmann. Composition corporelle et métabolisme énergétique au cours du cancer. Biochimie, Biologie Moléculaire. Université Paris Cité, 2019. Français. NNT : 2019UNIP5142 . tel-03685727

HAL Id: tel-03685727

<https://theses.hal.science/tel-03685727>

Submitted on 2 Jun 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.



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris

Université de Paris

École doctorale Médicament, Toxicologie, Chimie, Imagerie (ED MTCI 563)

Laboratoire de Biologie de la Nutrition, EA 4466 PRETRAM

Composition corporelle et métabolisme énergétique au cours du cancer

Par Guillaume Ulmann

Thèse de doctorat de Biochimie

Dirigée par le **Pr Jean-Pascal De Bandt**, PU-PH, APHP CUP

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 2019

Devant un jury composé de :

Pr Luc Cynober, PU-PH, APHP CUP : Président

Pr Laurence Genton, Professeur, Hôpitaux Universitaires de Genève :
Rapporteur

Pr Xavier Hébuterne, PU-PH, CHU Nice-Université Côte d'Azur : Rapporteur

Pr François Goldwasser, PU-PH, APHP CUP : Examinateur

Dr Sami Antoun, Gustave Roussy : Examinateur



Except where otherwise noted, this is work licensed under
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

1. Altérations de la composition corporelle et de la dépense énergétique de repos au cours du cancer.....	11
1.1. Introduction.....	11
1.1.1. Définition du cancer.....	11
1.1.2. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse.....	11
1.1.3. Définition de la dénutrition.....	13
1.1.4. Prévalence de la dénutrition au cours du cancer.....	14
1.1.5. Cachexie cancéreuse : définition et diagnostic.....	15
1.2. La composition corporelle.....	16
1.2.1. Définition et compartiments.....	16
1.2.2. Méthodes d'étude de la composition corporelle et leur apport au domaine de la cancérologie	18
1.2.3. La sarcopénie : un point de terminologie.....	35
1.3. Les altérations du métabolisme énergétique au cours du cancer et leurs conséquences	37
1.3.1. Les méthodes d'étude de la DER.....	38
1.3.2. Les déterminants et modalités d'expression de la DER.....	39
1.3.3. Les variations de la DER au cours du cancer.....	44
1.4. Cachexie cancéreuse et altération de la DER.....	55
1.4.1. L'inflammation au cours du cancer.....	56
1.4.2. Altérations métaboliques au sein de la tumeur.....	57
1.4.3. Insulinorésistance et cachexie cancéreuse.....	58
1.4.4. Protéolyse musculaire.....	59
1.4.5. L'utilisation accrue des substrats énergétiques au cours du cancer.....	60
1.4.6. Vieillesse et cachexie.....	61
2. Hypothèse et objectif de travail.....	63
3. Travaux de recherche.....	64
3.1. Article 1 : L'hypermétabolisme est un facteur pronostic indépendant de survie chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules métastatique.....	64
3.2. Article 2 : Déterminants des altérations de la DER chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules.....	73
3.3. Article 3 : De nouvelles méthodes d'évaluation de la composition corporelle dans le cancer. 103	
4. Discussion générale.....	129
4.1. Paramètres pouvant influencer l'interprétation de la DER mesurée par calorimétrie indirecte chez les patients atteints de cancer.....	129
4.1.1. Augmentation des flux glycolytiques.....	129
4.1.2. Augmentation de la contribution des protéines à la DER.....	130
4.1.3. Les cycles futiles.....	130
4.1.4. Incertitudes concernant la VCO_2 : CO_2 trapping et RQ arbitraire.....	130
4.2. Adaptation de l'apport énergétique à la dépense énergétique de repos.....	131
4.3. Les limites liées à la normalisation de la DER.....	132
4.3.1. Classification de Boothby.....	132
4.3.2. Valeurs usuelles et normalisation par rapport à la composition corporelle.....	134
4.4. Les méthodes d'évaluation de la composition corporelle.....	135

5. Conclusion.....	136
6. Annexe I : l'évaluation nutritionnelle au cours du cancer.....	138
6.1. Évaluation et prévalence du risque de dénutrition	138
6.2. Diagnostic et prévalence de la dénutrition.....	140
6.3. Les conséquences de la dénutrition au cours du cancer	141
6.3.1. Sur la qualité de vie.....	141
6.3.2. Sur la tolérance des traitements.....	142
6.3.3. Sur l'efficacité des traitements et la survie.....	143
7. Annexe II.....	145
7.1. Le MUST	145
7.2. Le NRS 2002	146
7.3. Le MST	147
7.4. Le nutriscore.....	148
7.5. Le MNA	149
7.6. Le PG-SGA	150

Table des figures

Figure 1 : Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse	12
Figure 2 : La cachexie cancéreuse.....	16
Figure 3 : Le modèle de composition corporelle à 5 niveaux	18
Figure 4 : Image scannographique obtenue au niveau de la troisième vertèbre lombaire	20
Figure 5 : Diagramme d'impédance	29
Figure 6 : Exemple de diagramme de BIVA.....	33
Figure 7 : Mécanismes impliqués dans la cachexie cancéreuse	56

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs seuils pour identifier l'insuffisance de masse musculaire	26
Tableau 2 : Valeurs seuils de l'EWGSOP pour la masse musculaire appendiculaire	37
Tableau 3 : Définition de l'hypo, normo ou hypermétabolisme en fonction du rapport de la DERm à la DERc	44

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier le professeur Jean Pascal De Bandt pour son encadrement tout au long de cette thèse. Au-delà du temps investi dans la relecture et la gestion administrative, je sais que les choses n'ont pas été simples. Les discussions que nous avons eues concernant la pertinence des différents paramètres et la limite de leurs utilisations m'ont vraiment donné une perspective précieuse sur ce travail.

Je remercie ensuite le professeur Luc Cynober qui au-delà d'avoir accepté d'être président du jury m'a toujours fait confiance malgré mon parcours atypique. Je sais que si j'en suis ici aujourd'hui c'est grâce à vous et vous en suis grandement reconnaissant.

Je remercie également les professeurs Genton et Hébuterne de l'honneur qu'ils me font d'accepter d'être rapporteurs de cette thèse et au docteur Sami Antoun d'avoir accepté d'en être examinateur. Je suis persuadé d'avoir beaucoup de choses à apprendre de vous et il me tarde de pouvoir échanger avec vous autour des thématiques abordées dans cette thèse.

Je remercie le professeur Goldwasser qui a également accepté de faire partie du jury. C'est à votre bienveillance que je dois d'avoir été aussi bien intégré au service de cancérologie. Vos remarques et les discussions que nous avons eues lors des différentes réunions m'ont réellement permis d'appréhender ce que le médecin attend de la science. Grâce à vous, dans ce travail et dans ma tête cohabitent (parfois difficilement) la vision pragmatique du médecin et fondamentaliste du biologiste.

Au Dr Nathalie Neveux : Merci infiniment de ton soutien tout au long de de ce travail. Je sais que le poids à porter a parfois été lourd. Je pourrais faire une longue liste de toutes les choses que tu m'as apporté depuis que nous travaillons ensemble. Pour faire simple, je crois que tout ce que sais faire à une paillasse, je le tiens de toi. Merci.

Dr Antonin Ginguay : Ton soutien et tes conseils pendant l'écriture de cette thèse m'ont été très précieux. Je pense réellement que nous faisons une bonne équipe et j'espère que nous pourrons continuer à porter ces projets le plus longtemps possible.

Je tiens à remercier aussi le Dr Marie-Céline Blanc pour les longues discussions que nous avons eues et pour les conseils techniques et pratiques que tu as pu me donner.

Dr Caroline Bouhala : Merci Caroline pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

Dr Samir Nakib : Merci Samir pour tout le temps que tu as consacré à tous mes projets qui ont plus ou moins aboutit depuis que nous nous connaissons. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère qu'un jour, j'en saurais suffisamment pour que tu arrêtes de t'inquiéter quand j'utilise « tes » machines. Dans le labo, certains m'appellent le petit Samir. Il y a encore du boulot...

Je remercie évidemment tous mes collègues du service de biochimie et du laboratoire de biologie de la nutrition. Vous m'avez tous aidé, soutenu, prodigués quelques conseils, réalisés certains dosages etc... C'est un plaisir de travailler avec vous tous et j'espère pouvoir continuer le plus longtemps possible

Je remercie l'ensemble du service de cancérologie qui m'a extrêmement bien accueilli. L'équipe médicale avec qui a toujours été d'une grande aide dans la mise en place des projets et ses conseils ont été précieux. Je remercie en particulier Anne Jouinot et Camille Tlmesani à qui je dois énormément. Je pense également à Jean Philippe Durand avec qui les échanges sont toujours enrichissants.

Je remercie également le personnel infirmier du service de cancérologie : Florence Astorg, Catherine Dumortier, Béatrice Musengheshi et Lucie Prin pour leur aide et leur bonne humeur. Je vous dois aussi beaucoup. Je remercie aussi Carole Brunet dont l'aide et la gentillesse me sont également précieuses

Je remercie tout l'équipe de diététique du service de cancérologie. Je pense en particulier à Camille Le Bris, c'est un plaisir de travailler avec toi.

Je remercie aussi Bertrand Lefrère et Joanna Kai qui ont participé au recueil des données utilisées pour ce travail. Ils sont également les premiers étudiants que j'ai pu encadrer et je pense que je ne pouvais pas espérer meilleures premières expériences d'encadrement.

Je tiens également à remercier Muriel Laromiguière qui fut ma directrice de thèse d'exercice il y a quelques années et qui m'a donné le goût pour l'écriture et la recherche.

Je terminerais évidemment en remerciant ma famille : mes parents et ma sœur qui m'ont toujours soutenu. Mes beaux-parents, notamment pour les horaires de garde que nous leur imposons et dont j'ai un peu honte.

Et bien sûr à ma femme, merci de ta patience et de ta compréhension pendant ces 4 années. Je suis désolé pour le stress, l'irritabilité parfois les horaires à rallonge, les soirées passées dans le bureau et les vacances que nous n'avons pas prises ensemble. Il paraît que la thèse est autant une épreuve pour le conjoint. Je pense que tu peux en attester.

Enfin, pour mes deux princesses, vous êtes mes rayons de soleils. Je vous aime de tout mon cœur et j'espère que quand vous serez suffisamment grande pour lire cela, vous serez fières de moi et que cela vous donnera un peu l'envie de faire de la science.

Liste des abréviations :

ALM : Appendicular Lean Mass (Masse maigre appendiculaire)

AM : Atténuation du tissu musculaire

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ASM : Appendicular Skeletal Mass (Masse musculaire appendiculaire)

ASPEN : American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

ATG : Autophagy related

ATP : Adénosine Tri-phosphate

AUC : Area Under the Curve (Aire sous la courbe)

BAPEN : British association for parenteral and enteral nutrition

BCM : Body cell mass (masse cellulaire active)

BIA : Bioelectrical Impedance Analysis (Impédancemétrie Bioélectrique)

BIS : Bioelectrical Impedance Spectroscopy

BIVA : Bioelectrical Impedance Vector analysis

BMI : Body Mass Index (voir IMC)

CBPNPC : Cancer Broncho-Pulmonaire non à petite cellule

CI : Intervalle de confiance

CIM-10 : Classification Internationale des maladies, dixième édition

CRC : Cancer colorectal

CRP : C-Reactive Protein

DE : Dépense énergétique

DEJ : Dépense énergétique journalière

DER : Dépense énergétique de repos

DERc : Dépense énergétique de repos calculée

DERm : Dépense énergétique de repos mesurée

DXA : Dual X-ray Absorptiometry (Absorptiométrie biphotonique aux rayons X)

ECF : Extracellular Fluids (voir EEC)

ECS : Extracellular Solids

EEC : Eau extracellulaire

EORTC-QLQ: European organisation for research and treatment of cancer-quality of life questionnaire

ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in older People

FOLFIRI : 5-Fluorouracile, Irinotécan, Acide folinique

FOLFOX : 5-Fluorouracile, Oxaliplatine, Acide folinique

FOXO : Forkhead box O

FNIH : Foundation for the National Institute of Health

GNRI : Geriatric nutritional risk index

GLIM : Global Leadership Initiative on Malnutrition

GLOBOCAN : Global Cancer Observatory

HAS : Haute Autorité de Santé

HIF : Hypoxia inducible factor

HU : Unités Hounsfield

IARC : International Agency for Research on Cancer

IL : Interleukine

IMAT : Intramuscular adipose tissue (tissu adipeux intramusculaire)

IMC : Indice de masse corporelle

IMS : Indice de masse squelettique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRS : insulin receptor substrate

IWGS : International Working Group on Sarcopenia

JNK : Jun N-terminal kinase

L3 : troisième vertèbre lombaire

LDH : lactate deshydrogénase

LMF : Lipid Mobilizing factor

MAMA : Mid-Arm Muscle Area (Aire musculaire brachiale)

MAMC : Mid-Arm Muscle Circumference (Circonférence Musculaire brachiale)

MG : Masse Grasse

MM : Masse Maigre

MNA : Mini nutritional assessment

MST : Malnutrition screening tool

mTOR : mammalian target of rapamycin

MUAC : Mid-Upper Arm Circumference (Circonférence brachiale)

MUST : Malnutrition universal screening tool

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide

NF κ B : Nuclear factor kappa B

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

NRI : Nutritional risk index

NRS 2002 : Nutritional risk screening 2002

NS : non significatif

O-PNI : Onodera prognostic nutritional index

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

p : p-value

PGE : Prostaglandine E

PGES : Prostaglandine E synthase

PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase

PIF : Proteolysis inducing factor

PINI : Prognostic and inflammatory nutritional index

PG-SGA : Patient Generated-Subjective Global Assessment

PS : Performance Status

PTHrp : Parathyroid hormone-related protein

ROC : Receiver operating characteristic

SFNCM (anciennement SFNEP) : Société francophone de nutrition clinique et métabolisme

SM : Surface musculaire

SMA : Skeletal Muscle Area (voir SM)

SMI : Skeletal Muscle Index (voir IMS)

TNF : Tumor Necrosis Factor

TSF : Tricipital Skinfold (Pli cutané tricipital)

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

UCP : uncoupling protein (protéine découplante)

UPS : Système ubiquitine protéasome

Xc : Réactance

1. Altérations de la composition corporelle et de la dépense énergétique de repos au cours du cancer

1.1. Introduction

1.1.1. Définition du cancer

L'OMS définit le mot cancer comme « un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une des caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases ».

Le projet *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) piloté par l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) estimait en 2018 à un peu plus de 18 millions le nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde pour environ 9,5 millions de décès [1].

En ce qui concerne la France, le dernier rapport technique de Santé Publique France projetait pour 2017, sur la base des données collectées entre 1975 et 2013, un peu moins de 400 000 nouveaux cas de cancers pour environ 150 000 décès. Chez l'homme, les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate, du poumon et le cancer colorectal qui représentent à eux trois un peu moins de 60 % des nouveaux cas annuels. Le cancer du sein est le cancer dont l'incidence est la plus forte chez la femme et il représente à lui seul 38 % des nouveaux cas de cancer annuels. Viennent ensuite le cancer colorectal (13 %) et le cancer du poumon (10 %). En ce qui concerne la mortalité, le cancer du poumon suivis du cancer colorectal et de la prostate sont les 3 cancers entraînant le plus de décès chez l'homme. Chez la femme, le cancer entraînant le plus de décès reste le cancer du sein suivi du cancer du poumon et du cancer colorectal [2].

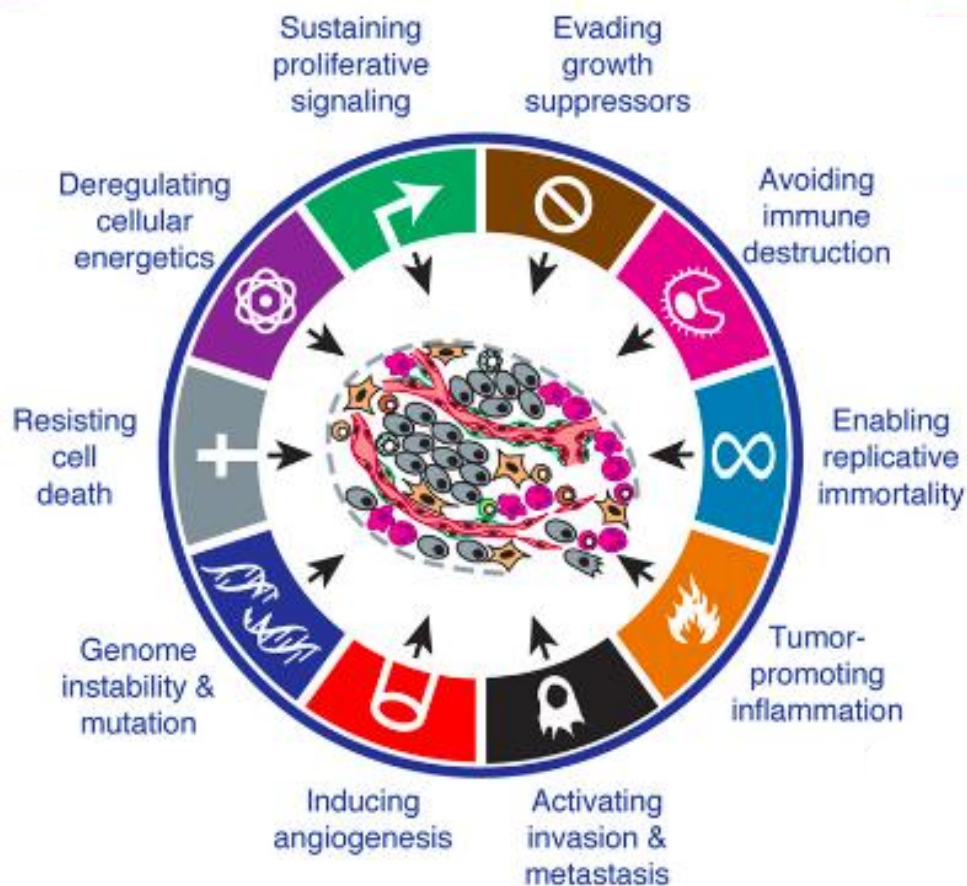
1.1.2. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse

Dans une revue parue dans *Cell* en 2000 [3] puis actualisée en 2011 [4], Hanahan et Weinberg dénombrent 10 caractéristiques d'une cellule tumorale nécessaires au développement d'un cancer (figure 1) :

- Une autonomie vis-à-vis des signaux de prolifération,

- Une résistance aux signaux stoppant la prolifération,
- Une résistance à l'apoptose,
- Un potentiel répliatif infini,
- L'induction de l'angiogenèse,
- Une capacité d'invasion et de métastase,
- Une instabilité génomique,
- Une tolérance immunitaire,
- Une action pro-inflammatoire,
- Une dérégulation du métabolisme énergétique.

Figure 1 : Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse



Les 10 altérations présentes dans une cellule cancéreuse selon Hanahan et Weinberg [4]

Certaines de ces caractéristiques sont le socle du développement d'une complication fréquente du cancer : la dénutrition.

1.1.3. Définition de la dénutrition

Selon la HAS, la dénutrition « résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires, notamment musculaires, qui ont des conséquences fonctionnelles délétères ».

En fait, les définitions de la dénutrition ont évolué pour inclure les notions étiologiques derrière le déséquilibre entre apports et besoins. Par exemple en 2017, l'*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) [5] définissait la dénutrition comme “un état résultant d'un manque d'apport ou d'un défaut d'absorption de nutriments qui conduit à une altération de la composition corporelle (diminution de la masse non-grasse) et de la masse cellulaire active entraînant une altération des capacités physiques et cognitives et compromettant l'issue des pathologies intercurrentes”. Elle distingue de plus dénutrition aigüe (contexte de la réanimation) ou chronique liée à une maladie avec syndrome inflammatoire, dénutrition liée à une maladie sans syndrome inflammatoire (par exemple : anorexie mentale) et dénutrition non liée à la maladie (famine). De manière assez similaire, l'*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) définissait en 2018 [6] la dénutrition comme étant une situation nutritionnelle aigüe, subaigüe ou chronique au cours duquel différents niveaux de sur- ou de sous-alimentation associés ou non à un syndrome inflammatoire conduisent à des modifications de la composition corporelle et à une diminution des fonctions. Elle distingue la dénutrition par carence d'apport (incluant l'anorexie mentale), la dénutrition chronique associée à la maladie avec un syndrome inflammatoire léger à modéré et la dénutrition aigüe liée à une pathologie au cours de laquelle le syndrome inflammatoire est massif (contexte de la réanimation). Une conférence de consensus de la Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) concernant le diagnostic de la dénutrition a rendu ses conclusions fin 2018 [7] et fonde le diagnostic de malnutrition sur la présence d'au moins un des trois critères phénotypiques (perte de poids involontaire, faible indice de masse corporelle, masse musculaire réduite) et un critère étiologique (apport alimentaire réduit ou malabsorption, inflammation ou stress lié à la maladie). Nous attendons avant la fin de l'année 2019 les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé à ce sujet.

1.1.4. Prévalence de la dénutrition au cours du cancer

En fonction de la sévérité de la maladie et des outils de dépistage utilisés, entre 30 et 65 % des patients atteints de cancer sont considérés comme à risque de dénutrition [8–10]. Les outils de dépistage les plus utilisés et leur validation chez les patients atteints d'un cancer sont présentés en annexes I et II.

L'étude NutriCancer [11] a évalué le statut nutritionnel de 1903 patients selon les critères de diagnostic retenus par l'ANAES et la HAS dans 154 services de 24 villes françaises. Les patients inclus dans cette étude pouvaient avoir tout type de cancer. Globalement, 39 % des malades étaient dénutris au moment de l'étude sans distinction de prévalence entre les hommes et les femmes (38 et 40 % respectivement). Chez les patients hospitalisés, la prévalence de la dénutrition était plus forte (44 %) que chez ceux dont la prise en charge était ambulatoire (28 %). En fonction de la localisation primitive de la tumeur, la prévalence de la dénutrition variait de 14 % pour le cancer de la prostate, à 45 % pour le cancer du poumon et jusqu'à 67 % pour le cancer du pancréas. Une autre étude réalisée au sein des centres de lutte contre le cancer avec une méthodologie similaire retrouvait une prévalence d'un peu plus de 30 % dans tout type et tout stade de cancer [12]. Dans une autre étude réalisée en Espagne incluant 295 patients admis pour une prise en charge ambulatoire pour tout type de cancer, 21 % étaient considérés comme étant à risque de dénutrition sur la base du Nutriscore (voir annexe II) et parmi ceux-là, le Patient Generated-Subjective Global Assessment (PG-SGA, voir annexe II) confirmait le diagnostic dans 88 % des cas [13]. Enfin, une étude Brésilienne utilisant également le PG-SGA comme outil diagnostique et incluant 4783 patients dans 45 hôpitaux fait état d'une prévalence de la dénutrition de 57,1 % parmi les patients atteints de cancer [14].

Les facteurs de risques contribuant au développement de la dénutrition chez le patient atteint de cancer sont nombreux. Ils peuvent être liés à la maladie elle-même (obstacle sur les voies digestives, altération des capacités de digestion et d'absorption, douleur), au patient (dépression, précarité et toute pathologie préexistante) ou aux traitements (mucites, nausées et vomissements).

1.1.5. Cachexie cancéreuse : définition et diagnostic

Les premières publications dans Pubmed faisant référence aux termes de cachexie cancéreuse datent des années 1950, mais il a fallu attendre 2006 pour que paraissent les premières études tentant d'en préciser les critères diagnostiques [15–17], et même 2011 pour l'établissement d'un consensus international sur la définition du syndrome et son diagnostic [18].

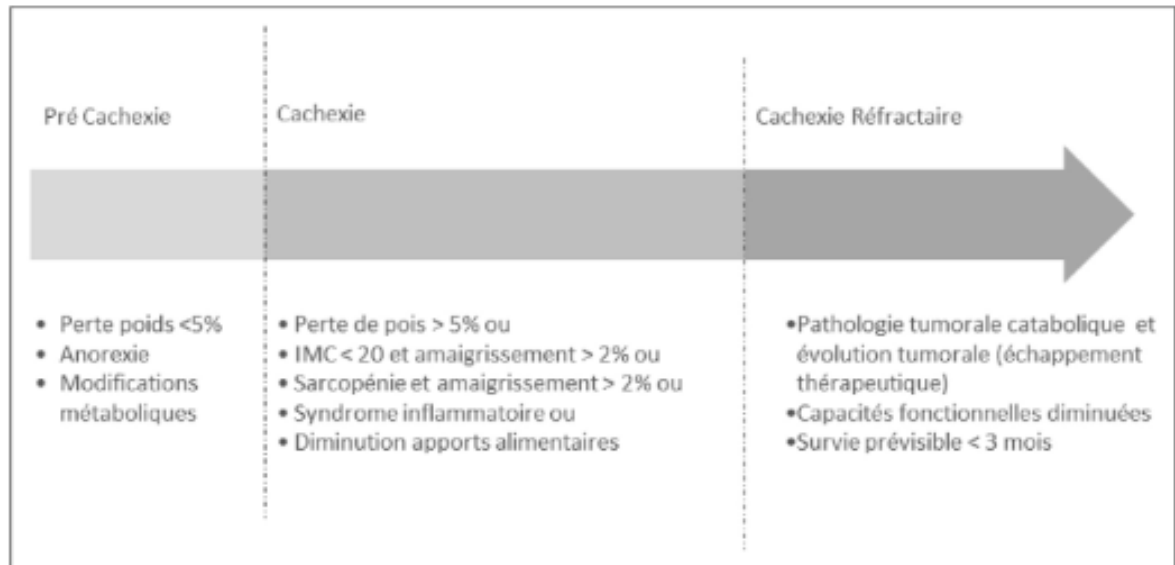
Selon le consensus de 2011, “la cachexie cancéreuse est définie comme un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte continue et progressive de masse maigre (MM) [avec ou sans perte de masse grasse (MG)] qui ne peut être complètement corrigée à l'aide d'un support nutritionnel conventionnel et conduisant à une perte de capacité physique progressive. Sa physiopathologie est caractérisée par une balance protéino-énergétique négative résultant de la combinaison d'un apport diminué et d'un métabolisme anormal”.

Il reconnaît l'existence d'un continuum de trois phases qui sont la précachexie, la cachexie et la cachexie réfractaire. La phase de cachexie se caractérise par :

- Une perte de poids involontaire de plus de 5 % en six mois ou
- Une perte de poids involontaire de plus de 2 % et un indice de masse corporelle (IMC) < 20 ou
- Une perte de poids involontaire de plus de 2 % et une sarcopénie [définie uniquement par une MM insuffisante évaluée par anthropométrie, absorptiométrie biphotonique (DXA), tomographie aux rayons X (scanner) en L3 ou impédancemétrie (BIA)].

Les critères de diagnostic de la précachexie et de la cachexie réfractaire sont plus flous. La précachexie se caractérise par des altérations métaboliques (intolérance au glucose...) ou une diminution de l'appétit pouvant précéder une perte de poids de moins de 5 %. La cachexie réfractaire se caractérise par une maladie avancée, non contrôlée et catabolique. Elle est associée à un indice de performance (*Performance Status*) altéré (stade 3 ou 4) et une survie estimée à moins de trois mois (figure 2).

Figure 2 : La cachexie cancéreuse



La cachexie cancéreuse envisagée comme un continuum allant de l'état de pré-cachexie jusqu'à l'état de cachexie réfractaire avec les critères de diagnostic pour chacun des stades [19]

Ainsi, deux phénomènes majeurs interviennent lors de la cachexie cancéreuse : des altérations de la composition corporelle, avec en particulier une diminution de la masse musculaire, et une altération du métabolisme énergétique.

1.2. La composition corporelle

Dans cette partie nous verrons ce qu'est la composition corporelle et nous définirons les principaux compartiments explorés. Nous décrirons ensuite quelques-unes des méthodes les plus couramment employées pour son étude et leur apport dans le contexte de la cancérologie. Enfin, nous présenterons le concept de sarcopénie.

1.2.1. Définition et compartiments

Au sens strict, la composition corporelle peut s'envisager à plusieurs niveaux. Les travaux de Brozek dans les années 1960 ont été les premiers à théoriser la science de la composition corporelle [20]. Mais l'émergence des nouvelles techniques d'évaluation de la composition corporelle ont rendu nécessaire la hiérarchisation des différents compartiments mesurés. Heymsfield et al. ont donc proposé dans les années 1990 que les compartiments

mesurés pouvaient appartenir à cinq niveaux différents que nous allons présenter par complexité croissante [21] (figure 3).

Le premier des cinq niveaux est le niveau atomique. Il s'agit de quantifier les masses respectives d'oxygène, de carbone, d'azote, d'hydrogène, de calcium, de phosphore de sodium, de potassium, de chlore, de soufre et de magnésium.

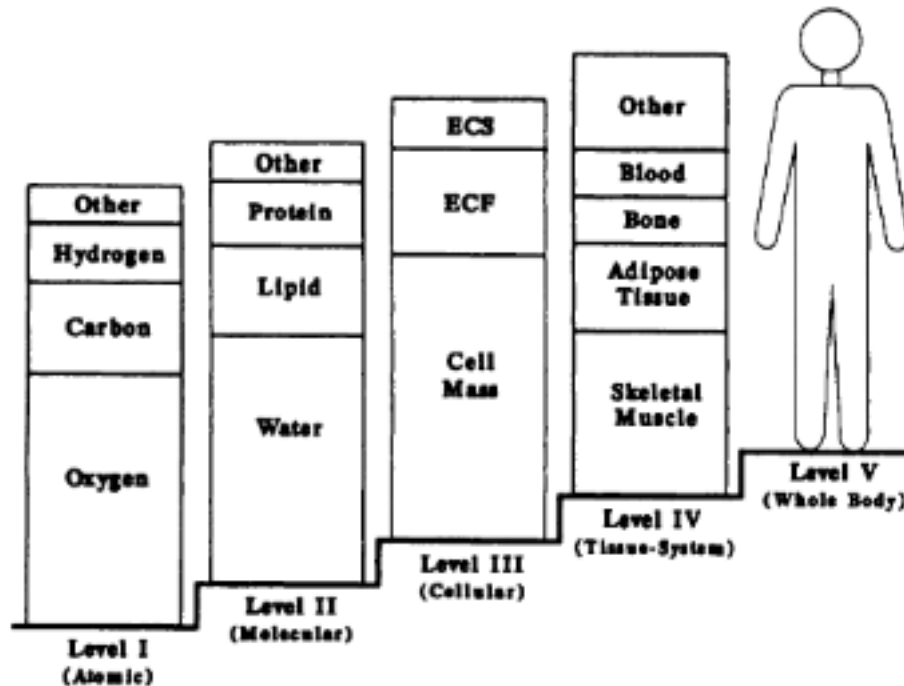
Le niveau suivant est le niveau moléculaire. Heymsfield et al. proposent de distinguer à ce niveau l'eau, les lipides, les protéines, les minéraux et le glycogène. C'est à ce niveau que sont définies les notions de MG (c'est à dire les lipides non essentiels) et de MM qu'Heymsfield et al. considèrent comme synonyme de masse non grasse et correspond au poids corporel total retranché des lipides non essentiels. Restent donc, dans cette MM, les lipides essentiels (membranes cellulaires), l'eau, les protéines, le glycogène et les minéraux. C'est le niveau auquel nous nous intéresserons le plus dans cette partie.

Le niveau cellulaire se compose de trois éléments : les cellules elles-mêmes, les liquides extracellulaires et les éléments solides extracellulaires. Les liquides extracellulaires sont principalement représentés par le plasma dans le compartiment vasculaire et par le liquide interstitiel dans le compartiment extravasculaire. Les solides extracellulaires sont formés par les fibres organiques de la matrice extracellulaire (collagène, élastine...) et le contenu minéral de l'os. Les cellules sont également classiquement subdivisées en contenu lipidique des adipocytes et masse cellulaire active.

Le quatrième niveau est le niveau tissulaire, des organes et des systèmes. Il permet de définir le tissu adipeux et ses différentes formes (blanc ou brun, sous-cutané ou viscéral), le tissu musculaire (lisse, strié ou cardiaque) et l'os. Les organes combinent plusieurs types de tissus pour former une unité fonctionnelle (le rein ou le pancréas) et les systèmes sont des associations d'organes qui assurent ensemble une fonction commune (exemple : système digestif, système nerveux...)

Enfin, le dernier niveau est le niveau corps entier. C'est à ce niveau que sont mesurés le poids et la taille du patient ainsi que les méthodes anthropométriques d'évaluation de la MM et de la MG fondées sur la mesure des circonférences et des plis.

Figure 3 : Le modèle de composition corporelle à 5 niveaux



Les cinq niveaux d'étude de la composition corporelle : atomique, moléculaire, cellulaire, tissulaire et corps entier ainsi que les compartiments les composant. ECF = extracellular fluids, ECS = extracellular solids. Adapté de Wang et al [21]

Nous verrons que les différentes méthodes d'étude de la composition corporelle explorent différents compartiments qui ne se situent pas nécessairement aux mêmes niveaux.

1.2.2. Méthodes d'étude de la composition corporelle et leur apport au domaine de la cancérologie

De nombreuses méthodes existent pour évaluer la composition corporelle. Nous développerons ici celles utilisées fréquemment dans le cadre hospitalier pour l'évaluation de la MM. Les techniques de dilution, de comptage, de pléthysmographie et l'activation neutronique ne seront donc pas abordées.

1.2.2.1. Les méthodes d'imagerie

Les méthodes d'imagerie constituent aujourd'hui les méthodes de référence pour l'étude de la composition corporelle. Les méthodes les plus utilisées sont le scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la DXA qui présentent chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Parmi ces méthodes, le scanner est celle qui s'est le plus développée

dans le cadre oncologique du fait de la grande disponibilité des images, notamment pour les études rétrospectives.

1.2.2.1.1. Le scanner

La technique du scanner consiste en l'émission d'un faisceau rotatif de rayon X autour du patient. L'atténuation du faisceau (exprimée en unités Hounsfield – HU) est mesurée par une série de capteurs tournant de façon synchrone avec la source de rayon X. A partir des données acquises, un algorithme reconstruit une coupe en deux dimensions où chaque nuance de gris correspond à un niveau d'atténuation du faisceau caractéristique du tissu traversé. L'atténuation caractéristique du tissu adipeux est classiquement comprise entre –190 et - 30 HU, celle du tissu musculaire entre –29 et +150 HU et celle du tissu osseux entre +152 et +1000 HU.

L'utilisation de cette méthode pour l'évaluation de la composition corporelle remonte à la fin des années 1970. Ross et son équipe ont montré, par comparaison à la dissection de cadavres, la validité du scanner (et de l'IRM) pour mesurer la surface musculaire et adipeuse ainsi que le volume de ces compartiments [22]. A partir de plusieurs coupes successives, la formule proposée par l'équipe de Heymsfield permet de calculer la masse du tissu [23].

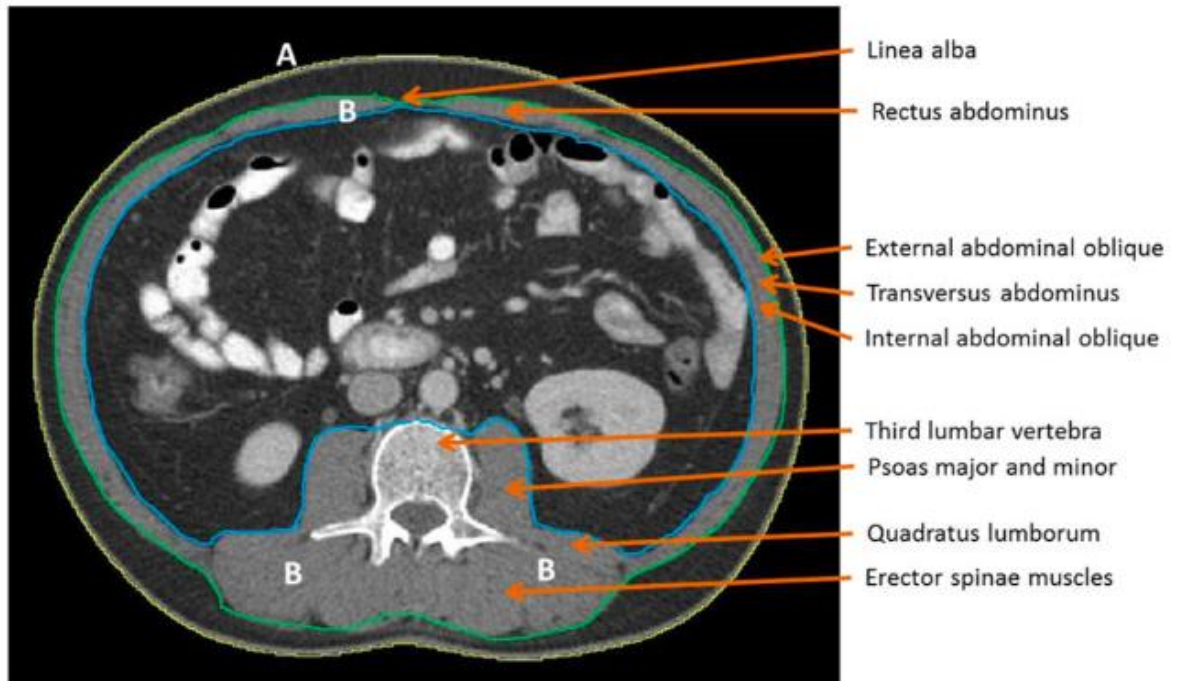
$$M = d \times (h + t) \sum (A_i)$$

avec M la masse du tissu, d sa densité, h la distance moyenne entre deux coupes, t l'épaisseur de la coupe et A la surface du tissu sur chaque coupe.

L'inconvénient majeur est l'irradiation importante à laquelle soumet le scanner ce qui réserve, en pratique clinique, son utilisation à des indications autres que la détermination de la composition corporelle. En revanche, le scanner étant une méthode largement utilisée pour l'évaluation de la progression tumorale chez les patients atteints de cancer, les images sont donc également disponibles pour l'évaluation de la composition corporelle et il constitue un outil particulièrement adapté au contexte oncologique. Dans la lignée des travaux entrepris par Shen et al. avec l'IRM montrant que, au niveau de la troisième vertèbre lombaire (L3), la surface musculaire est proportionnelle à la MM totale de sujets en bonne santé [24], Mourtzakis et l'équipe d'Edmonton menée par Vickie Baracos ont montré que, chez des patients atteints de cancers colorectaux ou broncho-pulmonaires, la surface de MM et de MG au niveau L3 est proportionnelle à leurs masses respectives au niveau du corps entier mesurées par DXA [25]. Cette publication propose plusieurs équations reliant les surfaces maigres, musculaires ou grasses mesurées en L3 aux masses maigres, musculaires,

appendiculaires ou grasses déterminées par DXA. La figure 4 montre une coupe anatomique obtenue par scanner au niveau de la troisième vertèbre lombaire.

Figure 4 : Image scannographique obtenue au niveau de la troisième vertèbre lombaire



A : périmètre abdominal, matérialisé par la ligne jaune, B : surface musculaire, comprise entre les lignes vertes et bleue. Image tirée de [26]

L'équation de régression la plus utilisée est :

$$\text{Masse non grasse corps entier (kg)} = \text{Surface Musculaire en L3 (cm}^2\text{)} \times 0.3 + 6.06$$

Dans ce travail, Mourtzakis et al. définissent également des valeurs seuils pour l'insuffisance de MM à partir des valeurs proposées par Baumgartner et al. mesurées par DXA dans une cohorte de sujets âgés en bonne santé [27]. Ces valeurs ou SMI (*skeletal muscle index*) sont exprimées en cm² de surface musculaire en L3 normalisées au carré de la taille de l'individu ; elles sont de 55,4 cm²/m² chez l'homme et 38,9 cm²/m² chez la femme.

Deux études proposent des valeurs seuils pour l'insuffisance de MM à partir de populations d'adultes jeunes en bonne santé. La première étude américaine [28] propose des valeurs seuils de 44,6 cm²/m² chez l'homme et de 34,0 cm²/m² chez la femme tandis que dans la seconde, réalisée aux Pays-Bas [29], les valeurs sont de 43,1 cm²/m² chez l'homme et 32,7

cm²/m² chez la femme. Ces valeurs sont plus basses que celles trouvées par Mourtzakis et al. et ceci ne peut s'expliquer ni par un âge moyen plus important dans la population de sujets âgés sur laquelle sont calculées les valeurs proposées par Mourtzakis et al. ni par des différences d'IMC dans les trois populations. Enfin, Prado et al. proposent des valeurs seuils de 52,4 cm²/m² chez l'homme et 38,5 cm²/m² chez la femme, fondées sur l'étude des courbes de survie de patients obèses atteints de cancer colorectal ou du poumon [30].

L'insuffisance de MM, évaluée par la surface musculaire en L3, est un critère pronostic important.

Une étude rétrospective incluant des données recueillies au cours de trois essais randomisés contrôlés chez plus de 700 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petite cellule (CBPNPC), a permis de mettre en évidence qu'une masse musculaire abaissée est corrélée de manière indépendante mais non linéaire à la qualité de vie des patients. En effet, les auteurs observent une détérioration des scores EORTC-QLQ-C30 quand le SMI devient inférieur à 42-45 cm²/m² chez l'homme et 37-40 cm²/m² chez la femme [31].

Une étude réalisée sur une cohorte de 153 patients initialement inclus dans un essai randomisé contrôlé comparant l'efficacité en première ligne de deux associations de chimiothérapies cytotoxiques (gemcitabine 1000 mg/m² et vinorelbine 60 mg/m² contre carboplatine AUC 5 et vinorelbine 60 mg/m²) dans la prise en charge du CBPNPC a montré une association entre la survenue d'effets indésirables hématologiques de grade III et IV et la dose d'anticancéreux administrée rapportée à la MM [32]. Une autre étude réalisée chez des femmes atteintes de cancers du sein métastatiques et traitées par capécitabine montrait que, chez les patientes en insuffisance de masse musculaire, la survenue d'effets indésirables était plus fréquente et que la durée jusqu'à progression était diminuée [33]. Enfin, une masse musculaire faible est également un facteur de risque de développer des effets indésirables à l'immunothérapie par l'ipilimumab [*Odd Ratio* (OR) : 3,54] [34].

Une MM faible ou insuffisante mesurée par le scanner en L3 est associée à une mortalité augmentée par exemple chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (8.6 vs. 16.8 mois) [35], ou dans l'étude de l'équipe de Vickie Baracos chez des patients atteints de cancers broncho-pulmonaires et colorectaux [30]. La perte de MM au cours de la maladie ou de son traitement est également un facteur réduisant la survie des patients [36,37].

Du fait de la forte irradiation à laquelle expose le scanner, les coupes utilisées pour la détermination de la composition corporelles sont le plus souvent acquises de manière opportuniste, à l'occasion d'un scanner s'inscrivant dans un parcours de soin classique. De

fait, il peut arriver que la coupe en L3 ne soit pas disponible. Une étude a donc comparé la capacité de coupes prises entre T10 et L5 à identifier l'insuffisance de MM [38]. En prenant la coupe en L3 comme référence, les différents niveaux de coupes ont des sensibilités et des spécificités variables et le faible nombre de patients sous le seuil d'insuffisance de masse musculaire rend les résultats de cette étude difficilement interprétables.

D'autres méthodes consistent en la mesure de la surface d'un seul muscle. La plus utilisée est la mesure de la surface du psoas au niveau L3 [39] mais certaines équipes de médecine ou de chirurgie thoracique utilisent également le muscle pectoralis au niveau de l'arc aortique [40] tandis que les équipes spécialisées en neurologie lui préfèrent le muscle masseter [41]. Dans un éditorial du *Journal of cachexia sarcopenia and muscle* commentant un article mettant en évidence l'absence de corrélation entre la surface du psoas et la surface musculaire totale en L3 [42], Vickie Baracos met en doute la fiabilité de ces techniques n'utilisant qu'un seul muscle [43].

Tous ces paramètres donnent une évaluation de la quantité de muscle mais les techniques de scanner peuvent également être utilisées pour apprécier la qualité musculaire. En effet, l'atténuation du tissu musculaire (AM) est liée à sa composition et une diminution de cette atténuation est le témoin d'une infiltration adipeuse (myostéatose), elle-même associée à une diminution de la fonction musculaire [44,45].

Chez le patient atteint de cancer, l'identification de la myostéatose semble également revêtir un intérêt pronostique important. En effet, Chu et al. [46] ont montré, chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B et traités par rituximab, que la réponse complète est plus fréquente chez les patients ayant une AM moyenne élevée que chez les autres (85 vs. 66 %). Dans l'étude de Daly et al. évaluant les relations entre composition corporelle et tolérance à l'ipilimumab, l'AM est un facteur de risque de développer un effet indésirable encore plus important que la masse musculaire (OR : 3,54 pour la masse contre 7,46 pour l'atténuation) [34]. Enfin, en ce qui concerne la survie, différentes études montrent qu'une faible AM est un facteur de risque de diminution de la survie. Ainsi, chez des patients atteints de cancer du pancréas, une diminution de l'AM était associée à une diminution de la survie moyenne (10,8 mois contre 18,5 mois) [47]. De même, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, une faible AM (<32 HU) était associée à une survie réduite (28 vs. 56 mois, OR : 1,79) [48]. Toutefois, deux études ne montrent que des effets péjoratifs modestes d'une AM diminuée dans le cancer du poumon (OR : 0,99 et 0,93) [49,50]. Bien que non consensuel, un seuil fréquemment utilisé pour caractériser une faible AM est celui proposé par Van der Werf et al. de 39,5 HU soit deux écarts-types sous la valeur moyenne d'une

population en bonne santé [29]. Certaines équipes considèrent que l'association d'une diminution de la surface et de l'atténuation du tissu musculaire en L3 est le facteur le plus prédictif d'une survie diminuée [51] et définissent ainsi un index appelé *skeletal muscle gauge*, produit du SMI et de l'AM [52].

Au-delà de la zone anatomique choisie pour évaluer la surface et l'atténuation moyenne musculaires, d'autres différences méthodologiques et techniques inhérentes au recueil d'image pourraient influencer le résultat de l'évaluation de la composition corporelle par scanner. Les différences dans les protocoles de scanner (intensité et tension appliqués au tube à rayon X, épaisseur de la coupe et utilisation d'un produit de contraste) ont un impact modéré sur la surface musculaire (entre 2 et 5 % de variation en fonction des paramètres étudiés) mais plus prononcé sur l'atténuation moyenne des tissus (entre 20 et 40 %) [53–57]. En ce qui concerne les logiciels permettant la mesure de la surface et de l'atténuation, une étude montre la concordance des résultats obtenus pour quatre d'entre eux. En revanche, ce travail met en évidence une variabilité inter et intra-opérateur statistiquement significative mais n'ayant pas de signification clinique [58]. Ainsi, le principal facteur de variabilité lors de l'analyse de la composition corporelle par les techniques de scanner semble principalement toucher la mesure de l'atténuation moyenne et être lié aux réglages du scanner et à l'utilisation de produit de contraste.

1.2.2.1.2. L'IRM

L'imagerie par résonance magnétique a été développée au début des années 70. Elle repose sur la rotation des protons (ou spin) et le champ magnétique qu'elle induit. Il est possible de mesurer les vecteurs de magnétisation qu'émettent les protons lors de cycles d'excitation-relaxation induits par l'application de champs magnétiques. Le signal mesuré dépend à la fois de la densité protonique et des temps de relaxation des protons qui dépendent eux-mêmes du tissu qui les contient (pour plus de détails concernant les principes physiques liés à l'imagerie par résonance magnétique, on peut se référer par exemple à la revue de Plewes et Kucharczyk [59]).

L'avantage de l'IRM est que c'est un examen non invasif et non irradiant qui permet une excellente séparation des différents types de tissus. En revanche, l'examen est long (jusqu'à une heure selon l'appareil utilisé pour une IRM corps entier) et coûteux. L'extrapolation de la composition corporelle à partir d'une coupe isolée est possible [24]. Contrairement au scanner qui est quantitatif et calibré sur une échelle d'unité Hounsfield,

seules certaines modalités d'acquisition d'IRM sont quantitatives. Dans une revue récente, Borga récapitule les différentes méthodes d'analyse des images acquises par l'IRM pour l'exploration de la composition corporelle [60]. Pour ces images non quantitatives, la classification de la nature des tissus peut être soit manuelle (fondée sur l'observation du contraste par l'opérateur) ou utiliser un algorithme de clustering des pixels ou des voxels en trois catégories (tissu gras, maigre et arrière-plan). Pour les images quantitatives, la classification des tissus est automatique. Enfin, la segmentation des différentes structures anatomiques peut également être manuelle, entièrement automatisée par algorithme ou semi-automatique adaptée aux images planes (type coupes isolées) ou aux acquisitions régionales ou corps entier. A l'heure actuelle, ces différentes méthodes d'exploitation des images acquises par IRM ne sont le plus souvent pas validées contre des techniques de quantification manuelle et il est donc difficile d'appréhender la concordance de ces méthodes d'une étude à l'autre. Face à la disponibilité des images de scanner chez les patients atteints de cancer, les études utilisant l'IRM comme modalité d'évaluation de la composition corporelle chez les patients atteints de cancer sont encore relativement peu nombreuses. Quelques études sont néanmoins disponibles. Par exemple, le gain de masse du quadriceps évalué par IRM été utilisé comme critère de jugement dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement par formotérol au cours de la cachexie cancéreuse [61]. L'étude de MacDonald et al. a montré que la mesure par IRM de la masse de certains groupes musculaires était un marqueur de leur capacité fonctionnelle [62]. Enfin, Faron et al. ont montré, chez des patients atteints de métastases hépatiques d'un cancer colorectal traitées par radioembolisation, que la survie était diminuée chez ceux dont la surface musculaire exempte d'infiltration adipeuse était la plus faible [63].

1.2.2.1.3. L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (*Dual X-Ray Absorptiometry* ou DXA)

A l'origine, le terme DXA a été développé par la société Lunar (appartenant aujourd'hui à General Electric Healthcare) pour leur appareil destiné à l'évaluation de la densitométrie osseuse. Ce nouvel appareil utilisait les photons issus d'une source de rayons X plutôt que le Gadolinium 153. L'utilisation d'un filtre photonique permet d'obtenir des rayons X à deux niveaux d'énergie [64]. Schématiquement, l'atténuation que subit un faisceau de photons en traversant un tissu diminue avec son intensité en fonction du tissu traversé. Ainsi, en utilisant deux intensités photoniques différentes, le pourcentage d'atténuation

supplémentaire du faisceau de basse intensité par rapport au faisceau de haute intensité (R) est caractéristique des différents coefficients d'atténuation massiques (μ_i) des éléments composant le tissu traversé [64]. Ce ratio d'atténuation est proportionnel au numéro atomique de l'élément traversé. En supposant les coefficients d'atténuation massiques constants et connus :

$$R = \frac{\sum(f_i \times \mu_i)_H}{\sum(f_i \times \mu_i)_B}$$

Avec H et B représentant les valeurs à haute et basse intensité et f_i les fractions massiques de chaque compartiment traversé.

De fait, utiliser deux niveaux d'énergie permet pour chaque pixel lu d'identifier la composition relative, (i.e. les fractions massiques) de deux compartiments : tissu osseux vs tissu mou ou MM non osseuse vs MG. Ainsi, dans les pixels contenant du tissu osseux, la DXA ne peut donc pas différencier MM et MG. Pour déterminer le pourcentage de MG dans les pixels contenant de l'os et du tissu mou non osseux, un algorithme applique le pourcentage de MG mesuré dans les pixels adjacents ne contenant pas de tissu osseux. La DXA fait donc l'hypothèse que la répartition entre MM et MG est la même dans les tissus péri-osseux que dans les tissus avoisinants. Par ailleurs, la DXA suppose que les coefficients d'atténuation massique sont connus et constants. Ces coefficients ont été déterminés à partir d'analyses *in vitro* dans des tissus sains. Or, les coefficients d'atténuation massiques dépendent de l'état d'hydratation des tissus. Ainsi, chez les patients présentant des désordres hydroélectrolytiques, les coefficients d'atténuation massiques ne sont pas strictement ceux utilisés pour le calcul des fractions massiques. Chez les patients atteints d'un cancer, en particulier ceux en cours de traitement, ou ceux pouvant présenter de l'ascite, les modifications du statut d'hydratation peuvent être rapide. Enfin, s'il est maintenant possible d'estimer les masses adipeuses sous-cutanées et intra-abdominales [65], la DXA ne permet pas de quantifier le tissu adipeux intramusculaire [66].

Les valeurs seuils les plus utilisées pour identifier l'insuffisance de masse musculaire sont présentées dans le tableau I réalisé à partir des données compilées dans la revue de Guglielmi et al [67].

Les avantages de la DXA sont la durée d'analyse courte (2 ou 3 minutes) et la faible irradiation, proche du niveau d'irradiation naturelle quotidien. En revanche, la DXA n'est que peu accessible et son utilisation n'est remboursée que dans le cadre de l'évaluation de la densitométrie osseuse.

De même que l'IRM, la DXA ne présente pas le caractère opportuniste du scanner en L3 et les études observationnelles rétrospectives déterminant par exemple la prévalence de

l'insuffisance de MM évaluée par DXA et sa valeur pronostique sont rares. En revanche, le faible niveau d'irradiation et sa sensibilité en font un bon outil pour le suivi de l'évolution de la MM au cours de la maladie et de ses traitements. Par exemple, la quantité de MM évaluée par DXA a été choisie comme l'un des deux critères de jugement principaux dans les études ROMANA 1 et 2 étudiant l'effet d'un traitement par anamoréline, un agoniste du récepteur de la ghréline, sur la cachexie au cours du CBPNPC. La DXA permet de mettre en évidence des variations statistiquement significatives de masse musculaire de l'ordre du kilogramme [68].

Tableau 1 : Valeurs seuils pour identifier l'insuffisance de masse musculaire

Auteur/ société savante	Paramètre	Seuil	
		Hommes	Femmes
Baumgartner et al. [27]	ASM/T ²	7,23 cm ² /m ²	5,45 cm ² /m ²
Newman [69]	ASM/T ²	7,23 cm ² /m ²	5,67 cm ² /m ²
IWGS [70]	ALM/T ²	7,23 cm ² /m ²	5,67 cm ² /m ²
FNIH [71]	ALM/BMI	0,789	0,512

ALM : *Appendicular lean mass*, ASM : *Appendicular skeletal mass*, BMI : *Body mass index*, FNIH : *Foundation for the national institute of health*, IWGS : *International working group on sarcopenia*

1.2.2.2. Impédancemétrie bioélectrique

1.2.2.2.1. Grandeurs biophysiques utilisées - courbe d'impédance

L'impédance (Z) est la grandeur mesurant le comportement d'un conducteur au passage d'un courant altératif. L'impédance est la résultante de deux composantes. La première est la résistance (R) proprement dite qui est l'inverse de la conductance. Dans un système biologique, R dépend de la composition ionique du milieu considéré. La seconde est la réactance (X_C) qui est la réciproque de la capacitance. Elle représente l'impossibilité d'un courant à traverser un condensateur auquel la membrane plasmique peut être assimilée. Les paramètres d'impédance, résistance et réactance dépendent de la fréquence du courant appliqué. Aux fréquences basses, le courant ne passe pas la membrane plasmique et l'impédance est purement résistive. Quand la fréquence du courant augmente, le courant passe les membranes plasmiques : la réactance augmente tandis que la résistance diminue. Au-delà d'une fréquence dite critique, pour laquelle la réactance est maximale, elle diminue jusqu'à devenir nulle à très haute fréquence. La représentation des valeurs de résistance et de réactance en fonction de la fréquence décrit la courbe d'impédance (voir figure 5). La

représentation graphique de l'impédance est le vecteur \vec{RXc} pour une fréquence donnée dans le plan ROX_c . Le corps humain peut être représenté comme une juxtaposition de systèmes arrangés en série ou en parallèle possédant leur propre résistivité et capacitance. Le système le plus simple ou modèle de Frick comporte un milieu extracellulaire doté uniquement d'une composante de résistivité et d'un système intracellulaire doté d'une résistivité interne et d'une capacitance portée par la membrane cellulaire arrangés en parallèle.

1.2.2.2.2. Les impédancemètres monofréquence

Les premiers modèles, qui datent des années 1960, notamment ceux utilisés par Hoffer et al. [72], considéraient le corps comme un cylindre de composition homogène. Dans ces conditions, l'impédance (ou la résistance puisque que la composante de réactance disparaît) est fonction du rapport de la longueur (L) du cylindre à la surface de sa section (A) et de la résistivité du milieu (ρ) :

$$Z = \rho \times L/A$$

Soit en multipliant numérateur et dénominateur par L :

$$V = \rho \times L^2/Z$$

avec V le volume d'eau totale.

Ainsi, les mesures d'impédance, quel que soit le modèle biophysique utilisé, permettent d'appréhender les volumes des compartiments hydriques du corps. Avec les modèles mono-fréquence, il faut, pour dériver un volume d'eau corporelle totale à partir d'une mesure d'impédance à haute fréquence (> 50 kHz), avoir une population de référence et une méthode de mesure de l'eau corporelle totale (classiquement les méthodes de dilution). A partir de ces mesures et de la mesure d'une impédance, il est possible de :

- Calculer une résistivité moyenne et appliquer la formule développée précédemment en utilisant cette valeur de résistivité.
- Calculer un modèle de régression à partir des valeurs d'impédance, de la taille, du poids et du sexe et l'appliquer.

Pour déterminer la MM, il est possible de :

- Considérer que l'hydratation moyenne de la MM est de 73,2 % et donc de la déduire du volume d'eau corporelle totale
- Calculer un modèle de régression à partir de mesures de composition corporelle (DXA ou densitométrie).

Les équations obtenues sont en général de la forme :

$$MM = a + b \times T^2/R_{50} + c \times P + d \times \text{Sexe} + e \times X_c$$

Avec a, b, c, d et e des coefficients déterminés par régression linéaire dans une population de référence et T la taille, R la résistance, P le poids et X_c la réactance. D'autres variables telles que l'âge ou des paramètres d'impédance à différentes fréquences sont parfois ajoutées au modèle de régression.

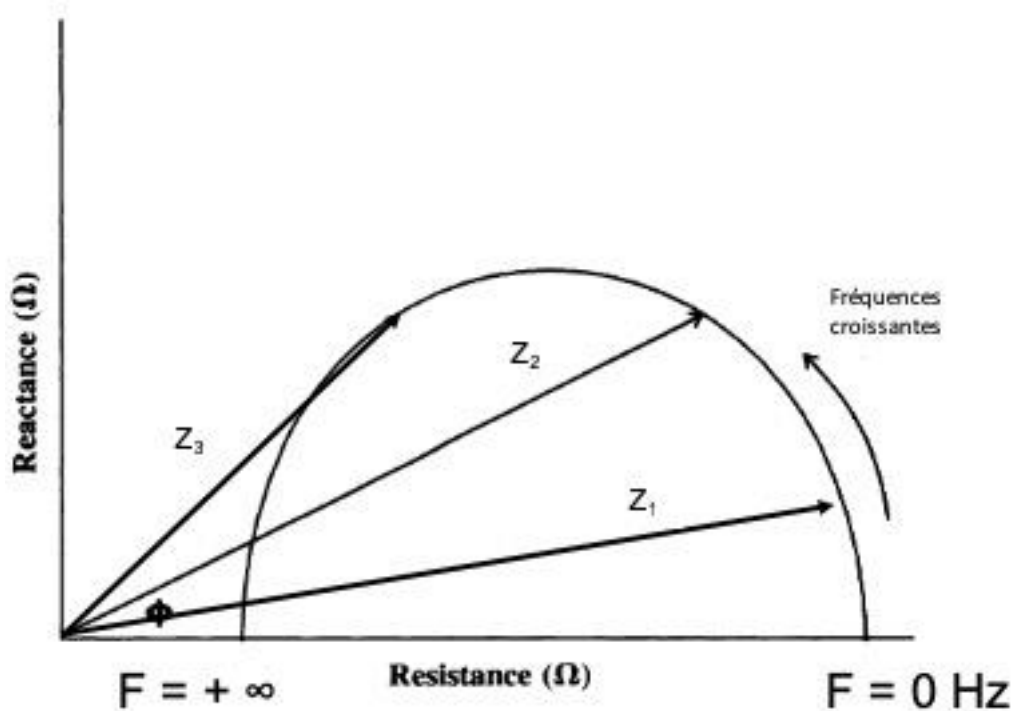
1.2.2.2.3. Les impédancemètres multifréquence

Le courant ne circulant que dans le milieu extracellulaire à très basse fréquence et dans les milieux intra- et extracellulaires à très haute fréquence, l'exploration des deux compartiments peut être réalisée en recourant à plusieurs fréquences. Dans leurs travaux, Thomasset et al. suggèrent que l'eau extracellulaire peut être estimée à partir d'une mesure d'impédance à 5kHz et l'eau corporelle totale à 1 MHz (cité dans [73]). Les équations de régression sont dérivées à partir des valeurs d'impédance à plusieurs fréquences et des volumes des compartiments hydriques intra- et extracellulaires mesurés par dilution isotopique.

1.2.2.2.4. La *Bioelectrical Impedance Spectroscopy*

Les appareils les plus récents utilisent la technique dite de *bioelectrical impedance spectroscopy* (BIS) [74]. Elle se fonde sur la mesure des paramètres d'impédance à plusieurs fréquences et l'extrapolation, à l'aide d'un modèle dit de Cole-Cole (plus complexe que le modèle de Fricke), des valeurs de résistance R_e à une fréquence (théorique) de 0 Hz qui permettrait d'évaluer l'eau extracellulaire et à une fréquence infinie qui permettrait d'évaluer l'eau corporelle totale. La figure 5 représente le diagramme d'impédance.

Figure 5 : Diagramme d'impédance



A chaque vecteur d'impédance Z_1 , Z_2 ou Z_3 à la fréquence 1, 2 ou 3 correspond un couple de résistance et de réactance. Aux fréquences extrêmes la réactance est nulle. Le modèle Cole-Cole permet de calculer à partir de valeurs d'impédance connues à x fréquences, les résistances extrapolées aux deux fréquences extrêmes. Figure adaptée de [75]

Cette technique utilise un modèle anatomique représentant le corps comme un assemblage de cinq cylindres (les quatre membres et le tronc). Ce modèle introduit donc une constante de correction anatomique K_b indépendante des propriétés électriques de tissus [74].

Le calcul du volume d'eau extracellulaire (V_e) à partir de la valeur d'impédance extrapolée à une fréquence de 0 Hz (R_e) proposé par De Lorenzo et al. est bien établi [74]:

$$V_e = k_e \left(\frac{T^2 P^{1/2}}{R_e} \right)^{2/3}$$

avec T la taille et P le poids. La constante k_e dépend de la constante de correction anatomique K_b , de la résistivité du liquide extracellulaire ρ_e , et de la densité du corps. Elle peut être déterminée dans une population de référence à partir de mesures de dilution isotopique.

Du fait de la non-linéarité de la relation entre la résistivité apparente de l'eau corporelle totale et des résistivités des liquides intra- et extracellulaires, l'équation précédente ne peut pas être directement appliquée à la détermination du volume d'eau corporelle totale et, par déduction, au volume d'eau intracellulaire. La détermination du volume d'eau

intracellulaire repose sur l'équation de Matthie qui prend en compte cette relation non linéaire [76].

A partir des volumes des liquides intracellulaire (V_i) et extracellulaire (V_e) ainsi que leurs densités moyennes respectives (d_i et d_e), il est possible de calculer la MM par l'équation suivante :

$$MM = (V_e \times d_e) + (V_i \times d_i)$$

1.2.2.2.5. L'impédancemétrie bioélectrique par segmentation

Le torse peut représenter jusqu'à 50 % de la masse du corps et pourtant il ne contribue qu'à hauteur de 9 % environ à l'impédance du corps entier. Pour pallier cela, certains appareils proposent de segmenter l'analyse en ajoutant des électrodes de détection pour délimiter des territoires anatomiques, ce qui permet, d'une part, d'avoir accès à la composition de ces territoires et, d'autre part, d'augmenter la précision de la mesure de la MM corps entier grâce à une modélisation anatomique plus proche de la réalité [77].

Quels que soient les modèles utilisés, le calcul des volumes hydriques des différents compartiment repose toujours sur la connaissance de constantes (représentant la résistivité des milieux, le facteur de correction anatomique et la densité), elles-mêmes calculées à partir de valeurs de composition corporelles obtenues par d'autres méthodes (dilution, DXA).

1.2.2.2.6. Limitations et difficultés liées à l'utilisation de la BIA

La BIA est une méthode d'analyse des compartiments corporels séduisante car le temps d'analyse est court pour le patient et pour le clinicien. Elle est non invasive et bon marché. Elle a en revanche plusieurs limitations. Par précaution, elle ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou chez le patient porteur d'un pacemaker. Le principe même de la technique est la mesure des compartiments hydriques. Elle est donc sensible aux variations de l'état d'hydratation des patients. Elle doit donc se faire dans des conditions standardisées et répliquables (même moment de la journée, à jeun, vessie vidée et même position du patient).

Le matériel lui-même peut avoir une influence sur les résultats. Par exemple la longueur, le calibre et l'isolation des fils conducteur du courant sont des paramètres pouvant influencer la mesure d'impédance. Ainsi, toute dégradation sur le matériel peut fausser les résultats. Enfin, la technique la plus utilisée (tétrapolaire) repose sur le placement de deux électrodes d'émission et de deux électrodes de mesure placées sur la main et le poignet.

L'endroit exact où sont placées les électrodes et leur adhérence à la peau a également une influence sur la mesure.

Un autre point à prendre en compte est le modèle utilisé. La détermination des volumes des compartiments hydriques ainsi que des MM et MG dépendent d'équations établies dans des populations de référence et notamment de la résistivité calculée dans ces populations à partir de mesures de composition corporelle. La détermination des compartiments hydriques repose sur la supposition que cette résistivité est constante. Ceci est probablement vrai dans une population en bonne santé mais, dans une population spécifique de patients, des modifications d'équilibre hydroélectrolytiques peuvent avoir lieu et fausser ces modèles. Idéalement, il faudrait autant de modèles qu'il y a de populations différentes.

1.2.2.2.7. Mesures de masse maigre par BIA chez le patient atteint de cancer

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'équations développées chez les sujets atteints de cancer pour déterminer leur MM à partir de mesures d'impédance. Une revue d'Haverkort et al. [78] souligne la grande variabilité des équations utilisées. Globalement, la BIA tend à sous-estimer la MM par rapport à la DXA. Raeder et al. [79] ont montré chez des patients atteints de cancer du colon que si les différentes équations de BIA avaient toutes de bons coefficients de corrélation, la concordance de ces méthodes avec la DXA était médiocre. Il est intéressant de noter que l'équation de Kyle et al. [80] (ou équation de Genève) dont l'utilisation est recommandée par l'ESPEN ne fait pas partie des équations les mieux ajustées. Ainsi, les valeurs de composition corporelle issues de la BIA semblent surtout avoir un intérêt majeur dans le suivi longitudinal des patients.

Par ailleurs, Ward [81] interroge sur la dimension clinique des erreurs statistiques retrouvées. Il relève que les notions d'erreur cliniquement pertinentes sont peu développées dans la recherche concernant la composition corporelle. Une manière d'éviter ces controverses est d'utiliser des paramètres d'impédancemétrie n'impliquant pas de modélisation. Ces paramètres sont l'angle de phase et la « *bioelectrical impedance vector analysis* » (BIVA).

1.2.2.2.8. L'angle de phase : définition et intérêt pronostique

La réactance induite par les membranes cellulaires provoque un retard ou décalage de phase entre la tension et l'intensité du courant appliqué. L'angle de phase est calculé selon l'équation suivante :

$$\phi = \text{Arctan}\left(\frac{X_c}{R}\right)$$

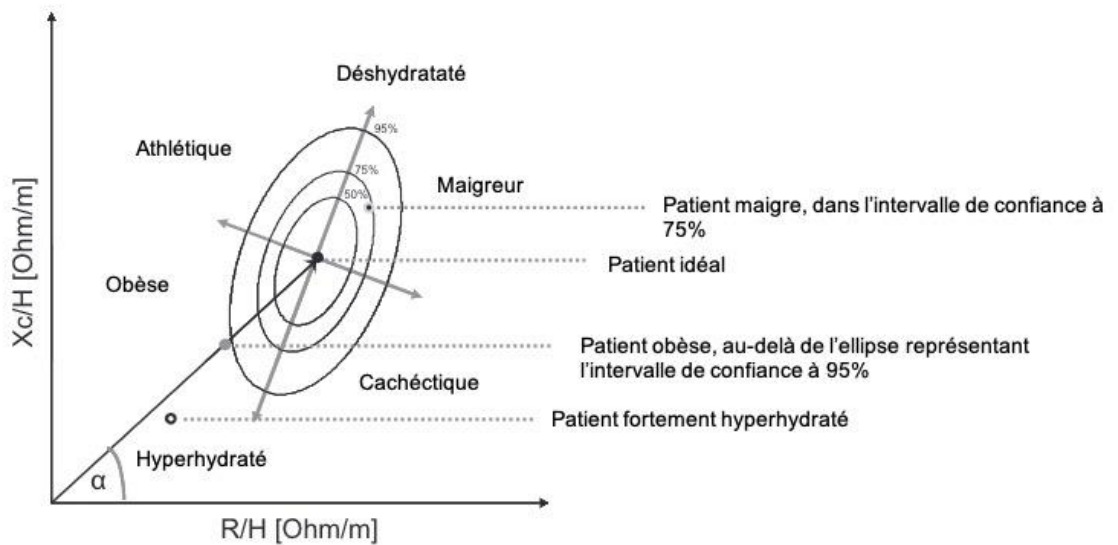
Il est donc le reflet à la fois de la résistance, qui correspond à un paramètre de volume hydrique et donc de MM, et de la réactance, qui est le reflet de l'intégrité des membranes cellulaires. Baumgartner et al. furent les premiers à proposer l'angle de phase comme marqueur de composition corporelle [82]. Ils ont montré chez 122 sujets sains que l'angle de phase est inversement corrélé à la MG et corrélé à la MM déterminées par densitométrie. Des valeurs usuelles ont été déterminées chez environ 200 000 adultes et 15 000 enfants et adolescents en fonction de l'âge, du sexe et de l'IMC [83]. Depuis, Gupta et al. ont montré que l'angle de phase est un facteur pronostique de la survie globale dans les cancers du sein, du pancréas, du colon et du poumon [84–87]. Des résultats similaires ont été rapportés dans les cancers de la sphère ORL [88] et dans une cohorte de patients de tout type de cancer à un stade avancé [89]. Les valeurs seuils envisagées par ces études sont comprises entre 5° et 5,6°. Norman et al. [90] montrent également que l'angle de phase est un prédicteur de mortalité à six mois plus performant que la dénutrition (évaluée par le SGA) ou que l'avancement de la maladie (évaluée par le score TNM).

1.2.2.2.9. La *Bioelectrical impedance vector analysis* (BIVA)

Cette méthode graphique repose sur la représentation vectorielle de l'impédance avec en abscisse le rapport R/T (avec T, la taille de l'individu) et en ordonnée le rapport X_c/T . Piccoli et al. [91] ont mesuré les rapports R/T et X_c/T dans une population de 86 individus en bonne santé. Ils ont déterminé le vecteur moyen $\vec{\frac{R}{T} \frac{X_c}{T}}$ (qui est un point sur le repère) et les intervalles de confiance à 75 et 95 % en supposant qu'il suit une loi normale (qui sont représentés par des ellipses centrées sur le vecteur moyen). Ainsi, les auteurs ont pu montrer que les ellipses décrites pour une population de sujets contrôles, obèses ou présentant une atteinte rénale étaient complètement dissociées et donc que cette méthode est capable de différencier ces situations. Le vecteur d'un patient est représenté sur un repère sur lequel figurent les intervalles de tolérance à 75 et 95 % de la population de référence. La BIVA permet de classer les patients en fonction de leur angle de phase et de la longueur du vecteur. Par exemple, un patient dont le vecteur présente un angle élevé et une longueur faible

correspond à un profil de sujet obèse tandis qu'un angle de phase élevé et un vecteur long correspondent à un profil de sujet athlétique (voir figure 6).

Figure 6 : Exemple de diagramme de BIVA



La BIVA consiste à comparer le vecteur $\frac{R}{T} \frac{X_c}{T}$ d'un individu à la répartition de ce même vecteur dans une population de référence. Figure adaptée de [92]

Les études utilisant la BIVA en oncologie sont peu nombreuses. Les travaux de Toso et al. montrent que la BIVA est capable de différencier les patients atteints d'un cancer des sujets contrôles mais pas de distinguer le niveau de progression de la maladie [93,94]. Cardoso et al. ont montré, chez des patientes atteintes de cancers utérins admises pour chirurgie, que la BIVA permet d'identifier les patientes dont l'état nutritionnel est altéré (évalué par le *Patient generated subjective global assessment* ou PG-SGA) ou dont la durée d'hospitalisation est prolongée mais n'est pas prédictive de la survenue de complication [95]. En revanche dans une étude incluant 34 patientes atteintes de cancer du sein et 34 contrôles appariés, la BIVA n'a pas été en mesure de différencier le groupe des patients de celui des contrôles [96].

1.2.2.3. Méthodes anthropométriques

Il existe, au-delà de la mesure de la taille et du poids et de la détermination de l'IMC qui en découle d'autres mesures pouvant être utilisées pour décrire la composition corporelle. Certaines mesures, notamment abdominales, sont utilisées pour évaluer l'adiposité et estimer par exemple le risque de mortalité cardiovasculaire. Les méthodes anthropométriques utilisées en cancérologie ont pour but d'évaluer la MM et repose sur la mesure des circonférences des membres.

Les plus utilisés sont la circonférence brachiale [97] mesurée à mi-hauteur du bras non-dominant (MUAC : *mid-upper arm circumference*) et l'épaisseur du pli cutané tricipital (TSF : *tricipital skinfold*), reflet du tissu adipeux. A partir de ces deux mesures, il est possible de calculer une circonférence musculaire brachiale (MAMC : *Mid-Arm Muscle Circumference*) ou une aire musculaire brachiale (MAMA : *Mid-Arm Muscle Area*) selon les formules suivantes :

$$\text{MAMC (cm)} = \text{MUAC (cm)} - \text{TSF} \times \pi$$

$$\text{MAMA (cm}^2\text{)} = \text{MAMC}^2/4\pi$$

ou dans sa version révisée par Heymsfield pour tenir compte de la présence de l'humérus et du fait que la section du muscle n'est pas circulaire :

$$\text{MAMA (cm}^2\text{)} = \text{MAMC}^2/4 \times \pi - 10 \text{ chez l'homme}$$

$$\text{et MAMA (cm}^2\text{)} = \text{MAMC}^2/4 \times \pi - 6,5 \text{ chez la femme}$$

Ces méthodes sont rapides et peu coûteuses à mettre en œuvre mais peuvent présenter une variabilité inter-opérateur élevée du fait de la technicité du geste, en particulier pour le pli cutané tricipital [98]. Les mesures de circonférence des membres ont une corrélation moyenne avec la composition corporelle des membres supérieurs et inférieurs déterminée par exemple par DXA dans une population d'adultes en bonne santé [99] ou chez les sujets âgés [100].

Néanmoins, en cancérologie, l'utilisation des mesures anthropométriques brachiales est possible. Une étude a montré par exemple, chez 148 patients atteints d'un cancer gastro-intestinal à un stade avancé ou métastatique, que la valeur du MUAC était le paramètre le plus prédictif du *performans status*, devant la CRP et la perte de poids [101]. Une autre étude, chez 56 patients atteints d'un CBPNPC, a montré une diminution significative de la survie (137 vs 306 jours) pour les patients ayant une MAMC à moins de 90 % de la valeur de référence de la population [102]. Enfin, deux études rétrospectives récentes reprenant des données de l'enquête NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) ont montré qu'une MAMC abaissée était un facteur de risque de décès des suites d'un cancer chez les

sujets présentant un ratio plaquettes/lymphocytes élevé et chez les hommes de plus de 65 ans ayant une différence de plus de 36 g/L entre l'albuminémie et la protidémie totale [103,104].

De fait, même si la capacité de ces méthodes à décrire la composition corporelle est médiocre par rapport à une méthode de référence, il est envisageable de les utiliser à visée pronostique.

1.2.3. La sarcopénie : un point de terminologie

La sarcopénie est considérée comme une maladie depuis septembre 2016 avec l'attribution d'un code à la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) [105] ouvrant ainsi la voie au remboursement de sa prise en charge et de son dépistage.

Selon la définition révisée en 2019 de l'*European Working group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) [106], la sarcopénie est une anomalie généralisée et progressive du muscle squelettique associée à une augmentation du risque de complications, incluant les chutes, les fractures et l'incapacité physique, et de mortalité. Lorsqu'il existe simplement une diminution de la force musculaire la sarcopénie est dite probable. En association avec une diminution de la masse musculaire, la sarcopénie est dite avérée. Si aux deux critères précédents s'ajoute une diminution des performances physiques, la sarcopénie est dite sévère. La sarcopénie se caractérise donc par une anomalie quantitative, l'insuffisance de masse musculaire, et des anomalies fonctionnelles, liées à des altérations de la structure du muscle comme une infiltration de tissu adipeux (IMAT : *intramuscular adipose tissue*) et une modification des proportions des fibres de type I et II.

De même que pour la dénutrition, l'EWGSOP recommande l'utilisation d'un outil de dépistage avant d'entreprendre les tests nécessaires au diagnostic de sarcopénie. L'outil de dépistage proposé est le questionnaire SARC-F. Validé dans trois grandes études de cohorte nord-américaines, il comporte cinq questions évaluant la force physique, le besoin d'aide à la marche, la capacité à se lever d'une chaise, celle à monter les escaliers et les chutes. Un score supérieur à 4 sur 10 traduit un risque de sarcopénie.

Dans le consensus de 2010, l'EWGSOP [107] stipulait que les valeurs seuils d'insuffisance de masse musculaire devaient correspondre aux valeurs inférieures à la valeur moyenne moins deux écarts-types d'une population d'adultes en bonne santé. Il n'indiquait pas de références chiffrées en relevant qu'elles dépendaient à la fois des méthodes d'évaluation de la masse et de la qualité musculaire et des performances physiques utilisées ainsi que de la population d'étude. On peut d'ailleurs s'interroger sur le choix des valeurs seuils. Faut-il prendre comme référence une population d'adultes jeune pour des sujets âgés

plutôt que des sujets âgés en bonne santé ? Faut-il choisir une valeur seuil correspondant à la valeur au-delà de laquelle il y a une augmentation du risque de complication ? Malgré ces questions de méthodologie, par souci d'homogénéisation, dans la version de 2019 du consensus sur la définition de la sarcopénie, l'EWGSOP propose des valeurs seuils pour la masse musculaire squelettique appendiculaire (ASM) et la masse musculaire squelettique appendiculaire divisée par la taille au carré (tableau II).

Tableau 2 : Valeurs seuils de l'EWGSOP pour la masse musculaire appendiculaire

	Homme	Femme
ASM	< 20 kg	< 15 kg
ASM/T ²	< 7 kg/m ²	< 6 kg/m ²

Valeurs seuils pour le diagnostic de la sarcopénie proposées par l'European Working group on sarcopenia in older people [106]. ASM : masse musculaire squelettique appendiculaire, T : Taille.

Il est important de noter que la sarcopénie est un concept qui a été à l'origine défini en gériatrie. Chez les patients âgés, comme le montre la dernière définition de l'EWGSOP, la perte de fonction est le critère principal car c'est le plus prédictif sur la survie. En cancérologie, la situation est plus aigüe qu'en gériatrie, et la masse musculaire pourrait prévaloir sur la fonction. De ce fait, de nombreux travaux de recherche et la pratique clinique courante restreignent la notion de sarcopénie à son sens étymologique, c'est-à-dire la perte de masse musculaire. La perte de force et de fonction musculaire est alors dissociée de la perte de masse et appelée dynapénie. Ainsi, les travaux traitant de la sarcopénie au cours du cancer peuvent soit se référer uniquement à la perte de MM ou bien englober la perte de masse, de force et de fonction.

1.3. Les altérations du métabolisme énergétique au cours du cancer et leurs conséquences

La dépense énergétique (DE) représente la quantité d'énergie consommée par un organisme pour assurer l'ensemble de ses fonctions. La quantité d'énergie dépensée dans la journée est appelée dépense énergétique journalière (DEJ). Elle correspond à la quantité d'énergie à apporter par l'alimentation afin de garantir une balance énergétique équilibrée. Elle est traditionnellement décomposée en :

- DE de repos (DER),
- Effet thermogénique de l'alimentation,
- DE liée à l'activité physique,
- DE de thermorégulation.

La DER représente environ 70 % de la DEJ pour un individu sédentaire. Elle correspond à l'énergie nécessaire pour les fonctions vitales de l'organisme à jeun dans un environnement thermiquement neutre.

1.3.1. Les méthodes d'étude de la DER

1.3.1.1. La calorimétrie directe

La calorimétrie directe est la méthode de référence de mesure de la DE. Les contraintes techniques font qu'elle est particulièrement adaptée à la mesure de la DE de repos (DER). Les réactions chimiques nécessitant de l'énergie à l'origine par exemple du maintien des gradients ioniques, du transport de molécules ou encore du renouvellement cellulaire se font par hydrolyse d'une liaison phosphate de l'ATP. Une partie de l'énergie libérée lors de cette hydrolyse est dissipée sous forme de chaleur. La calorimétrie directe permet de mesurer la chaleur dégagée par un individu placé dans une chambre thermiquement étanche. La calorimétrie directe présente l'avantage de pouvoir mesurer la totalité de la DE, incluant la DE anaérobie, à la différence de la calorimétrie indirecte fondée sur la mesure des échanges gazeux respiratoires et donc le métabolisme aérobie. Mais, lors d'un effort, l'augmentation de la production de chaleur est plus lente que l'augmentation de la consommation de dioxygène mesurée par la calorimétrie indirecte [108]. Les modèles les plus récents de calorimètres directs améliorent le temps de réponse du calorimètre (sa capacité à détecter un changement dans la variation de température), et certains sous forme de combinaison [102] ou de dispositifs portables [109] permettent de réaliser des mesures en condition réelle avec une précision correcte. Ces techniques sont moins utilisées que les techniques indirectes.

1.3.1.2. La calorimétrie indirecte

Contrairement à la calorimétrie directe qui mesure l'énergie dissipée sous forme de chaleur et donc réellement dépensée, la calorimétrie indirecte mesure les échanges gazeux respiratoires et donc l'oxydation des nutriments pour la respiration mitochondriale. Elle mesure donc l'oxydation aérobie des substrats énergétiques en se fondant sur l'équation de Weir [110]. Cette équation repose sur des mesures de la quantité d'énergie produite lors de l'oxydation des glucides, des lipides et des protéines ainsi que des quantités d'O₂ consommées et de CO₂ produite pour chacun des trois macronutriments. Ainsi :

$$DE = (3,941 \times VO_2 + 1,106 \times VCO_2 + 2,17 \times NU) \times 1440$$

avec DE la dépense énergétique (en kcal par jour), VO_2 le volume de dioxygène consommé (en litres par minute), VCO_2 le volume de dioxyde de carbone produit (en litres par minute) et NU la quantité d'azote urinaire (en grammes).

de Weir note également que la DE augmente de 1 % chaque fois que la part des protéines dans l'oxydation des macronutriments augmente de 12,3 %. Ainsi, la contribution de l'oxydation protéique à la dépense énergétique peut être généralement considérée comme négligeable [110].

1.3.1.3. L'eau doublement marquée

La méthode dite à l'eau doublement marquée [111] est une méthode indirecte dont la mise au point date des années 1950. Elle consiste en l'ingestion par le sujet d'eau marquée au deutérium (2H) et à l'isotope 18 de l'oxygène (^{18}O). Initialement utilisée comme méthode d'évaluation de la composition corporelle par la mesure de l'eau totale, cette technique a pu être utilisée chez le petit animal dans les années 1965 puis chez l'Homme à partir des années 1975 pour la mesure de la DE. Elle repose sur les échanges isotopiques entre CO_2 et H_2O dans les réactions catalysées par l'anhydrase carbonique. La différence des cinétiques d'élimination (urinaires, plasmatiques ou salivaires) du ^{18}O (éliminé sous forme de CO_2 et d' H_2O) et du 2H (sous forme d' H_2O) permet d'accéder à la production de CO_2 et donc, connaissant le quotient respiratoire des aliments consommés, à la consommation de dioxygène. Cette technique a fait l'objet de validation contre la mesure du CO_2 expiré et les variations observées sont de l'ordre de 2 à 12 %. Les principales limites à cette méthode, outre les aspects techniques, sont celles de la calorimétrie indirecte et le fait que la demi-vie d'élimination de l'eau doublement marquée oblige à un intervalle prolongé entre deux mesures d'enrichissement de l'ordre d'une à trois semaines (selon l'activité métabolique du sujet étudié). Ainsi, l'eau doublement marquée constitue la méthode de choix pour l'étude de la dépense énergétique en conditions de vie réelles.

1.3.2. Les déterminants et modalités d'expression de la DER

1.3.2.1. DER et composition corporelle

Les premières observations concernant les facteurs déterminant la valeur de la DER proviennent de l'étude des animaux. En effet, Kleiber se rend compte que plus un animal est

gros, plus sa DER est importante mais que la proportionnalité n'est pas stricte [112]. Il énonce donc la loi qui porte son nom : $DER = \alpha \times M^{0.75}$ avec α un coefficient de proportionnalité et M le poids de l'individu concerné. Depuis, en combinant des études sur la DE spécifique des organes et des études d'imagerie pour estimer leur masse, il a été possible d'évaluer la contribution de chaque organe ou groupe d'organe à la DER. Les travaux de Heymsfield et al. [113] établissent donc que le cerveau consomme environ 240 kcal/kg/j et représente environ 20 à 25 % de la DER d'un adulte en bonne santé. La DE des systèmes respiratoires, cardiovasculaires, urinaires et digestifs est estimée à environ 300 kcal/kg/j et représente également environ 25 % de la DER. La demande énergétique du système musculosquelettique au repos est moindre (de l'ordre de 15 à 20 kcal/kg/j), mais sa masse fait qu'il représente également environ 25 % de la DER. Enfin, le tissu adipeux a une DE de 4,5 kcal/kg/j. Si la masse des organes métaboliquement actifs et du cerveau ne varient pas significativement d'un individu à l'autre, les MM et MG peuvent être des facteurs notables de variation de la DER.

1.3.2.2. Normalisation par la composition corporelle

Ainsi, pour étudier les variations inter- ou intra-individuelles de la DER dues à des facteurs autres que ceux liés aux variations de composition corporelle, il est important de normaliser la DER par cette composition corporelle. Plusieurs alternatives ont été proposées. Les premiers essais de normalisation ont consisté à rapporter la DER au poids total mais cette approche reste grossière puisque nous venons de voir que la DE du tissu adipeux est quatre fois moindre que celle de la masse musculaire. Ainsi, à poids égal, des variations dans le rapport de la MM à la MG entraîne une variation notable de la contribution métabolique de ces deux tissus à la DER. En fait, le poids total n'explique que 50 % de la variabilité de la DER chez des adultes caucasiens [114].

Un deuxième niveau de normalisation a été proposé en se fondant sur les travaux de Kleiber. Les auteurs ont normalisé la DER par ce qu'ils ont appelé le poids métabolique c'est-à-dire le poids à la puissance 0,75 : $DER/P^{0.75}$. Ensuite, l'essor des techniques d'évaluation de la composition corporelle ont permis de normaliser la DER à la masse cellulaire active (évaluée par le potassium corporel total) ou la MM grâce aux techniques d'imagerie ou de BIA. La MM explique entre 65 et 85 % de la variation de la DER [115]. L'utilisation du rapport DER/MM pose néanmoins quelques problèmes. La régression entre DER/MM et MM présente une pente négative. Certains auteurs notent qu'il pourrait être tentant de conclure que l'activité métabolique des tissus diminue quand la corpulence augmente et que ceci est dû à

une diminution de la quantité relative de tissu métaboliquement actif avec l'augmentation de la corpulence. En fait, la pente négative de cette régression est liée à l'existence d'une ordonnée à l'origine non nulle de la régression linéaire de la DER et de la MM. Ainsi, le préalable pour comparer la DER/MM dans deux populations est de vérifier si les pentes et les ordonnées à l'origine des régressions linéaires de la DER et de la MM dans les deux populations sont similaires. Si les pentes et les ordonnées à l'origine sont égales alors, il sera possible de comparer les moyennes de DER/MM dans les deux populations ; sinon, l'interprétation portera sur les différences de pente et/ou d'ordonnée à l'origine [116,117].

1.3.2.3. DER, âge et sexe

La pente de la régression linéaire entre DER et MM, et donc la relation entre MM et DER, varie avec l'âge. Weinsier et al. expliquent cette différence par un changement des masses relatives des organes métaboliquement actifs et du muscle et de leur contribution à la DER [118]. La perte de MM observée au cours du vieillissement est liée non seulement à la perte de masse musculaire [119] mais également à la perte de masse de certains organes métaboliquement actifs [120]. En outre, la DE intrinsèque de ces organes diminue également avec l'âge [121]. Enfin, Geisler et al. montrent que le déclin de la DER avec l'âge est dépendante du sexe [122].

1.3.2.4. DER et statut hormonal

Le rôle des hormones thyroïdiennes dans le contrôle de la DER est majeur. Al-Adsani et al. montrent que la DER varie en fonction de la TSH chez des patientes traitées par thérapie substitutive thyroïdienne : le passage d'une valeur de TSH de 0,1 mU/L à 10 mU/L s'accompagne d'une diminution de la DER de 15 % [123]. A l'inverse, une étude transversale chez 885 sujets euthyroïdiens montre que la DER n'est pas associée aux concentrations plasmatiques de TSH, de T3 ou de T4 [124]; l'influence de la composition corporelle n'était néanmoins pas prise en compte dans les résultats. De plus, certains auteurs estiment qu'une synthèse extra-thyroïdienne de T3 avec un effet auto ou paracrine pourrait être impliquée dans la régulation de la DER. Deux mécanismes principaux sont impliqués : au niveau musculaire, une inefficacité du transport calcique ATP-dépendant par la *Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase* ; et par ailleurs, une surexpression des protéines découplantes (UCP) dans les mitochondries du tissu adipeux brun [125].

Le système nerveux sympathique influence également la DER. L'étude de Staten et al. montre que dès une concentration plasmatique en noradrénaline supérieure à 90 pg/mL (qui est une concentration physiologique), il est possible d'observer une augmentation significative de la DER [126]. Inversement, le traitement par un β -bloquant, le propranolol, diminue la DER [127]. En fait, il existe une synergie entre les axes thyroïdiens et noradrénergique dans la régulation de la DER.

1.3.2.5. Les équations prédictives

La connaissance des facteurs influençant la DER chez les individus en bonne santé a permis de modéliser la DER. De nombreuses équations ont été proposées pour calculer la DER de sujets à partir de données anthropométriques. L'établissement de ces équations implique donc l'utilisation d'une méthode de référence appliquée à une population de référence. Les travaux fondateurs dans ce domaine sont ceux de Harris et Benedict qui établirent, chez 136 hommes et 103 femmes, une équation permettant de calculer la DER en fonction de la taille, du poids, de l'âge et du sexe [128]. Dans sa forme actuelle, l'équation d'Harris et Benedict la plus utilisée est une version modifiée par Roza et Shizgal qui inclut, outre les 236 sujets initiaux, 101 sujets supplémentaires qu'Harris a ajouté ultérieurement à sa cohorte [129].

Chez l'homme :

$$\text{DER} = 88,362 + 4,79 \times \text{Taille} + 13,397 \times \text{Poids} - 5,677 \times \text{Age}$$

Chez la femme :

$$\text{DER} = 477,593 + 3,098 \times \text{Taille} + 9,247 \times \text{Poids} - 4,330 \times \text{Age}$$

A propos de ces deux équations de régression, l'âge moyen de la population est de 30 ans (écart-type de 14 ans) chez les hommes et de 40 ans (écart type de 22 ans) chez les femmes. Elle n'est donc pas adaptée à une population gériatrique. Notons également que l'intervalle de confiance à 95 % de la régression est très large puisqu'il représente ± 13 % de la DER calculée (DERc) pour un homme de 50 ans, 70 kg et 1,70 m. De très nombreuses équations ont été proposées pour calculer la DER chez des sujets en bonne santé. Par exemple, Wells et al. ont étudié la pertinence pour la détermination de la DER d'agréger 14 équations disponibles pour des sujets en bonne santé [130]. Les variables de ces équations peuvent être la taille, le poids, l'âge, le sexe, la surface corporelle ou la composition corporelle. Sur les 14 équations testées, une seule présentait un biais moyen non statistiquement différent de 0 (biais moyen compris entre -92 et 194 kcal/j selon les

différentes équations) mais, comme pour l'équation de Harris et Benedict, toutes présentent une limite d'agrément de l'ordre de 300 kcal/j. Le fait que ces équations présentent des coefficients de corrélation élevés mais des limites d'agrément larges permettent leur utilisation dans de grandes cohorte mais limite leur précision dans l'analyse des besoins nutritionnels au niveau individuel.

Dans une étude incluant 217 sujets (dont 75 % en surpoids ou obèse), l'ajout au modèle classique, comprenant âge, poids, taille et sexe, des concentrations plasmatiques de TSH, d'insuline et de cortisol n'améliore pas la capacité de prédiction, la DERc n'étant comprise entre 90 et 110 % de la DER mesurée (DERm) que dans 40 % des cas [131].

En ce qui concerne les équations utilisables dans les situations pathologique, deux solutions sont proposées. Elles peuvent être spécifiquement développées à partir de patients présentant les pathologies d'intérêt aboutissant à de nouvelles équations spécifiques ou elles peuvent utiliser une équation générale à laquelle un coefficient multiplicateur est appliqué. Dans le cas du cancer, le coefficient multiplicateur le plus souvent utilisé est 1,3. Enfin, par soucis de simplification, certains auteurs et certaines sociétés savantes recommandent un apport en énergie de l'ordre de 25 à 30 kcal/kg pour les patients atteints de cancer.

1.3.2.6. La normalisation selon Boothby et Sandiford

En 1922, Boothby et Sandiford étudient la DER chez plus de 8 000 individus en bonne santé ou atteints de diverses pathologies [132]. Ils sont les premiers à opposer DERm et DERc. Ils observent que 92 % et 82 % d'une cohorte de 127 sujets en bonne santé présentent une DERm comprise entre 90 % et 110 % des valeurs de DERc obtenues respectivement par les formules de Dubois et de Harris et Benedict. Ils observent également que chez des patients présentant des néoplasies, ce chiffre n'est plus que de 55 %, et que 40 % des malades ont une DER supérieure à 110 % à la valeur prédite (par la formule de Dubois). Comme Boothby et Sandiford, il est possible de comparer la DERm à la DERc obtenue par une formule de référence, le plus souvent celle de Harris et Benedict, pour définir trois classes métaboliques.

Tableau 3 : Définition de l'hypo, normo ou hypermétabolisme en fonction du rapport de la DERm à la DERc

Hypométabolisme	$DERm \leq 90 \% \text{ de } DERc$
Normométabolisme	$90 \% \text{ de } DERc < DERm < 110 \% \text{ de } DERc$
Hypermétabolisme	$DERm \geq 110 \% \text{ de } DERc$

DERc = dépense énergétique de repos calculée, DERm = dépense énergétique de repos mesurée

Deux méthodologies distinctes sont alors retrouvées dans la littérature utilisant la classification de Boothby. Certains auteurs l'utilisent de manière brute en considérant que chaque valeur calculée est le contrôle de la valeur mesurée. Notons néanmoins que l'intervalle de confiance à 95 % de la formule de Harris et Benedict représente environ 15 % de la valeur de la DER. Cette limite n'est pas tellement problématique pour les études épidémiologiques du fait que la somme des erreurs tend à s'annuler mais introduit une grande variabilité dans l'utilisation du paramètre au niveau individuel. De plus, la formule de Harris et Benedict, même dans sa forme révisée par Roza et Shizgal, a été développée à partir d'un nombre limité de patients et dans la première moitié du XXème siècle. D'autres études intègrent un groupe contrôle de sujets sains et comparent la répartition entre les différentes classes métaboliques dans les deux groupes. Cela permet de s'affranchir en particulier de l'effet générationnel.

1.3.3. Les variations de la DER au cours du cancer

Les premières observations concernant le métabolisme énergétique des patients atteints de cancer datent de 1869 avec les travaux de Pettenkofer et Voit montrant que la consommation d'O₂ d'un patient atteint d'une leucémie était plus élevée que celle d'un patient en bonne santé (in [133]). La première étude de cohorte, publiée en 1914 par Wallersteiner (in [133]) et réalisée chez 26 patients atteints de cancer de l'estomac, observe que plus de la moitié de ceux-ci ont une DER anormalement élevée en prenant 30 kcal/kg comme seuil de référence. Il observe également que l'exérèse de la tumeur permet de normaliser la DER chez un patient. Dans une étude de 1951 [134], les patients ayant un cancer présentaient une DER plus importante que celles des tables de référence disponibles pour les adultes en bonne santé. De plus, les patients ayant la DE la plus élevée (en valeur absolue) présentaient la croissance tumorale la plus importante et la moins bonne réponse aux traitements tandis que la réponse au traitement s'accompagnait d'une diminution de leur DE. Enfin, les auteurs concluaient que l'augmentation de la DE semble trop importante pour être uniquement liées aux altérations du

métabolisme énergétique de la cellule tumorale seule et ils émettaient l'hypothèse qu'elle pourrait être due à des modifications du métabolisme des cellules saines dictées par la tumeur. Cet article soulevait donc un certain nombre de problématiques que de nombreux travaux récents continuent d'explorer : Comment caractériser les altérations du métabolisme énergétique ? Quelles en sont les causes et les conséquences ?

1.3.3.1. Prévalence de l'hypermétabolisme

Parler de prévalence de l'hypermétabolisme implique l'utilisation de la classification de Boothby car il n'existe pas de seuils de référence pour la DER rapportée à la MM. Parmi les études récentes incluant tout type de cancer, l'équipe de Goldwasser, utilisant la classification de Boothby, observe dans une cohorte de 390 patients ou un sous-ensemble de 270 patients qu'environ 50 % des patients sont hypermétaboliques et 20 % hypométaboliques [135,136]. La prévalence de l'hypermétabolisme dans cette cohorte tout venant est similaire à celles de la littérature allant de 48 à 63 % [137–139]. En revanche, dans les travaux de l'équipe de Goldwasser, la prévalence de l'hypométabolisme semble un peu plus élevée que dans les études de Bosaeus (1,4 %) et de Cao (9,8 %).

En ce qui concerne le niveau d'augmentation de la DER, la méta-analyse de Nguyen et al. incluant 1453 patients de 28 études décrit, à MM égale, une augmentation moyenne de 9 % de la DER chez les patients atteints de cancer [140]. La contribution réelle de ce phénomène à la négativation de la balance énergétique fait débat. Si, chez un sujet en bonne santé, une augmentation de 9 % de la DER correspondent à un besoin d'énergie supplémentaire de l'ordre de 100 à 200 kcal, les patients atteints de cancer ont tendance à diminuer leur niveau d'activité physique d'où une diminution de la DEJ. Néanmoins, dans le contexte de la cachexie, c'est-à-dire lorsqu'il existe une anorexie qui peut être très marquée, l'augmentation de la DER est réellement un facteur aggravant.

Les modifications de la DE pourraient varier en fonction du type tumoral mais les données sont parfois contradictoires.

Dans les cancers digestifs, l'étude de Macfie [141] évalue l'augmentation de DER lié au cancer digestif à un peu moins de 300 kcal à MM fixe. Cependant, l'étude de Dempsey et al. (n = 173) retrouve 36 % de patients hypométaboliques et 22 % d'hypermétaboliques [142]. Par ailleurs, en tenant compte du type de cancer, il apparaît que les patients atteints de cancer de l'estomac présentaient plus fréquemment un hypermétabolisme que ceux atteints d'un cancer colorectal (CRC), plutôt normométaboliques, ou du foie ou du pancréas, qui sont

souvent hypométaboliques. Les données sur le CRC ont été confirmés par certains [143], mais pas par Weimann et al. qui observent un hypermétabolisme chez 53 % des patients [144]. Dans le cancer gastrique, Fredrix et al. retrouvent l'absence d'élévation de la DER [143]. Dans le cancer du pancréas, Vaisman et al. n'observent pas de modification significative de la DER rapportée à la MM (DER/MM) comparé à des individus en bonne santé (34,4 vs 33,3 kcal/kg MM/j respectivement) [145]. Dans le cancer de l'œsophage, les résultats sont très hétérogènes allant d'une absence d'augmentation de la DER dans les études de Thomson et al. et d'Okamoto et al. [146,147] à des prévalences d'hypermétabolisme de 57 et 68 % respectivement dans celles de Wu et al. et de Beltram et al [148,149].

Dans les cancers ORL, Silver et al n'observent pas d'anomalie de la DER chez leurs patients avant traitement (17 patients) [150]. Langius et al, chez 71 patients, n'observent pas non plus d'anomalie de la DER [151]. En revanche, dans un travail récent, Souza et al montrent chez 140 patients une prévalence de l'hypermétabolisme de 57 % [152].

Dans le CBPNPC, la prévalence de l'hypermétabolisme est comprise, selon les études entre 38 et 77 % [153–155]. Fredrix et al. observent une augmentation moyenne d'environ 200 kcal/j chez ces patients [156].

Pour les cancers de la sphère urologique (vessie, rein et surrénale), Xu et al. rapportent une DER/MM plus élevée chez les patients que chez les contrôles (27,58 vs 26,66 kcal/kg MM/j). Ils mettent également en évidence que si le rapport DER_m/DER_c moyen ne diffère pas entre les contrôles et les patients, la fréquence de l'hypermétabolisme est plus élevée chez les patients (50 vs 35,1 %). En stratifiant les patients en fonction du type tumoral, les auteurs observent que les cancers du rein et des surrénales entraînent une augmentation de la DER/MM par rapport aux contrôles sains à la différence des cancers de la vessie [157].

1.3.3.2. Altération de la DER et progression de la maladie

L'influence de la progression de la maladie, en termes de métastases ou de volume tumoral, sur la DER a été très étudiée. Les premières études ont observé que la DER était plus élevée chez les patients au stade métastatique [133].

Les résultats des études plus récentes sont plus contrastés. Knox et al. observent dans leur cohorte de sujets atteints de différents types de cancer, que les patients normométaboliques ont une maladie plus récente que les patients hypermétaboliques mais ils n'observent pas de différence dans la charge tumorale ou la présence de métastases hépatiques [158]. Les travaux de Hansell et al. ne montrent pas de différence de la DER/MM selon la

présence ou non de métastases dans leur cohorte de tout type de cancer [159], ce qu'ils confirment également en stratifiant en fonction du type tumoral [160]. L'étude de Cao et al. dans une grande cohorte de plus de 700 patients atteints de tous types de cancer n'observent pas non plus de différence de DER/MM entre les stades I, II et III mais uniquement une augmentation au stade IV [137]. Jouinot et al. et Vazeille et al. montrent que les patients atteints de tout type de cancer et présentant un hypermétabolisme ont un risque accru d'avoir un *performans status* plus dégradé que les patients normométaboliques [135,136]. En revanche, Dev et al., utilisant l'échelle d'Edmonton pour évaluer les symptômes de patients, ne retrouvent pas de relation entre métabolisme énergétique et aggravation des symptômes [161].

Dans les cancers digestifs, Macfie et al. estiment que, par rapport à des contrôles sains, le stade métastatique représente, à MM fixée, une augmentation de DE de 241 kcal/j alors qu'elle est de 48 kcal/j chez des patients dont le cancer est au stade localisé [162]. A l'inverse, Dempsey et al. [142] ne montrent pas de différence dans le stade de la maladie ou dans la proportion de métastases hépatiques en fonction de l'état métabolique des patients. En revanche, la durée moyenne de la maladie tendait à être plus longue chez les patients hypermétaboliques (14,2 mois) et hypométaboliques (9,5 mois) que chez les patients normométaboliques (4,5 mois, $p = 0,06$). Le test statistique aurait probablement atteint la significativité en restreignant la comparaison aux patients hyper- et normométaboliques. Lieffers et al., chez des patients atteints de CRC, montrent que chaque augmentation d'un kilogramme de la masse du foie entraîne une augmentation de la DER de 343 kcal/j [163]. Les auteurs estiment que l'essentiel de l'augmentation de la masse du foie est lié à la présence de métastases. Weimann et al. ne montrent pas non plus de différence de DER chez des patients atteints de CRC aux stades localisé ou métastatique [144]. En revanche, Ravasco et al. notent une augmentation de la DER rapportée au poids chez les patients atteints de CRC au stade III et IV par rapport aux patients aux stades I et II [164]. L'étude de Ceolin Alves et al. montre une DER significativement plus élevée chez les patients aux stades I et II que chez les patients aux stades III et IV (1743,8 kcal/j vs 1258,1 kcal/j) mais notent une diminution significative de la MM chez les patients ayant un cancer avancé (41,5 vs 49,6 kg) [165]. Purcell et al. montrent que le stade de la maladie a une influence sur l'évolution de la DER chez 46 patients atteints de CRC au stade III ou IV ($p = 0,042$) [166]. Dans le cancer du pancréas, Vaisman et al. ne montrent pas de différence de la DER/MM entre les patients atteints d'une maladie localisée et les patients atteints d'une maladie avancée non résécable [145].

Dans une petite étude incluant des patients atteints de sarcome, Arbeit et al. observent une augmentation significative de la DER rapportée au poids chez les patients au stade métastatique par rapport à des contrôles sains mais ne mentionnent pas la significativité par rapport aux patients atteints de sarcome à un stade localisé (25,6 vs 21,4 kcal/kg respectivement) [167].

Dans le cancer de l'ovaire, Dickerson et al. n'observent pas de différence de DER entre les patientes atteintes d'un cancer aux stades I ou II et celles ayant un cancer aux stades III ou IV [168].

Dans le CBPNPC, Stall-van den Brekel et al. ne montrent pas non plus de différence dans les paramètres décrivant la DER [169] alors que Takemura et al. montrent une augmentation de la DER rapportée au poids chez les patients ayant un cancer broncho-pulmonaire au stade IV [170].

Dans les cancers de la sphère urinaire, Xu et al. montrent que la DER/MM est plus élevée chez les patients atteints d'un cancer au stade IV qu'aux stades I ou II [157].

En ce qui concerne le volume tumoral, les travaux de Koea et al. montrent une corrélation entre la masse tumorale globale (primitif + métastases) et la consommation en dioxygène par unité de poids [171]. Par ailleurs, Chen et al. montrent que chez des patients atteints de cancer hépatocellulaires localisés, la DER rapportée au poids est plus élevée chez les patients ayant le volume tumoral le plus élevé (24,21 vs 20,54 kcal/kg/j) [172].

Ainsi, l'effet du stade de la maladie sur la DER semble complexe. Peu d'études associent directement métastases et augmentation de la DER. En revanche, il semble que les altérations de la DER soient associées à un volume tumoral important et à une altération de l'état générale plus prononcée.

1.3.3.3. Altération de la DER et balance énergétique

La balance énergétique dépend à la fois des apports et des besoins énergétiques de l'individu. Si la négativation de la balance résulte toujours du fait que les apports énergétiques soient inférieurs aux besoins, l'amplitude du déséquilibre est parfois difficile à prédire. Par exemple, lors d'une diminution chronique des apports énergétique, il peut se mettre en place une diminution de la DER telle qu'elle peut être observée chez les patientes atteintes d'anorexie mentale [173]. A l'inverse, l'augmentation chronique de la DE journalière (provoquée par de l'exercice physique) s'accompagne d'une compensation partielle de la prise alimentaire [174].

En fait, le patient atteint de cancer perdrait sa capacité à adapter sa prise alimentaire à ses besoins en énergie. Fredrix et al. [153] montrent dans une petite étude incluant 39 patients (cancers gastro-intestinaux et du poumon) et 40 sujets sains que la prise alimentaire n'est pas augmentée chez les patients atteints de cancer malgré une DE augmentée (cancer du poumon). Chez les patients présentant une anorexie, la DER n'est pas non plus différente de celle des patients présentant un appétit conservé. Les travaux de Bosaeus et al. sur leur cohorte de 297 patients montrent que l'apport énergétique n'est pas différent chez les patients hyper- et normométaboliques [139]. Enfin, Vazeille et al. montrent, chez 334 patients, que l'apport énergétique ne varie pas avec le statut métabolique et que ceci se traduit par une balance énergétique plus basse chez les patients hypermétaboliques [136]. La conséquence est donc une balance énergétique négative.

1.3.3.4. Altération de la DER et perte de poids

Quelles sont les conséquences de ces déséquilibres énergétiques sur l'évolution pondérale ? Dès 1951, Waterhouse et al. montrent que les patients ayant la DER la plus importante sont ceux qui perdent le plus de poids [134]. Différentes études [137,169] distinguant les patients avec et sans perte de poids observent qu'en moyenne ceux qui ont une perte de poids ont une DER/MM plus élevée. Lindmark et al. notent en revanche qu'à un niveau avancé de perte de poids, les DER des patients deviennent équivalentes à celle de patients sévèrement dénutris sans cancer suggérant l'existence d'un phénomène d'adaptation se mettant en place tardivement [175]. Notons toutefois que, dans l'étude de Dev et al. chez des patients atteints de tout type de cancer à un stade avancé, les patients hypermétaboliques n'avaient pas une perte de poids sur trois mois supérieure à celle des patients normométaboliques (8,5 vs 7,2 kg ; NS) [161]. Hansell et al. n'observent pas de différence de

DER/MM entre les patients atteints d'un cancer et en perte de poids par rapport à des contrôles de poids stable, de même que dans l'étude précédente ; toutefois, ils observent une convergence des dépenses énergétiques aux poids les plus faibles accréditant la thèse de l'existence d'un phénomène adaptatif aux situations de dénutrition les plus sévères [159]. L'étude de Vazeille et al. est plus contrastée. Elle montre que le risque d'observer une perte de poids de plus de 5 % est plus grand chez les patients hypermétaboliques (OR = 1,83) mais pas d'observer une perte de poids de plus de 10 % (OR = 1,16 ; NS) [136]. L'étude de Bosaeus et al. présente également des résultats contrastés. En effet, elle montre que les patients présentant la perte de poids la plus importante ont une DER rapportée au poids plus importante que les patients ayant un poids stable (24 vs 22,5 kcal/kg/j) mais les patients hypermétaboliques n'avaient pas un pourcentage de perte de poids plus important [176].

Les études dans des groupes homogènes de patients ont donné également des résultats variables.

Chez les patients atteints de cancer digestifs, Fredrix et al montrent qu'il existe une faible corrélation ($r = 0,3$) entre la DER/MM et le pourcentage de perte de poids [143].

Chez les patients atteints de CBPNPC, cette même équipe montre que la corrélation semble plus forte ($r = 0,69$) [177]. Staal-van den Brekel et al montrent également que les patients présentant une perte de poids ont un rapport DERm/DERc plus important que les patients ne présentant pas de perte de poids (124 vs 155 %) [154]. Toutefois, Simons et al. montrent que la DER rapportée à la masse cellulaire active (BCM) n'est pas significativement différent chez les patients présentant une perte de poids de plus de 10 % (58 vs 53 kcal/BCM/j, NS) [178]

L'étude de Wu et al chez des patients atteints de cancer de l'œsophage montre également une augmentation de la DER/MM chez les patients en perte de poids (36,2 vs 31,4 kcal/kg/j) [179].

Chez les patients présentant un sarcome, Arbeit et al. montrent que les patients ayant la DER la plus importante sont ceux qui perdent le plus de poids [167].

L'étude de Dickerson et al. chez des patientes atteintes de cancer gynécologique ne met pas en évidence de corrélation entre rapport DERm/DERc et perte de poids. Notons que les cancers gynécologiques ne sont pas les cancers entraînant le plus fréquemment d'hypermétabolisme (34 % de patientes hypermétaboliques dans cette étude) [168].

1.3.3.5. Altérations de la DER et traitements du cancer

1.3.3.5.1. Effets de la chirurgie

Les études les plus anciennes montraient que l'ablation de la tumeur pouvait normaliser la DER [133,134]. Les travaux plus récents ont donné des résultats plus contrastés probablement du fait de différences de type tumoral, d'avancement de la maladie, de statut métabolique préopératoire et de méthodologie.

Luketich et al. montrent dans une cohorte de patients atteints de tout type de cancer que la résection d'une tumeur localisée normalise le rapport DER_m/DER_c dans le cas où les patients étaient hyper ou hypométaboliques en préopératoire mais que le rapport DER_m/DER_c a tendance à augmenter en postopératoire de la résection de la tumeur primitive d'un cancer métastasé [138]. Il est dommage que les auteurs n'aient pas intégré de mesure de la composition corporelle à leur étude.

Fredrix et al. se sont intéressés aux variations de la DER en période postopératoire précoce (7 jours) d'un cancer de l'estomac ou d'un CRC [180]. Huit pour cent des patients étaient hypermétaboliques en période préopératoire alors que 54 % l'étaient en période postopératoire. De plus, le rapport DER_m/DER_c augmentait significativement uniquement chez les patients présentant une complication postopératoire (104 vs 115 %). Si les auteurs n'ont pas testé l'association entre présence d'une altération du métabolisme énergétique en période préopératoire et la survenue de complications en période postopératoire, les résultats bruts ne semblent pas indiquer une telle relation (3 % de patients hypermétaboliques en préopératoire dans le groupe sans complication contre 8 % dans celui avec complications). Notons toutefois que ces cancers digestifs ne sont pas associés à une importante augmentation de la DER [142,143]. Weimann et al. montrent, eux, à 14 jours postopératoires une augmentation de la DER rapportée à la BCM qu'ils attribuent à une diminution de cette dernière. Ces modifications sont donc probablement liées aux effets de l'acte chirurgical plutôt qu'à la tumeur [144]. Hansell et al. montrent que le retrait chirurgical de la tumeur chez les patients présentant des métastases hépatiques ne modifie pas la DER en postopératoire [181].

Fredrix et al. montrent, dans le cancer du poumon, à 18 mois postopératoires, que les patients qui n'avaient pas eu de récurrence ont gardé une DER/MM égale à celle mesurée en préopératoire alors que les patients en rechute avaient une DER/MM significativement augmentée (28,7 vs 30,3 kcal/kg MM) [156]. Avoir des mesures aussi espacées dans le temps permet d'apprécier les effets indépendamment de la chirurgie mais le nombre de patients

perdus de vue (70 %) limite les conclusions. Les patients perdus de vue avaient un pronostic plus sombre à leur inclusion ce qui biaise probablement les résultats de cette étude.

Une étude japonaise étudiant l'effet de la chirurgie du cancer de l'œsophage montre, chez des patients normométaboliques en préopératoire, que la DER rapportée au poids était augmentée au septième jour postopératoire puis redescendait à son niveau préopératoire au 14^{ème} jour [147]. L'augmentation de la DER rapportée au poids au 7^{ème} jour est donc probablement simplement en réaction à l'acte chirurgical. Cette même équipe a conduit le même protocole expérimental chez des patients atteints de cancer pancréatique ou des voies biliaires [182]. Les patients ne présentaient pas d'hypermétabolisme en période préopératoire mais une augmentation de la DER rapportée au poids à J7 et un léger infléchissement à J14 avec un rapport DER_m/DER_c toujours significativement élevé (110 %). Il est probable que cette augmentation soit liée aux suites opératoires et que la DER rapportée au poids revienne à sa valeur initiale plus tardivement.

Dans le sarcome, Arbeit et al. [167] montrent une diminution de la DER après résection de la tumeur chez 4 de leurs patients atteints de sarcome. Avec toutes les réserves liées au peu de patients inclus, l'ampleur de la diminution est corrélée au volume tumoral ($r = 0,999$).

En somme, il semble donc que la résection de la tumeur normalise la DER des patients pour lesquels elle était anormalement élevée en période préopératoire.

1.3.3.5.2. Effets de la chimiothérapie

La question des relations entre DER et chimiothérapie est double : comment le traitement modifie-t-il la DER et existe-t-il un effet des anomalies du métabolisme énergétique sur la réponse au traitement ?

Chez 12 patients traités pour une leucémie aigüe, Lerebours et al. ont mesuré la DER durant le premier cycle de chimiothérapie (cytarabine et zorubicine) [183]. Ils remarquent que si le rapport DER_m/DER_c est élevé à T0 (134 % en moyenne), la DER rapportée au poids diminue significativement à J3 avant revenir à la valeur pré-thérapeutique à J7. Les auteurs notent également que l'intensité de la diminution de la DER à J3 semble corrélée à la réponse tumorale : plus la baisse est importante, plus la réponse est bonne. En répétant ce travail sur plusieurs cycles de chimiothérapie, cette fois chez des patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens, cette même équipe observe également une diminution significative de la DER à J3 et J5 de la première cure de chimiothérapie (doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine,

bléomycine) [184]. Il semble en revanche que la DER ne soit pas remontée ensuite puisqu'elle s'est maintenue à ce niveau plus bas jusqu'au J0 de la deuxième cure au cours de laquelle la DER ne varie pas. Au moment de la troisième cure, les auteurs observent une augmentation significative de la DER dès le deuxième jour et au moins jusqu'au cinquième. Cette fois, les auteurs ne mettent pas en évidence de différence de variation de la DER en fonction de la réponse au traitement. Les auteurs imputent les différences de variation au cours des trois cures aux différences de réponse de l'hôte et de la tumeur au cours du temps. Ils estiment en effet que l'essentiel de la réduction de la masse tumorale est atteint durant la première cure et que durant celle-ci, c'est la diminution de l'activité tumorale qui se reflète dans le changement de la DER. Durant la deuxième cure, l'absence de modification de la DER serait en fait le reflet d'un état d'équilibre entre effet sur la tumeur et effet sur l'hôte et qu'au moment de la troisième cure, le traitement n'aurait plus d'effet sur la tumeur mais uniquement sur l'hôte. Une étude récente observe également une diminution de la DER/MM après un premier cycle d'une chimiothérapie à base de daunorubicine pour une leucémie aigüe [185]. Les auteurs montrent qu'avant traitement les patients avaient une DER/MM plus élevée que des sujets sains (38,97 vs 30,83 kcal/kg MM/j) mais qu'après la première cure, la DER/MM n'était pas différente de celle des sujets sains (32,76 kcal/kg MM/j).

Dans le CBPPC, Jebb et al. montrent que la DER était élevée en période pré-thérapeutique (DER_m/DER_c : 108 %) [186]. Les auteurs observent une diminution significative de la DER/MM uniquement chez les patients qui répondent au traitement (-3,8 kcal/kg MM/j). Ces résultats sont confortés par ceux de Staal-van den Berkel et al. qui observent aussi une diminution de la DER ajustée à la MM avant et après 5 cures de chimiothérapie (cyclophosphamide, doxorubicine et étoposide) [187].

Dans le cancer du sein, Kutynec et al. n'observent pas de différence de DER/MM avant et après un traitement par doxorubicine et cyclophosphamide [188]. Une autre étude incluant des patientes recevant un traitement adjuvant par cyclophosphamide, méthotrexate et 5-Fluorouracile ou 5-Fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide pour un cancer du sein montre une diminution de la DER/MM (MM appréciée par la mesure des plis cutanés) après C3 (à mi-traitement, non testée statistiquement) puis une augmentation atteignant la valeur pré-thérapeutique à la fin du traitement et persistant une année après la fin du traitement [189]. Cette même équipe a réalisé une étude similaire chez des patients atteints de cancer avancés du sein, du poumon ou de mélanomes et n'observe pas de différence significative de DER/MM (MM toujours évaluée par la mesure des plis cutanés) avant et après le traitement [190]. Une dernière étude s'intéressant aux variations de la DER au cours du traitement

adjuvant du cancer du sein par 5-Fluorouracile, épiburicine et cyclophosphamide ou doxorubicine et cyclophosphamide ne montre pas de différence de DER ni de MM durant le traitement [191].

Jouinot et al. montrent en analyse univariée que le statut métabolique des patients est associé au risque de développer un effet indésirable précoce et limitant (OR = 2,36) [135]. Ce résultat n'est pas confirmé lors de l'analyse multivariée ($p = 0,116$). Une autre étude a montré, chez des patients traités par immunothérapie, que l'hypométabolisme était associé en analyse multivariée à une augmentation du risque de progression (OR = 1,77, $p = 0,0004$) [155].

1.3.3.5.3. Effets de la radiothérapie

Peu d'études se sont intéressées aux relations entre DER et radiothérapie.

Dans le cas de la radiochimiothérapie, deux études chez des patients présentant un cancer ORL observent, pour l'une, une diminution de la DER/MM selon une courbe en U avec une diminution jusqu'à la deuxième semaine de traitement puis un retour jusqu'au niveau des valeurs pré-thérapeutiques à la fin du traitement et qui persiste à ce niveau deux semaines après la fin du traitement [151], et, pour l'autre, au contraire une augmentation de la DER/MM [150]. Dans le cancer du sein, Kutynec et al. [188] rapportent une augmentation significative de la DER/MM après radiothérapie (+ 2kcal/kg MM/j).

Une seule étude, dans le CRC, s'est intéressée à l'effet de la radiothérapie seule sur la DER. A la fin du traitement, elle fait état d'une diminution de la DER chez les patients répondeurs mais une augmentation de la DER chez les non répondeurs [164].

1.3.3.6. Altération de la DER et survie

Les altérations de la DER étant associées à un bilan énergétique négatif, une perte de poids et une diminution de l'efficacité et de la tolérance aux traitements, il est légitime de s'interroger sur les conséquences sur la survie.

Dans une étude réalisée chez 390 patients atteints de tout type de cancer, l'hypermétabolisme était associé à une diminution de la survie (14,6 vs. 21,4 mois) par rapport aux patients normométaboliques [136]. En comparaison avec une prise en charge palliative exclusive, le traitement médicamenteux améliore significativement la survie des patients normométaboliques (22,4 vs 9 mois) et hypométaboliques (19,2 vs 9,3 mois) mais pas celle des patients hypermétaboliques (16 vs 11,9 mois). La même équipe montre, dans le sous-groupe de patients traités, que la survie est la plus faible chez les patients au stade

métastatique présentant un hypermétabolisme (17,3 mois) [136]. Les patients hypométaboliques avaient un pronostic intermédiaire avec une médiane de survie de 22 mois et, chez les patients normométaboliques, la médiane de survie n'était pas atteinte. Bosaeus et al. eux-aussi rapportent une diminution de la survie chez les patients hypermétaboliques [139].

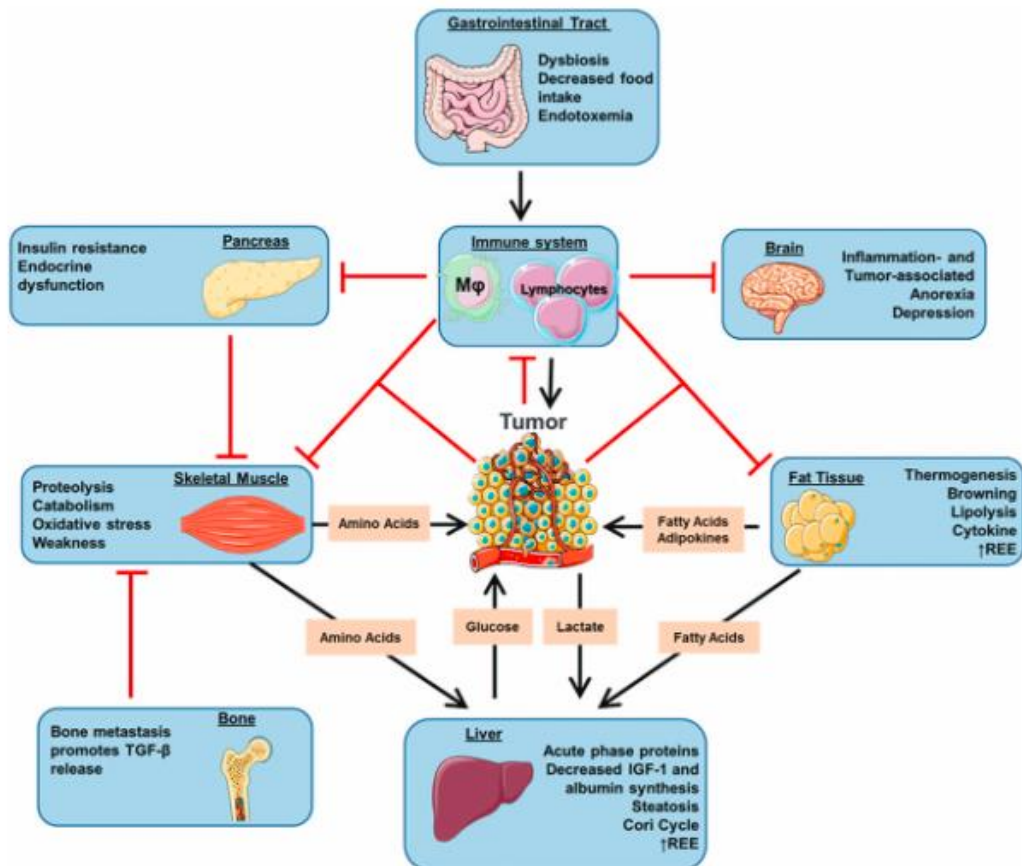
Dans une petite cohorte, Jatoi et al. montrent que la survie sans progression, chez les patients atteints d'un CBPNPC, est plus faible chez les patients hypométaboliques que chez les hypermétaboliques (19 vs. 29 mois) [192]. Notons que, dans cette étude, chaque patient est apparié à un sujet sain contrôle et n'est classé comme hypo ou hypermétabolique que si sa DER est respectivement inférieure ou supérieure à celle de son contrôle.

Ainsi, la valeur pronostique de l'altération de la DER incite à approfondir la connaissance des mécanismes à son origine afin d'identifier des populations à risque et des leviers thérapeutiques.

1.4. Cachexie cancéreuse et altération de la DER

La figure 7 présente une vue simplifiée des différents mécanismes mis en jeu lors de la cachexie cancéreuse.

Figure 7 : Mécanismes impliqués dans la cachexie cancéreuse



L'inflammation est un facteur central du développement et de la progression de la cachexie cancéreuse. Son effet central anorexigène et ainsi que ses effets protéolytiques musculaires et lipolytiques fournissent des substrats énergétiques et anaboliques au métabolisme tumoral contribuant ainsi au maintien d'une balance énergétique négative [193].

1.4.1. L'inflammation au cours du cancer

Les liens entre cancer et inflammation sont complexes. L'inflammation intervient à tous les stades : l'initiation, la promotion et l'envahissement. L'inflammation peut avoir deux origines, éventuellement associée, dans le cancer.

La première, dite extrinsèque, est une inflammation chronique à l'origine du cancer et liée à une infection chronique (virus de l'hépatite B, helicobacter pylori ...), des maladies inflammatoires chroniques ou l'exposition à des polluants ou des contaminants environnementaux tels que l'amiante ou les particules de silice. Les cytokines pro-inflammatoires (en particulier l'IL-1 et le TNF α) sécrétées activent le facteur de transcription NF κ B qui est un acteur majeur de la transformation et de la progression cancéreuse [194].

L'inflammation peut au contraire être d'origine intrinsèque. Dans ce cas, la cellule cancéreuse est à l'origine du développement d'une niche pro-inflammatoire. De nombreux types de cellules cancéreuses sont susceptibles de produire différents facteurs tels que des cytokines, des facteurs chimiotactiques ou de croissance qui vont contribuer à la fois à l'apparition d'une inflammation systémique et à la progression de la maladie. La formation de cet environnement pro-oxydant peut être liée aux mutations touchant les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur à l'origine de la transformation. L'exemple le plus classique est la mutation RET/PTC dans le cancer papillaire de la thyroïde. Cette mutation induit la sécrétion par la cellule de cytokines et de chemokines qui vont à leur tour entraîner le recrutement de cellules immunitaire comme les macrophages infiltrant la tumeur [195]. D'autres oncogènes sont également impliqués dans la régulation de la réponse inflammatoire. Par exemple, l'activation conditionnelle de Ras provoque la sécrétion d'IL-6 *in vitro* dans des cellules humaines de rein en culture et cette sécrétion d'IL-6 est nécessaire à la transition de ces cellules vers la malignité [196]. L'expression de Myc permet la régulation transcriptionnelle d'une isoforme de PGES inductible et induit donc la production de PGE2, un eicosanoïde pro-inflammatoire [197]. L'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (p53, RB, APC...) est également un facteur d'inflammation. Cette dernière peut être indirecte, c'est-à-dire une réponse aux dommages tissulaires liés à la perte de fonction ou bien directe, en lien avec la levée d'une inhibition sur la transcription de gènes de cytokines et de chemokines [198]. Par ailleurs, la réponse immunitaire vis-à-vis du processus tumoral peut être également impliqué dans ce phénomène inflammatoire par le recrutement d'un large panel de cellules du système immunitaire dont des macrophages de phénotype pro-inflammatoire.

Ainsi, l'inflammation peut tout à la fois précéder et être à l'origine du phénomène de carcinogenèse et être la conséquence de l'interaction entre la tumeur et l'hôte. Les médiateurs de l'inflammation sécrétés au niveau de la tumeur peuvent être produits par les cellules tumorales elles-mêmes et/ou par les cellules immunitaires par lesquelles elle est infiltrée.

1.4.2. Altérations métaboliques au sein de la tumeur

L'altération métabolique de la tumeur la plus documentée est l'effet Warburg. Otto Warburg démontra dans les années 1920 que des cellules cancéreuses produisaient une quantité importante de lactate à partir du glucose même en situation aérobie. Il émit l'hypothèse que cette glycolyse aérobie, telle qu'il l'avait appelée, était liée à un dysfonctionnement mitochondrial affectant le cycle de Krebs ou la chaîne respiratoire. Parmi

les hypothèses actuelles pour expliquer ce phénomène, l'augmentation du flux glycolytique présente des avantages pour les cellules en prolifération. Il produit deux équivalents réduits NADH, H^+ anti-oxydants par molécule de glucose et permet l'entrée des intermédiaires réactionnels de la glycolyse dans des voies nécessaires à l'anabolisme. Cette accumulation d'intermédiaires est possible grâce à une répression de l'activité de la pyruvate kinase, la dernière enzyme de la glycolyse [199]. De plus, du fait de la structure tri-dimensionnelle de la tumeur, l'oxygénation des cellules tumorales diminue en fonction de leur éloignement du capillaire sanguin. Ainsi, l'équipe de Féron décrit une coopération entre les cellules normoxiques et les cellules hypoxiques. Les cellules anoxiques font de la glycolyse anaérobie et produisent du lactate qui sera capté par les cellules de la périphérie qui pourront l'utiliser dans la respiration mitochondriale après conversion en pyruvate par la LDH [200].

Certaines cellules tumorales présentent une avidité importante pour la glutamine. Les travaux de DeBerardinis ont également contribué à montrer que la glutamine occupe une place importante dans le métabolisme tumoral [201]. En effet, par la glutaminolyse, la cellule tumorale permet à l' α -cétoglutarate de rentrer dans le cycle de Krebs afin de fournir des équivalents réducteurs pour la respiration mitochondriale mais aussi pour fournir des intermédiaires anaboliques. Par ailleurs, il existe des interactions complexes entre la glutamine, la glutaminolyse et la régulation soit de facteurs de transcription tels qu'HIF, Myc... soit des opérateurs centraux de l'anabolisme tels que mTOR.

Il est intéressant de noter que les modifications métaboliques de la cellule tumorale sont liées aux mêmes gènes que ceux impliqués dans la mise en place de l'environnement pro-inflammatoire et de la prolifération cellulaire, en particulier ceux de la voie PI3k/Akt/mTOR et HIF1 α .

1.4.3. Insulinorésistance et cachexie cancéreuse

Les anomalies du métabolisme du glucose sont connues depuis le début du XXème siècle [202] et ont depuis été documentées grâce à des techniques de clamp euglycémiques hyperinsulinémiques chez des patients atteints de CBNPC [203] ou de cancer colorectal [204]. L'inflammation chronique de même que celle observée dans le tissu adipeux du patient atteint de syndrome métabolique pourrait jouer un rôle dans la mise en place et le maintien de l'insulinorésistance observée au cours du cancer et de la cachexie. Les interactions du $\text{TNF}\alpha$ ou de l'IL-6 sur leurs récepteurs entraînent l'activation des voies de signalisation JNK capable de phosphoryler IRS-1 (*insulin receptor substrate 1*), le premier effecteur du signal

insulinique, et ainsi inhiber la transduction de ce signal insulinique, et d'activer la voie NFκB qui induit la transcription de nombreux gènes impliqués dans le développement de l'insulinorésistance [205].

D'autres mécanismes pouvant expliquer l'insulinorésistance sont également évoqués tels que la sécrétion de récepteurs solubles à l'insuline par la tumeur, une hypoglycémie chronique liée à l'avidité de la tumeur pour le glucose ou encore une sécrétion accrue de corticoïdes surrénaliens [206].

Cette résistance à l'insuline est impliquée dans la perte de poids et les altérations du métabolisme protéique [207] en créant une situation de résistance à l'anabolisme [203,208].

1.4.4. Protéolyse musculaire

La fonte musculaire accompagnant le syndrome de cachexie cancéreuse fait intervenir plusieurs mécanismes de protéolyse. Les mieux documentées sont l'autophagie (ou voie lysosomale) et la voie ubiquitine-protéasome (UPS). Toutefois, l'essentiel des données proviennent d'études précliniques, et les études chez l'Homme sont peu nombreuses avec une certaine hétérogénéité. Ainsi, une analyse systématique récente de la littérature ne retrouve comme dénominateur commun à partir de 27 études cliniques qu'une augmentation de l'expression de FOXO1, facteur de transcription impliqué dans l'activation tant de l'autophagie que de l'UPS [209]. Dans une cohorte de 41 patients ayant un cancer digestif, l'expression des protéines Beclin et ATG5, impliquées dans l'autophagie et SMAD3, impliquée dans la voie de la myostatine et l'activation de l'UPS, était augmentée dans le muscle rectus abdominis des patients ayant perdu plus de 10 % de leur poids [210]. Chez 21 patients présentant différents types de cancer, l'expression des gènes des ubiquitines ligases Murf1 et Atrogin-1 était augmentée dans le muscle rectus abdominis par rapport à des patients contrôles ne présentant pas de cancer [211]. D'autres mécanismes de protéolyse ont également été évoqués. L'implication des calpaïnes dans le développement et la progression de la cachexie cancéreuse semble moins évident. Si leur implication a été observée dans les modèles animaux [212], leur contribution chez l'Homme n'a pas été rapportée. De plus les stratégies d'inhibition de cette voie dans les modèles animaux ont montré des résultats contrastés [213,214]. Enfin, la voie des caspases pourrait également être impliquée. Par exemple, l'activation de la caspase-3 dans un modèle murin serait impliquée dans l'activation de la voie du protéasome via le clivage de filaments d'actomyosine et l'accumulation de monomères d'actine et de myosine [215]. Cette hypothèse est confortée par les travaux de

Santos Silva et al. qui montrent que l'inhibition de Stat 3 entraîne une inhibition de l'activation de la caspase 3 et de la voie du protéasome dans un modèle murin de cachexie cancéreuse [216].

Les signaux induisant l'activation des voies protéolytiques sont également multiples. Les cytokines et notamment le TNF α , sont des activateurs majeurs de la protéolyse musculaire au cours du cancer [217]. Les tumeurs sont également susceptibles de libérer d'autres activateurs de la protéolyse. Par exemple, Tisdale et son équipe ont mis en évidence chez la souris et dans l'urine de patients atteints de cancer et présentant une cachexie un composé d'origine tumorale capable d'activer la protéolyse et qu'ils ont nommé *Proteolysis Inducing Factor* (PIF) [218]. L'existence ou l'identité véritable du PIF est cependant remise en cause par d'autres équipes [219].

1.4.5. L'utilisation accrue des substrats énergétiques au cours du cancer

Les phénomènes inflammatoires, les interactions hôte-tumeur et les altérations du métabolisme tumoral sont responsables d'une diminution de « l'efficacité » énergétique soit par activation de cycles futiles soit par baisse du rendement énergétique de l'oxydation des substrats. L'exemple le plus parlant est l'exacerbation du cycle de Cori entre glucose et lactate observée au cours du cancer. En effet, la glycolyse « aérobie » produit 2 molécules d'ATP par molécule de glucose tandis que la néoglucogenèse hépatique à partir du lactate tumoral nécessite l'utilisation de 6 molécules d'ATP pour régénérer une molécule de glucose. Elle est néanmoins nécessaire au maintien de l'homéostasie acido-basique [193]. Notons également que l'accélération du turnover protéique par exemple avec l'augmentation de la protéolyse musculaire et la synthèse hépatique de protéines de la phase aigüe est également un processus consommant de l'ATP [220]

Lors de la cachexie cancéreuse, le métabolisme des lipides est également altéré avec notamment une lipolyse accrue au niveau du tissu adipeux blanc associé à un brunissement de ce même tissu. Tisdale et al. ont identifié, en situation de cachexie, un facteur à l'origine de la lipolyse du tissu adipeux blanc une Zinc- α 2-glycoprotéine qu'ils ont dénommé *Lipid Mobilizing Factor* (LMF) [221,222]. En ce qui concerne le brunissement du tissu adipeux, il est lié par exemple à la production de PTHrp qui par fixation sur un récepteur PTHR entraînerait la surexpression de la protéine découplante UCP 1 dans les mitochondries du tissu adipeux blanc, provoquant ainsi son brunissement [223]. D'autres médiateurs, tels que l'IL-6, ou hormones, telles que les hormones thyroïdiennes et les catécholamines, sont également

susceptibles d'induire le même processus. Si ces phénomènes semblent contribuer à la cachexie chez l'animal, l'implication du brunissement du tissu adipeux blanc dans la progression de la cachexie cancéreuse chez l'Homme est moins certaine [224]. La surexpression des protéines découplantes est également retrouvée dans les mitochondries des cellules musculaires et est associée avec la progression de la cachexie chez l'animal [225] et chez l'Homme [226]. Enfin, une autre anomalie mitochondriale a été décrite au niveau hépatique chez l'animal : une augmentation des concentrations de diphosphatidyl glycérol dans la membrane interne de la mitochondrie serait associée chez le rat à une diminution du rendement de la respiration [227]. L'inflammation et notamment le TNF α seraient impliqués dans la surexpression de l'enzyme responsable de la synthèse de diphosphatidyl glycérol [228].

1.4.6. Vieillessement et cachexie

Plusieurs mécanismes étroitement associés à la cachexie cancéreuse sont également retrouvés au cours du vieillissement comme la résistance à l'insuline ou l'inflammation. Au cours du vieillissement, une inflammation de bas grade mais persistante, appelée *inflammaging* se met en place [229]. L'inflammation chronique à bas bruit augmente la DER d'environ 10 %. Parmi les phénomènes susceptibles de modifier la DER, l'inflammation entraîne une diminution de l'expression de la phosphoénolpyruvate carboxykinase C et une augmentation de l'expression de la pyruvate kinase [230]. De manière assez similaire à ce qui est observé dans le cancer, ceci entraîne une réorientation du métabolisme énergétique vers la glycolyse avec production de lactate [231]. Par ailleurs, plusieurs études montrent une association positive entre la résistance à l'insuline et la DER, en dehors de tout contexte carcinologique [232,233]. Les effets de l'inflammation et de l'insulinorésistance sur le métabolisme énergétique sont difficilement dissociables du fait que l'inflammation est un mécanisme à l'origine de l'insulinorésistance. L'étude de Drabsch et al. montre néanmoins une augmentation de la DER associée à l'insulinorésistance de manière indépendante de l'inflammation [234]. Le vieillissement s'accompagne également d'une augmentation du découplage entre le transport d'électrons et de la synthèse d'ATP ce qui contribue également à diminuer la quantité de d'ATP produite par molécule de substrat oxydé [235]. Ainsi, si les études de cohorte font plutôt état d'une diminution de la DER au cours du vieillissement, même par unité de masse maigre [236], les mécanismes tels que l'inflammation et l'insulinorésistance impliquent plutôt une augmentation de la dépense énergétique. Enfin, les

altérations mitochondriales ont des conséquences sur la DER difficiles à évaluer. En eux-mêmes, ces phénomènes n'entraînent pas de modifications appréciables de la consommation en dioxygène mais une diminution de la production d'ATP par molécule de substrat énergétique. En revanche, toute situation de demande énergétique accrue nécessiterait donc une augmentation de la consommation de substrats énergétiques afin de promouvoir une réponse du niveau de celle d'un individu plus jeune.

2. Hypothèse et objectif de travail

La revue de la bibliographie précédente souligne l'hétérogénéité des résultats concernant les altérations de la DER au cours du cancer et leurs conséquences. Cela peut résulter de plusieurs causes :

- les études incluent fréquemment des patients atteints de différents types de cancers à différents stades de leur progression.
- la méthodologie employée est également très variable d'une étude à l'autre, notamment en termes de modalités de normalisation de la DER et de méthodes employées pour évaluer la composition corporelle.

Notre groupe a montré précédemment une prévalence importante des altérations de la DER dans une population hétérogène de patients atteints de cancer. L'hyper- et l'hypométabolisme, définis comme une DER mesurée différant notablement de la DER calculée, étaient associés à une diminution de l'efficacité et de la tolérance aux traitements et de la survie.

Nos hypothèses de travail sont que :

- l'hypermétabolisme est un facteur déterminant dans l'apparition de la cachexie cancéreuse et donc un facteur important de morbi-mortalité
- la dépense énergétique étant, pour une large part, fonction de la masse maigre mais aussi des facteurs qui modulent son activité métabolique, il doit être possible d'en identifier certains pour en faire de nouvelles cibles thérapeutiques.

Nous avons donc posé trois questions :

Quels sont les effets sur la survie de l'altération de la DER dans une population homogène de patients ? Ceci a été évalué chez des patients atteints de CBPNPC à un stade avancé (article 1).

Quels sont les déterminants des altérations de la DER chez les patients ? Toujours chez des patients atteints de CBPNPC, nous avons donc recherché les effets sur la DER de l'âge, de l'inflammation et du statut endocrinien (article 2).

Enfin, compte-tenu de l'importance de l'évaluation de la masse maigre dans l'exploration de l'hypermétabolisme, quelle méthode était-il possible de proposer pour une évaluation fiable et itérative de la composition corporelle ? C'est pourquoi nous avons comparé trois méthodes de détermination de la composition corporelle chez des patients atteints de tout type de cancer : le scanner en L3, la BIA et le rapport créatinine/cystatine C (article 3).

3. Travaux de recherche

3.1. Article 1 : L'hypermétabolisme est un facteur pronostic indépendant de survie chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules métastatique

Résumé

Introduction

Les travaux portant sur les relations entre les altérations du métabolisme énergétique et la survie des patients atteints de cancer sont rares. Ils peuvent inclure des patients atteints de tout type de pathologie à tout stade d'avancement, ce qui peut constituer un biais lié à la pathologie [135,136,139,161]. Dans d'autres travaux, la méthodologie employée est discutable ou les effectifs insuffisants [192]. Le but de ce travail a été d'étudier le rôle pronostique de l'altération du métabolisme énergétique chez les patients atteints d'un CBPNPC métastatique nouvellement diagnostiqué.

Patients, matériel et méthodes

Entre Juin 2012 et Novembre 2017, tous les patients de plus de 18 ans admis en hôpital de jour de cancérologie pour une évaluation pluridisciplinaire avant une première ligne de traitement pour un CBPNPC métastatique ont été inclus dans l'étude. Les patients ont bénéficié au cours de cette évaluation préthérapeutique d'une calorimétrie indirecte réalisée à jeun avec un appareil Cosmed FitMate équipé d'un masque facial. Des analyses univariées de survie globale ont été réalisées (modèles de Cox) pour l'âge, le sexe, le statut tabagique, le type histologique, le *performans status*, l'indice de masse corporelle, la perte de poids, les concentrations sanguines en albumine et en CRP, le ratio DERm/DERc (Harris & Benedict) et le ratio entre la DERm et la MM évaluée par le scanner en L3 lorsque celui-ci avait été réalisé au maximum un mois avant la calorimétrie. Toutes les variables dont la p-value est < 0,1 ont par la suite été intégrées aux modèles multivariés. Une analyse de sensibilité a également été réalisée.

Résultats

Cent-quarante-quatre patients (âge moyen 64 ans, 63 % d'hommes) ont été inclus dans l'étude. Le ratio DERm/DERc moyen dans la population d'étude était de 116 % (46 à 182 %). En fixant le seuil de ce ratio définissant l'hypermétabolisme à 110, 115, et 120 %, 91 (63 %), 77 (53 %) et 57 (40 %) patients étaient respectivement classés comme étant hypermétaboliques. Parmi les 81 patients pour lesquels l'étude de la composition corporelle

était possible, le DER/MM moyen était de 38,5 kcal/kg/j et était corrélé au ratio DERm/DERc ($r=0,77$, $p < 10^{-16}$). Quatre-vingt-dix-huit décès de patients (68 %) sont survenus durant la période de suivi. En analyse univariée, le tabagisme, l'absence de mutation *EGFR* ou *ALK*, un *performans status* dégradé, une perte de poids, l'hypoalbuminémie, une CRP plasmatique augmentée et une augmentation du ratio DERm/DERc diminuaient significativement la survie globale. Un ratio DERm/DERc supérieur à 120 % était associé à un mauvais pronostic (hazard ratio (HR): 2,16 ; 95 % CI: 1,45-3,21 ; $p < 10^{-3}$). La médiane de survie était respectivement de 6,1 mois (95 % CI: 4,4-10,9) et de 17,5 mois (95 % CI: 13,8-24,6 ; log-rank $p < 10^{-3}$) chez les patients dont le ratio DERm/DERc était supérieur ou inférieur à 120 %. En analyse multivariée, le type histo-moléculaire ($p = 0,002$), la perte de poids ($p = 0,004$), et le ratio DERm/DERc (> 120 vs ≤ 120 %, HR: 1,84, 95 % CI: 1,19-2,85, $p = 0,006$) étaient des facteurs indépendants pronostiques de la mortalité. Ces résultats étaient confirmés en analyse de sensibilité, même après ajustement pour le sexe et le nombre de sites métastatiques et après exclusion des *outliers*. Chez les patients ayant bénéficié d'une mesure de la composition corporelle, un rapport DER/MM élevé était également un facteur pronostique de mortalité indépendant (haut versus bas, HR: 1,97 ; 95 % CI: 1,11-3,50 ; $p = 0,02$).

Discussion/Conclusion

Les données issues de notre cohorte montrent clairement que les altérations de la DER, que cette dernière soit normalisée par la méthode de Boothby ou bien par rapport à la MM, entraîne une augmentation de la mortalité. Le ratio DERm/DERc le plus discriminant pour observer une différence de survie semble être 120 %. Notons qu'en analyse multivariée, les seuls facteurs discriminants sur la survie sont l'hypoalbuminémie, le type moléculaire, la perte de poids et l'altération du métabolisme énergétique alors que le statut inflammatoire, apprécié par la concentration plasmatique en CRP, ne l'est pas. De même, les pourcentages de patients hypermétaboliques (74 %) et non hypermétaboliques (57 %) présentant une CRP plasmatique supérieure à 10 mg/L ne sont pas significativement différents. Ainsi, la relation qui unit statut inflammatoire, réponse neuroendocrine et métabolisme énergétique chez le patient atteint de CBNPC métastatique semble complexe.



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Original article

Hypermetabolism is an independent prognostic factor of survival in metastatic non-small cell lung cancer patients

Anne Jouinot ^{a,b,c,d,*}, Guillaume Ulmann ^{e,f}, Clara Vazeille ^{a,b,c},
 Jean-Philippe Durand ^{a,b,c,f}, Pascaline Boudou-Rouquette ^{a,b,c}, Jennifer Arrondeau ^{a,b,c},
 Camille Tlemsani ^{a,b,c}, Ludovic Fournel ^{g,h}, Marco Alifano ^{g,h}, Marie Wislez ⁱ,
 Jeanne Chapron ⁱ, Camille Le Bris ^{a,b,c}, Audrey Mansuet-Lupo ^{j,k}, Diane Damotte ^{j,k},
 Nathalie Neveux ^{e,f}, Jean-Pascal De Bandt ^{e,f}, Jérôme Alexandre ^{a,b,c}, Luc Cynober ^{e,f},
 François Goldwasser ^{a,b,c,f}

^a Medical Oncology Department, Paris Centre Teaching Hospitals, AP-HP, Paris, France^b Cancer Research for Personalized Medicine (CARPEM), Paris, France^c Paris Descartes University, USPC, Paris, France^d Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR8104, Paris Descartes University, Paris, France^e Clinical Chemistry, Paris Centre Teaching Hospitals, AP-HP, Paris Descartes University, USPC, Paris, France^f EA 4466 PRETRAM, Pharmacy Faculty, Paris Descartes University, USPC, Paris, France^g Thoracic Surgery Department, Paris Centre Teaching Hospitals, AP-HP, Paris, France^h Paris Descartes University, Paris, Franceⁱ Pneumology Department, Paris Centre Teaching Hospitals, AP-HP, Paris Descartes University, USPC, Paris, France^j Pathology Department, Paris Centre Teaching Hospitals, AP-HP, Paris, France^k Centre de recherche des Cordeliers, INSERM U1138, Paris Descartes University, USPC, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 June 2019

Accepted 5 August 2019

Keywords:

Resting energy expenditure

Malnutrition

Prognosis

Survival

Non-small cell lung cancer

SUMMARY

Background & aims: Metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) is the first cause of cancer death worldwide. Increased resting energy expenditure (REE) is frequent among cancer patients and may contribute to cancer cachexia. The aim of this study was to examine the prognostic value of increased REE in metastatic NSCLC patients.

Methods: This observational study was conducted between June 2012 and November 2017 in the outpatient unit of the oncology department of Cochin hospital, Paris. Consecutive patients with newly diagnosed stage IV NSCLC underwent measurement of REE by indirect calorimetry before treatment initiation. Uni- and multivariate analysis of overall survival (OS, Cox models) included age, sex, smoking habit, histological subtype, performance status, body mass index, weight loss, albumin and CRP levels and the ratio of measured REE to the REE predicted by the Harris Benedict formula (mREE/pREE).

Results: 144 patients were enrolled: mean age 64 years, 63% male, 90% non-squamous carcinoma, including 17% with ALK/EGFR alteration. In univariate analysis, tobacco consumption ($p = 0.007$), histo-molecular subtype ($p < 10^{-3}$), performance status ($p = 0.04$), weight loss ($p < 10^{-4}$), albumin ($p < 10^{-4}$), CRP ($p = 0.001$) and mREE/pREE ratio ($>vs \leq 120\%$: HR = 2.16, $p < 10^{-3}$) were significant prognostic factors of OS. Median OS were 6.1 and 17.3 months in patients with mREE/pREE ratio $>$ and $\leq 120\%$, respectively. In multivariate analysis, histo-molecular subtype (non-squamous ALK/EGFR mutated vs squamous carcinoma: HR = 0.25, $p = 0.006$), weight loss ($>vs \leq 5\%$: HR = 1.98, $p = 0.004$), albumin ($\geq vs < 35$ g/L: HR = 0.56, $p = 0.02$) and mREE/pREE ratio ($> vs \leq 120\%$: HR = 1.90, $p = 0.004$) were identified as independent prognostic factors.

Abbreviations: ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase; BMI, Body Mass Index; CI, Confidence Interval; CRP, C-Reactive Protein; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hazard Ratio; LBM, Lean Body Mass; mREE, measured REE; NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer; OS, Overall Survival; pREE, predicted REE by the Harris Benedict formula; REE, Resting Energy Expenditure; SMA, Skeletal Muscle Area; V02, Oxygen consumption.

* Corresponding author. Medical Oncology, Cochin, Port Royal Hospital, 103 bd de Port Royal, 75014, Paris, France. Fax: +33 1 58 41 17 53.
 E-mail address: anne.jouinot@aphp.fr (A. Jouinot).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.003>

0261-5614/© 2019 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

Please cite this article as: Jouinot A et al., Hypermetabolism is an independent prognostic factor of survival in metastatic non-small cell lung cancer patients, *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.003>

Conclusions: Elevated resting energy expenditure emerges as an independent prognostic factor in metastatic NSCLC.

© 2019 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Lung cancer is the first cause of cancer death worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) represents 80% of lung cancer diagnoses and only 50% of patients with NSCLC present with a resectable disease at the time of diagnosis [1]. Despite recent advances in immunotherapy, the 5-year survival rate of patients with metastatic NSCLC remains less than 30% [2]. Half of NSCLC patients already show weight loss >5% at diagnosis [3,4]. Weight loss and cachexia are associated with poor prognosis and up to 20% of patients will die from cancer cachexia rather than from the tumor burden itself [5–7].

Cancer-associated weight loss results from negative energy balance, due to decreased food intake, increased energy expenditure or both [8]. Resting energy expenditure (REE) represents the main component of total energy expenditure, well ahead of energy expenditure induced by diet or physical activity. Increased REE, i.e. hypermetabolism, occurs in approximately half of cancer patients [9,10]. Hypermetabolism is related to proinflammatory cytokines and neuroendocrine responses [11,12], and is frequent in advanced NSCLC [9,11].

Increased REE is considered as an early and major contributor to cancer cachexia [10]. However, the prognostic value of REE has been poorly evaluated so far [13]. Survival was not the main endpoint in most of REE studies in cancer patients. Moreover, studies evaluating the impact of REE on survival included different tumor types and stages, ranging from adjuvant to advanced palliative setting, leading to discordant results [10,14–17].

The aim of this study was to examine the prognostic value of increased REE in a large cohort of patients with metastatic NSCLC, and to compare it to standard prognostic factors.

2. Materials and methods

2.1. Patients

We conducted a prospective, observational study between June 1st 2012 and November 30th 2017 in Cochin Hospital. We enrolled consecutive patients who participated in a multidisciplinary risk assessment program in the outpatient unit of the oncology department. This program is proposed to every cancer patient before chemotherapy initiation and aims at providing personalized supportive care.

Key eligibility criteria were age 18 years or older, stage IV histologically proven NSCLC, first line therapy for metastatic disease. Main exclusion criteria were the absence of REE measurement at steady state or active malignancy other than NSCLC. Patients were followed until the date of their death or their last examination. Follow-up period ended on May 31st, 2018.

Written informed consent was obtained for all patients. The study was approved by the Cochin Institutional Review Board according to the declaration of Helsinki.

2.2. Multidisciplinary risk assessment

Patients underwent a multidisciplinary evaluation including consultation with an oncologist, a dietitian, a psychologist, a

pharmacist, and, if required, a social worker, a palliative care physician, or any other specialist (e.g. geriatrist or cardiologist).

REE was determined prior chemotherapy initiation, under standard resting conditions, i.e. after 12 h of fasting and 15 min of complete bed rest, in a thermo-neutral environment. For each patient, oxygen consumption (VO₂) was measured during 15 min by indirect calorimetry using a face mask connected to an oxygen analyzer (Fitmate, COSMED, Italy). The calorimeter was calibrated before each measurement. The first 5-min of measurement were used to ensure that the steady state, i.e. VO₂ variation by less than 10% [18], was achieved, and were discarded for the analysis. Measured REE (mREE, kcal/d) was determined from VO₂ using Weir's equation [19], with a fixed respiratory quotient of 0.85.

To evaluate the extent of REE alteration compared to healthy individuals, mREE was compared to predicted REE (pREE), calculated with revised Harris and Benedict equations [20]:

$$\begin{aligned} \text{- males: } p\text{REE (kcal/d)} &= 88.362 + 13.397 \times W + 479.9 \times H - 5.677 \times A \\ \text{- females: } p\text{REE (kcal/d)} &= 447.593 + 9.247 \times W + 309.8 \times H - 4.33 \times A \end{aligned}$$

with W, weight in kilograms; H, height in centimeters; and A, age in years.

Although a majority of studies classified hypermetabolic patients based on the standards of Boothby [21] – i.e. mREE/pREE >110% –, this ratio is often very high in NSCLC patients [11,22], making that up to 80% of patients are classified as hypermetabolic. Thus, several cut-off values of mREE/pREE have been proposed in the literature to define hypermetabolism in this specific population [11,23]. In face of this ongoing debate, we have evaluated cut-off values of 110, 115 and 120% to define hypermetabolism.

Anthropometric measurements included body weight – measured with a medical balance – and height – measured with a stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height (m²). Weight loss in the last 6 months and Eastern Cooperative Oncology Group performance status was also recorded.

Since REE depends mainly on lean body mass (LBM), LBM was estimated from CT-scans performed for diagnosis procedures within the month of REE measurement. Skeletal muscle area (SMA) at the third lumbar vertebra (L3) was measured using ImageJ® software (NIH, USA) and LBM was calculated as [24]: LBM (kg) = L3 SMA (cm²) × 0.30 + 6.06. For comparative analyses, mREE/LBM ratio was dichotomized into 2 groups (“high” and “low”) according to its median value.

Routine biological tests included serum albumin and plasmatic C-reactive protein (CRP) levels, measured by nephelometry (BN II, Siemens) and liquid turbidimetry (Cobas, Roche Diagnostic) respectively.

2.3. Statistical analyses

Calculations were performed using R statistical software (version 3.5.1, R Stats Package).

Comparisons between groups were performed with Student t-test for quantitative variables and with chi-square test for qualitative variables.

Please cite this article as: Jouinot A et al., Hypermetabolism is an independent prognostic factor of survival in metastatic non-small cell lung cancer patients, Clinical Nutrition, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.003>

Overall survival (OS) was defined as the time elapsed between evaluation and death or last follow-up visit. Survival curves were obtained with Kaplan-Meier estimates and compared with log-rank test. We calculated that we would need to enroll 57 patients in normo- and hypermetabolic groups to show a 30% difference of overall survival at 12 months (65% vs 35% respectively) with a two-sided 5% significance level and a 90% statistical power.

Cox proportional hazards regression was used to identify clinical and biological variables associated with OS. Variables with p value < 0.1 in univariate analyses were then combined into multivariable models. In a sensitivity analysis, we also investigated the prognostic value of mREE/pREE ratio after adjustment on variables associated with elevated mREE/pREE ratio, of mREE/pREE ratio after exclusion of outliers -defined by values of mREE/pREE ratio exceeding 2 standard deviations above or below the mean (9 patients)-, and of mREE/pREE ratio as continuous variable. To consider the potential confounding effect of body composition, we also evaluated the prognostic value of mREE/LBM. The proportional hazards assumption was checked for each model using graphical methods based on Kaplan-Meier curves and the scaled Schoenfeld residuals.

All p -values were two-sided, and the level of significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Patient characteristics

From June 2012 to November 2017, 170 patients underwent a multidisciplinary risk and need assessment for newly diagnosed metastatic NSCLC, among which 144 (85%) met all the study criteria for analysis (Fig. 1). The main reason for exclusion ($n = 24$) was the absence of REE measurement.

Baseline population characteristics are presented in Table 1. Study population included a vast majority of non-squamous carcinoma (90%), with 17% of ALK/EGFR alteration. Most patients showed a fairly preserved physical condition at the time of evaluation, with 56% of patients having a performance status of 0 or 1 (Table 1).

mREE in study patients estimated by indirect calorimetry was higher than pREE calculated from revised Harris and Benedict equation (mean 1653 vs 1421 kcal/d, $p < 10^{-6}$). Mean mREE/pREE ratio was 116%, ranging from 46 to 182%. Using cut-off values of 110, 115, and 120% in mREE/pREE ratio, a total of 91 (63%), 77 (53%) and 57 (40%) patients were classified as hypermetabolic respectively. In the subgroup of patients with body composition assessment ($n = 81$), mean mREE/LBM was 38.5 kcal/kg/d and was correlated to mREE/pREE ratio ($r = 0.77$, $p < 10^{-16}$).

Median follow-up period was 9.8 months, with 13 patients (9%) lost to follow-up. No significant differences in mREE/pREE ratio were observed between lost to follow-up patients and the rest of the cohort (mean 112 and 116% respectively, $p = 0.36$).

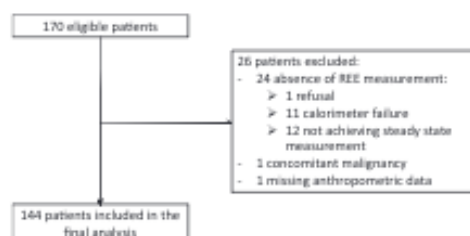


Fig. 1. Patients' selection for analysis.

3.2. Hypermetabolism is associated with clinical and biological features of cachexia

Comparisons of baseline characteristics between hypermetabolic (mREE/pREE ratio $> 120\%$) and normometabolic (mREE/pREE ratio $\leq 120\%$) patients is presented in Table 1. Hypermetabolism was more frequently observed in men than in women. Hypermetabolism was associated with diffuse metastatic disease (> 2 metastatic sites) and with clinical and biological features of pre-cachexia and cachexia (altered performance status, weight loss, low albumin and trend towards high CRP level, Table 1). Altered performance status and weight loss $\geq 5\%$ were observed in 58% and 62% of hypermetabolic patients, and in 29% and 34% of normometabolic patients, respectively ($p = 0.009$ and $< 10^{-3}$).

In the subgroup of patients with LBM measurement ($n = 81$), mREE/LBM was significantly higher in hypermetabolic than in normometabolic patients (43.7 vs 34.8 kcal/kg/d, $p < 10^{-6}$).

3.3. Hypermetabolism is an adverse prognostic factor in metastatic NSCLC

During the follow-up period, 98 death events (68% of patients) were observed. Median OS for the study population was 11.9 months (95% confidence interval (CI): 9.6–17.5). The 1- and 2- year OS rates were 49 and 26% respectively.

In univariate analysis of OS, tobacco consumption, absence of EGFR or ALK molecular alteration, altered performance status, weight loss, low albumin, high CRP, and increased mREE/pREE ratio were identified as adverse prognostic factors (Table 2). A mREE/pREE ratio over 120% was associated with a worse prognosis (hazard ratio (HR): 2.16, 95% CI: 1.45–3.21, $p < 10^{-3}$) than mREE/pREE ratio $> 110\%$ or 115% (Table 2). Median OS were 6.1 (95% CI: 4.4–10.9) and 17.5 months (95% CI: 13.8–24.6, log-rank $p < 10^{-3}$) in patients with a mREE/pREE ratio over or below 120% respectively (Fig. 2).

In multivariable analysis of OS, histo-molecular subtype ($p = 0.002$), weight loss ($p = 0.004$), and mREE/pREE ratio (> 120 vs $\leq 120\%$, HR: 1.84, 95% CI: 1.19–2.85, $p = 0.006$) were independent prognostic factors (Table 3).

In sensitivity analyses, increased mREE/pREE ratio was an independent prognostic factor of OS in multivariable models after adjustment on sex (HR: 1.92, 95% CI: 1.22–3.05, $p = 0.005$) or on number of metastatic sites (HR: 1.90, 95% CI: 1.22–2.95, $p = 0.004$), after exclusion of outliers (HR: 1.73, 95% CI: 1.09–2.73, $p = 0.02$), using cut-offs of 110% (HR: 1.64, 95% CI: 1.05–2.56, $p = 0.03$) or 115% (HR: 1.58, 95% CI: 1.03–2.41, $p = 0.03$) to define hypermetabolism or by using mREE/pREE ratio as continuous variable (HR: 1.09 per 10% increase, 95% CI: 1.01–1.19, $p = 0.03$). In the subgroup of patients with LBM measurement, high mREE/LBM was also an independent prognostic factor in multivariable analysis (high versus low, HR: 1.97, 95% CI: 1.11–3.50, $p = 0.02$).

4. Discussion

In this prospective cohort of 144 metastatic NSCLC patients, our data show that hypermetabolism is associated with decreased survival. To the best of our knowledge, the current study is the first to describe energy expenditure as an independent prognostic factor in multivariable models in cancer patients.

So far, only few studies have described the relationship between REE and survival in cancer patients. Most of them suggest that elevated REE is associated with poor outcome [10,14,16]. However, none has evaluated the prognostic value of REE in comparison with standard prognostic factors. In a previous study, we have compared overall survival of metastatic cancer patients according to REE

Table 1
Population characteristics.

Variable	N	Total N = 144	mREE/pREE ≤ 120% N = 87 (60%)	mREE/pREE > 120% N = 57 (40%)	p-value
Age	144	64.2 (11.8)	62.8 (12.6)	66.2 (10.4)	0.08
Sex	144				0.008
Female		53 (37%)	40 (46%)	13 (23%)	
Male		91 (63%)	47 (54%)	44 (77%)	
Smoking habit	143				0.63
Non-smoker		24 (17%)	16 (19%)	8 (14%)	
Smoker or former smoker		119 (83%)	70 (81%)	49 (86%)	
Histo-molecular subtype	144				0.29
squamous		15 (10%)	10 (11%)	5 (9%)	
non-squamous					
ALK/EGFR wild-type		88 (61%)	48 (55%)	40 (70%)	
ALK/EGFR undetermined		17 (12%)	11 (13%)	6 (10%)	
ALK/EGFR alteration		24 (17%)	18 (21%)	6 (10%)	
Number of metastatic sites	144				0.02
≤ 2		93 (65%)	63 (72%)	30 (53%)	
> 2		51 (35%)	24 (28%)	27 (47%)	
Performance status	144				0.009
0–1		81 (56%)	57 (66%)	24 (42%)	
≥ 2		63 (44%)	30 (34%)	33 (58%)	
BMI	144				0.16
≤ 25 kg/m ²		95 (66%)	53 (61%)	42 (74%)	
> 25 kg/m ²		49 (34%)	34 (39%)	15 (26%)	
Weight loss in the last 6 months	143				<10 ⁻³
≤ 5%		83 (58%)	62 (71%)	21 (38%)	
> 5%		60 (42%)	25 (29%)	35 (62%)	
Albumin	142				0.01
< 35 g/L		38 (27%)	16 (19%)	22 (39%)	
≥ 35 g/L		104 (73%)	70 (81%)	34 (61%)	
CRP	144				0.07
< 10 mg/L		52 (36%)	37 (43%)	15 (26%)	
≥ 10 mg/L		92 (64%)	50 (57%)	42 (74%)	
LBM (kg)	81				0.33
mREE (kcal/d)	144	43.5 (9.0)	42.7 (9.8)	44.6 (7.6)	
mREE/pREE ratio (%)	144	1652.9 (440.9)	1468.6 (389.5)	1934.4 (360.4)	<10 ⁻⁹
mREE/LBM (kcal/kg/d)	81	116.3 (23.8)	102.0 (17.0)	138.2 (14.2)	<10 ⁻²⁶
		38.5 (8.2)	34.8 (6.5)	43.7 (7.5)	<10 ⁻⁶

Values are expressed in N(%) for qualitative variables and in mean (sd) for quantitative variables, and compared with chi-square and t-test respectively. Significant p-values are indicated in bold.

BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; LBM, lean body mass estimated from L2 body CT; mREE, measured resting energy expenditure; pREE, predicted resting energy expenditure, using Harris and Benedict equations.

measured before chemotherapy initiation. Hypermetabolic patients showed a shorter overall survival compared with normometabolic patients [10,14]. However, survival analysis could have been biased by the inclusion of different tumor types, since tumors most frequently associated with hypermetabolism, such as lung cancer, are also those associated with worse prognosis.

One study has focused specifically on REE and disease-free survival in lung cancer patients. Jatoi et al. included 17 NSCLC patients with early-stage disease (stages IA–IIIB) before treatment initiation. Although the statistical power was limited by the small number of patients included, hypermetabolic patients surprisingly showed a significantly longer disease-free survival than hypometabolic patients [15]. However, hyper- and hypometabolism were defined by the simple existence of a positive or negative difference between patient's REE and that of a matched (sex, age ± 5 years, and BMI ± 3 kg/m²) healthy control. Overall, REE was not significantly different between cancer patients and their matched controls. Moreover, another study including different cancer types among which 134 NSCLC showed that stage I–III tumors exert a smaller effect on REE than stage IV tumors (9). One can hypothesize that at least some patients in the study of Jatoi et al. would have been classified as normometabolic according to the standards of Boothby (mREE/pREE ratio between 90 and 110%).

Actually, none of these studies included a sufficiently large and homogeneous cohort to compare REE to other prognostic factors. On the contrary, our study included only newly diagnosed stage IV NSCLC, which represents a homogeneous population, in whom a high proportion of truly hypermetabolic patients is expected (9). We evaluated the prognostic significance of REE, along with common prognostic factors in metastatic cancer patients, such as performance status, weight loss, CRP and albumin levels, and also with specific prognostic factors in NSCLC such as histological subtype and molecular alterations.

In our series, the value of 120% in mREE/pREE ratio appears as the most discriminant cut-off for prognosis. Finally, given that REE depends mainly on lean body mass and that altered body composition is frequent among cancer patients, mREE/pREE ratio may not be an appropriate surrogate for evaluating energy metabolism in this population. In the current study, mean mREE/LBM was higher in patients with mREE/pREE ratio >120% (43.7 kcal/kg/d) than in patients with mREE/pREE ratio ≤ 120% (34.8 kcal/kg/d). Moreover, mREE/LBM was also identified as an independent prognostic factor. Overall, our results underline that patient energy expenditure at diagnosis is an important factor for oncologic outcome.

Hypermetabolism, defined by mREE/pREE ratio >120%, was associated with some clinical and biological features of pre-

Please cite this article as: Jouinot A et al., Hypermetabolism is an independent prognostic factor of survival in metastatic non-small cell lung cancer patients, Clinical Nutrition, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.003>

Table 2
Univariate analysis of overall survival.

Variable	HR [95% CI]	p-value
Age		
/year increase	1.01 [0.99–1.03]	0.26
Sex		
Male vs Female	1.41 [0.91–2.17]	0.12
Smoking habit		
Smoker or former smoker vs Non-smoker	2.40 [1.28–4.52]	0.007
Histo-molecular subtype		
non-squamous ALK/EGFR wild-type or undetermined vs squamous non-squamous ALK/EGFR altered vs squamous	0.58 [0.31–1.11]	0.10
Number of metastatic sites		
≥3 vs 1–2	1.21 [0.80–1.83]	0.37
Performance status		
≥2 vs 0–1	1.50 [1.01–2.24]	0.04
BMI		
>25 vs ≤25 kg/m ²	0.81 [0.53–1.24]	0.34
Weight loss in the last 6 months		
≥5 vs <5%	2.27 [1.52–3.40]	<10 ⁻⁴
Albumin		
≥35 vs <35 g/L	0.42 [0.27–0.64]	<10 ⁻⁴
CRP		
≥10 vs <10 mg/L	2.05 [1.33–3.17]	0.001
LBM		
/kg increase	0.99 [0.97–1.02]	0.71
mREE/pREE ratio		
/10% increase	1.12 [1.03–1.21]	0.007
>110 vs ≤110%	1.52 [0.99–2.33]	0.05
>115 vs ≤115%	1.54 [1.03–2.31]	0.04
>120 vs ≤120%	2.16 [1.45–3.21]	<10 ⁻³
mREE/LBM		
High versus low ^a	1.60 [0.95–2.70]	0.07

The hazard ratio (HR) for death and the 95% confidence intervals (CI) are based on Cox proportional-hazards regression models. Significant p-values are indicated in bold.

BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; LBM, lean body mass; mREE, measured resting energy expenditure; pREE, predicted resting energy expenditure, using Harris and Benedict equations.

^a High and low mREE/LBM were defined by values above or below the median, respectively.

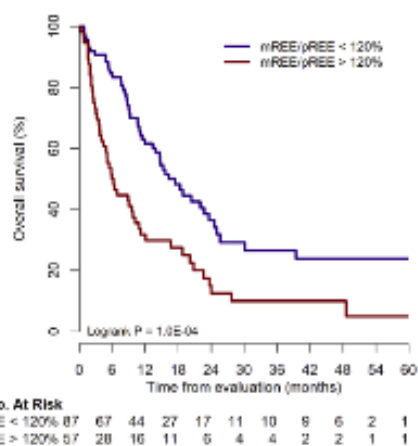


Fig. 2. Kaplan-Meier estimates of overall survival according to REE.

cachexia and cachexia [25], i.e. altered performance status, weight loss, low albumin and trend towards elevated CRP. These results are in agreement with previous studies showing that hypermetabolism is an early determinant of cancer cachexia [10,26] and may partly explain the relation of hypermetabolism to survival. These

metabolic alterations induce chronic inflammation, with the production of cytokines such as tumor necrosis factor and interleukin-6, and hormonal response, which in turn induce muscle proteolysis, glucose consumption from the liver, and lipid consumption from fat tissues, leading to high REE [11,12,28].

However, our results raise the question of underlying mechanisms regardless of variations in body composition or inflammatory state. First, there was no significant differences in BMI and LBM between hypermetabolic and normometabolic patients in our cohort, even after adjustment on sex (data not shown). Second, hypermetabolism was also observed in patients with apparently good medical condition: 30% of patients with PS 0–1, 26% of patients with normal CRP (<10 mg/L) and 25% of patients with less than 5% weight loss showed mREE/pREE ratio > 120%. Finally, hypermetabolism was an independent prognostic factor in multivariable analysis including pre-cachexia features.

It should be noted that hypermetabolism may also be considered in terms of the metabolic contribution of cancer cells, independently of the cachexia process. A recent study has evaluated the energetic consumption of tumor in vivo using mathematical models and estimated that tumor-related energy cost can increase the energy expenditure from 100 to 1400 kcal/day [27], considering increased glucose turnover and variable proportions of oxidative and glycolytic metabolism in cancer cells.

Limitations of the current study include the methods used for determining REE and LBM.

REE was measured using Fitmate® indirect calorimeter with face-mask, a recent and compact (20 × 24 cm) metabolic analyzer, which demonstrates good accuracy and reliability for measuring REE in adults [29,30]. In the specific setting of cancer patients, a recent study suggests rather a low accuracy of the Fitmate® device, compared with REE measurement from VO₂ and VCO₂ by a metabolic cart [31]. One possible explanation was that respiratory quotient determined by metabolic cart was variable (0.69–0.92) and in average lower (0.80) than the fixed quotient of 0.85 assumed by the Fitmate® calorimeter. However, these results were obtained in a small series of patients (n = 26) and the variation of VO₂ during measurement was not reported. Moreover, in another small series, the respiratory quotient was much less variable and no difference was observed between lung cancer patients and healthy controls [12].

LBM was determined from CT-scan, using Mourtzakis formula [24]. Although Dual-energy absorptiometry is the reference method to quantify body composition, CT-scan appears as an acceptable surrogate in cancer patients. Indeed, lumbar-skeletal muscle cross-sectional area is linearly related to the whole-body muscle [24,32]. Moreover, CT-scans are performed in routine diagnosis and follow-up work-up in cancer patients, and thus offer a convenient solution for determining LBM in this population.

Missing data in LBM assessment are another limitation of the current study. However, the reasons for missing data, i.e. CT-images not available in medical records or not including L3 vertebra-are not related to energy expenditure, and in the subgroup analysis, mREE/LBM showed good agreement with mREE/pREE ratio.

The number of lost to follow-up patients (9%) represents another limitation of our study. However, reasons for lost to follow-up did not depend from REE. Indeed, no significant differences in mREE/pREE ratio were found between lost to follow-up patients and the rest of the cohort. Thus, lost to follow-up patients were unlikely to impact the interaction of REE with survival and with other prognostic factors. Furthermore, our study included a relatively large number of death events (N = 98, 68%), so that lost to follow-up patients had only limited effects on the statistical power for survival analyses.

Table 3
Multivariable analysis of overall survival.

Variable	HR [95% CI]	p-value
Smoking habit		
Smoker or former smoker vs Non-smoker	1.73 [0.83–3.62]	0.14
Histo-molecular subtype		
non-squamous ALK/EGFR wild-type or undetermined vs squamous non-squamous ALK/EGFR altered vs squamous	0.61 [0.30–1.22]	0.16
	0.25 [0.09–0.67]	0.006
Performance status		
≥2 vs 0–1	0.98 [0.61–1.58]	0.95
Weight loss		
≥5 vs <5%	1.98 [1.25–3.14]	0.004
Albumin (g/L)		
≥35 vs <35 g/L	0.56 [0.35–0.90]	0.02
CRP (mg/L)		
≥10 vs <10 mg/L	1.52 [0.95–2.43]	0.08
mREE/pREE ratio		
> vs ≤120%	1.90 [1.22–2.93]	0.004

The hazard ratio (HR) for death and the 95% confidence intervals (CI) are based on Cox proportional-hazards regression model. Significant p-values are indicated in bold.

CRP, C-reactive protein; mREE, measured resting energy expenditure; pREE, predicted resting energy expenditure, using Harris and Benedict equations.

In the current context of personalized medicine, routine REE determination in cancer patients could help to adjust their nutritional management. REE measurement may be considered as a point of care tool in lung cancer treatment. In particular, sufficient protein and energy administration is critical to prevent weight loss, which is a major prognostic factor in this population. In addition, targeting hypermetabolism may represent a novel therapeutic approach in the prevention of cancer cachexia. Inflammatory and adrenergic mediators are important determinants behind elevated REE in weight-losing patients [11,33] and can be targeted by non-steroidal anti-inflammatory drugs or beta-blockers. Recently, a randomized phase II trial in advanced colorectal cancer or NSCLC patients showed that beta-blocker espidolol reverses weight loss and improves fat-free mass [34], but not survival. Since cancer-associated weight loss is a multifactorial process, resulting from decreased food intake, increased energy expenditure or both [8], multimodal and individualized approaches, including anti-inflammatory drugs, beta-blockers, ghrelin agonists, exercise and nutritional management are possibly required to reverse weight loss and improve survival.

In conclusion, hypermetabolism at the time of diagnosis is an independent prognostic factor of survival in metastatic NSCLC patients. Future trials of multimodal intervention for cancer cachexia should include REE measurement, adapt nutritional support and offer dedicated treatment to hypermetabolic patients.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Statement of authorship

The authors' responsibilities were as follow: AJ analyzed data and wrote paper; AJ and FG designed the research and had primary responsibility for final content of the manuscript; all authors conducted research, interpreted the data, revised, read and approved the final manuscript.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest related to this work.

Acknowledgements

We wish to thank the nurses, residents and clinical research team of the oncology department of the Cochin teaching hospital for help in patients' recruitment and samples collection.

References

- Abdel-Rahman O. Validation of the prognostic value of new sub-stages within the AJCC 8th edition of non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2017 Nov;19(11):1414–20.
- Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017 Dec 10;35(35):3924–33.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bestino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980 Oct;69(4):491–7.
- Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 2010 Apr;91(4):11335–75.
- Martin L, Birdsall L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013 Apr 20;31(12):1539–47.
- Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer* 2015 Jun;23(6):1699–708.
- von Haehling S, Anker MS, Anker SD. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7(5):507–9.
- Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab* 2012 Aug 8;16(2):153–66.
- Cao D, Wu G, Zhang B, Quan Y, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr* 2010 Feb;29(1):72–7.
- Vazelle C, Jouinot A, Durand J-P, Neveux N, Boudou-Rouquette P, Huillard O, et al. Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: a prospective study in 350 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr* 2017 May;105(5):1139–47.
- Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995 Oct;13(10):2600–5.
- Takemura Y, Sasaki M, Goto K, Takaoka A, Ohi A, Kurihara M, et al. Energy metabolism and nutritional status in hospitalized patients with lung cancer. *J Clin Biochem Nutr* 2016 Sep;59(2):122–9.
- Jouinot A, Vazelle C, Goldwasser F. Resting energy metabolism and anticancer treatments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018 May;21(3):145–51.
- Jouinot A, Vazelle C, Durand JP, Huillard O, Boudou-Rouquette P, Coriat R, et al. Resting energy expenditure in the risk assessment of anticancer treatments. *Clin Nutr* 2018 Apr;37(2):558–65.
- Jatoi A, Daly BD, Hughes V, Dhalli GE, Roubenoff R. The prognostic effect of increased resting energy expenditure prior to treatment for lung cancer. *Lung Cancer* 1999 Feb;23(2):153–8.
- Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr* 2002;132(11 Suppl):3465S–65S.
- Dev R, Hui D, Chisholm G, Delgado-Guay M, Dalal S, Del Fabro E, et al. Hypermetabolism and symptom burden in advanced cancer patients evaluated in a cachexia clinic. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015 Mar;6(1):95–8.
- McClave SA, Spain DA, Skolnick JL, Lowen CC, Kiebert MJ, Wickerham PS, et al. Achievement of steady state optimizes results when performing indirect calorimetry. *J Parenter Enter Nutr* 2003 Feb;27(1):16–20.
- Weir JBDB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol (Lond)* 1949 Aug;109(1–2):1–9.
- Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 1984 Jul;40(1):168–82.
- Boothby W, Berkson J, Dunn HL. Studies of the energy of metabolism of normal individuals (a standard for basal metabolism, with a nomogram for clinical application). *Am J Physiol* 1936;(116):468–84.
- Fredrix EW, Staal-van den Brekel AJ, Wouters EF. Energy balance in nonsmall cell lung carcinoma patients before and after surgical resection of their tumors. *Cancer* 1997 Feb 15;79(4):717–23.
- Fredrix EW, Wouters EF, Soeters PB, van der Aalst AC, Kester AD, von Meyenfeldt MF, et al. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991 Oct 1;68(7):1616–21.
- 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* 2008 Oct;33(5):997–1006.
- [25] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011 May;12(5):489–95.
- [26] Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001 Aug 1;93(3):380–3.
- [27] Friesen DE, Baracos VE, Tuszynski JA. Modeling the energetic cost of cancer as a result of altered energy metabolism: implications for cachexia. *Theor Biol Med Model* 2015 Sep 15;12:17.
- [28] Purcell SA, Elliott SA, Baracos VE, Chu QSC, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr* 2016;70(11):1230–8.
- [29] Nieman DC, Austin MD, Benezra L, Pearce S, McInnis T, Unick J, et al. Validation of Cosmed's FitMate in measuring oxygen consumption and estimating resting metabolic rate. *Res Sport Med* 2006 Jun;14(2):89–96.
- [30] Lupinsky L, Singer P, Theilla M, Grinev M, Hirsh R, Lev S, et al. Comparison between two metabolic monitors in the measurement of resting energy expenditure and oxygen consumption in diabetic and non-diabetic ambulatory and hospitalized patients. *Nutrition* 2015 Jan;31(1):176–9.
- [31] Purcell SA, Elliott SA, Ryan AM, Sawyer MB, Prado CM. Accuracy of a portable indirect calorimeter for measuring resting energy expenditure in individuals with cancer. *J Parenter Enter Nutr* 2019 Jan;43(1):145–51.
- [32] Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004 Dec;97(6):2333–8.
- [33] Hyltander A, Drott C, Kömer U, Sandström R, Lundholm K. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 1991;27(1):9–15.
- [34] Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhaskar K, von Haehling S, Tilson J, Brown R, et al. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016 Jun;7(3):355–65.

3.2. Article 2 : Déterminants des altérations de la DER chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

Résumé

Introduction

Les patients atteints de cancer présentent, dans près de 50 % des cas, une élévation de leur DER. Cet hypermétabolisme représente un facteur majeur de risque de morbi-mortalité. Pour autant, les déterminants de cet hypermétabolisme sont imparfaitement caractérisés. La composition corporelle, le statut inflammatoire et les réponses neuroendocrines sont des facteurs influant la DER qui connaissent de profondes altérations au cours du vieillissement. Le but de cette étude était donc d'étudier la réponse hypermétabolique dans une population de patients, majoritairement âgés, atteints de CBPNPC.

Patients, matériel et méthodes

Nous avons mené une étude transversale prospective et observationnelle entre Janvier et Juin 2016. Tous les patients admis en hôpital de jour pour une évaluation pré-thérapeutique pour un CBPNPC étaient éligibles. Les patients ne devaient pas présenter de pathologie endocrinienne, de syndrome inflammatoire lié à une pathologie intercurrente ni prendre un traitement par corticostéroïde au long cours. A leur arrivée, les patients à jeun étaient mesurés et pesés et une calorimétrie indirecte était réalisée avec un appareil Cosmed FitMate® à l'aide d'un masque facial. La MM était évaluée par scanner en L3. Un prélèvement sanguin a également été réalisé en vue du dosage des paramètres explorant le statut inflammatoire (CRP, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 et TNF α), endocrinien (TSH, Insuline, glucose), métabolique (acides aminés) et nutritionnel (albumine et transthyréline). Un relevé des ingesta a également été réalisé afin d'évaluer la balance énergétique. L'association entre ces paramètres et la DER a été étudiée grâce à des méthodes de régression et des modèles imbriqués.

Résultats

Parmi les 44 patients atteints de CBPNPC évalués, 14 hommes et 13 femmes d'âge médian 68 ans ont satisfait à l'ensemble des critères d'inclusion. Le ratio DER_m/DER_c était en moyenne de 117,5 % ; 41 % des patients avait un ratio supérieur à 110 % et étaient donc considérés comme hypermétaboliques. Le rapport DER/MM médian était de 39 kcal/kg/j. La majorité des patients présentaient un syndrome inflammatoire modéré (56 %) et une insulino-résistance (89 %). En analyse multivariée, le sexe et le poids étaient les paramètres les plus fortement associés à la DER alors que l'âge ne l'était pas significativement. En revanche, ni le poids, ni le sexe n'étaient plus associés avec la DER lorsqu'elle était rapportée à la MM.

Après normalisation de la DER par la MM, il existait une association complexe avec la CRP et la TSH. D'un point de vue nutritionnel, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le rapport DER/MM et l'albumine et la transthyrétine. En revanche, nos résultats montrent une corrélation inverse entre celui-ci et le pourcentage de couverture des besoins énergétiques. Enfin, nous montrons également une corrélation inverse entre le rapport DER/MM et la concentration plasmatique en tryptophane.

Discussion/Conclusion

Nos résultats confirment que même en situation de pathologie cancéreuse, la composition corporelle reste le déterminant principal des variations interindividuelles de la DER. L'âge ne semble pas avoir d'influence sur la DER en dehors de son effet sur la composition corporelle. La normalisation par la MM, fait apparaître une faible et complexe association entre statut inflammatoire et endocrinien et DER. Un résultat notable de notre étude concerne la forte association négative entre DER/MM et balance énergétique. Enfin, l'association négative entre la concentration plasmatique en tryptophane et le rapport DER/MM pourrait être liée à l'activation de l'indolamine 1,2 dioxygénase qui dégrade le tryptophane en kynurénine. Cette enzyme est fréquemment surexprimée lors de la pathologie cancéreuse et possède un rôle dans la tolérance immunitaire. La principale limite de cette étude est le faible nombre de patients inclus qui limite sa puissance statistique.

Lean body mass and endocrine status but not age are determinants of resting energy expenditure in patients with non-small-cell lung cancer

Guillaume Ulmann^{1,2}, Anne Jouinot³, Camille Tlemsani³, Emmanuel Curis⁴, Isabelle Kousignian⁴, Nathalie Neveux^{1,2}, Jean-Philippe Durand^{2,3}, François Goldwasser^{2,3}, Luc Cynober^{1,2}, Jean-Pascal De Bandt^{1,2}.

¹Clinical Chemistry Department, Hôpital Cochin, HUPC, APHP, Paris, France

²EA 4466 PRETRAM, Faculty of Pharmacy, Paris Descartes University, USPC, Paris, France

³Medical Oncology Department, Hôpital Cochin, HUPC, APHP, Paris, France

⁴EA 7537 BioSTM, Faculty of Pharmacy, Paris Descartes University, USPC, Paris, France

Authors last names: Ulmann, Jouinot, Tlemsani, Curis, Kousignian, Neveux, Durand, Goldwasser, Cynober, De Bandt.

Correspondence:

Guillaume Ulmann: Hôpital Cochin, Service de Biochimie. 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 Paris, France

Fax: +33 (0)1 58 41 15 85

Phone: +33 (0)1 58 41 42 06

Email: guillaume.ulmann@aphp.fr

Sources of support: none

Running head: Hypermetabolism in elderly cancer patients

Abbreviations: CRP: C-reactive protein; CT: computed tomography; IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase; IGF-1: insulin-like growth factor 1; LBM: lean body mass; NSCLC: non-small-cell lung cancer; REE: resting energy expenditure; SMA: skeletal muscle area; SMI: skeletal muscle index, TDO: tryptophan 2,3-dioxygenase; TNF α : tumor necrosis factor α ; TSH: thyroid-stimulating hormone .

This trial is registered at clinicaltrials.gov under NCT0314

Abstract

Background: Cancer and aging are both frequently associated with malnutrition, a factor of poor prognosis. In adult cancer patients, this may be related in part to impaired energy metabolism, with higher than predicted resting energy expenditure (REE) in about 50% of patients. We hypothesized that frequently impaired energy metabolism in elderly patients could potentiate cancer-associated hypermetabolism, further promoting risk of malnutrition.

Objective: To study the hypermetabolic response to cancer in a predominantly aged population and the potential underlying determinants.

Design: This was a cross-sectional exploratory study in patients with non-small-cell lung cancer. REE was measured by indirect calorimetry. Body composition was determined from a single CT scan imaging at L3 level. Endocrine, inflammatory, nutritional and metabolic status were evaluated.

Results: Twenty-seven patients, of median age 68 years (range 32 to 81), completed the study. In this population, mean measured REE was 7.5% higher than calculated REE. Sex and weight accounted for about 51% of REE variations, whereas age only 4%. However, these parameters did not explain the REE-to-LBM ratio variations, suggesting that they influenced REE only through their effect on LBM. Among the other parameters evaluated, only thyroid-stimulating hormone and IL-6 plasma levels appeared to have an influence on REE. The study of the consequences of this increase in REE-to-LBM ratio showed a growing inability of patients to meet their energy needs, but no effect on nutritional markers such as transthyretin.

Conclusions: The results of this pilot study suggest that in our population, age was not an important factor of REE. The elevated energy metabolism was associated with

patients' failure to increase their energy intakes sufficiently, which can contribute to the development of cachexia.

Key words: Cancer, hypermetabolism, resting energy expenditure, aging, lean body mass.

Introduction

In 2012, 14 million new cases of cancer were diagnosed worldwide and 8 million people died from it [1]. Malnutrition is a frequent complication of cancer. In a French study, on a given day, about 40% of all hospitalized patients with cancer showed malnutrition. Cancer is associated with complex changes in interorgan substrate (e.g. amino acid) exchanges as a result of the metabolic, mainly inflammatory response to the disease and of the abnormal metabolism of cancer cells [2]. Cancer cachexia, characterized by severe losses of muscle and fat mass, is associated with high rates of muscle proteolysis, hepatic gluconeogenesis, white adipose tissue lipolysis and brown adipose tissue thermogenesis [3], all these processes being associated with an increase in resting energy expenditure (REE).

A previous study by our team [4], already showed increased REE in approximately 50% of all cancer patients, increased REE being defined as an REE measured by indirect calorimetry at least 10% higher than that estimated by the Harris-Benedict formula. A recent meta-analysis found a mean 10% elevation of REE in cancer patients compared to healthy volunteers, after adjustment for lean body mass (LBM) [5]. According to this same meta-analysis, the increase in REE can be very variable depending on the type of cancer. Hypermetabolism, when present, could be an important contributor to cancer cachexia. Beside identifying hypermetabolic patients and adapting their nutritional management, it is therefore important to identify factors that could be associated with hypermetabolism in order to propose new nutritional or therapeutic strategies designed to control these factors.

While LBM is the main determinant of REE, several factors such as inflammation, catabolism, and nutritional and metabolic status may be responsible for its variations. With advancing age, people often undergo changes in their body

composition, and their hormonal and inflammatory status, all of which have an impact on energy expenditure. REE being closely associated with muscle mass and aging, with a progressive decrease in muscle mass, a decrease in REE is frequently observed with aging. Data on the metabolic response to stress in elderly patients are scarce [6] and even non-existent for cancer. However, a mitochondrial dysfunction is frequently associated with the aging process; the resulting decrease in the efficiency of oxidative phosphorylation increases the amount of nutrients needed for the same ATP production [7]. This may further increase energy expenditure during metabolic response to injury [8]. Our hypothesis was therefore that age could contribute to the increase of REE in cancer patients. We were thus interested in evaluating the variations in REE and its determinants in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC), a type of cancer whose incidence peaks at around age 65 years [9].

The objective of this pilot study was to characterize the effect of aging on REE in patients with NSCLC, and the role of anthropometric, inflammatory, endocrine and metabolic factors known to be impaired by aging. We also evaluated the effect of REE variations on the nutritional status of these patients. In accordance with the usual literature methodology, our results were first analyzed in terms of measured REE (mREE), and ratio to the REE calculated using Harris-Benedict formula (cREE), and then in terms of the mREE-to-LBM ratio, LBM being extrapolated from an L3 CT scan.

Patients and methods

Patients

For this cross-sectional study, patients diagnosed with localized or metastatic NSCLC were recruited prospectively and consecutively between January and October 2016 and studied during their one-day pre-treatment evaluation in the outpatient hospitalization unit of the oncology department of Cochin Hospital Paris, France. During this visit, patients undergo physical, biological, social, psychological and nutritional assessment to determine their risk of complications during treatment. Patients were assessed before a first-line treatment or after failure of a previous treatment.

Non-inclusion criteria were uncontrolled diabetes characterized by glycated hemoglobin higher than 7%, major surgery during the two months preceding inclusion, active chronic inflammatory disease, acute intercurrent inflammatory condition or corticosteroid therapy. Exclusion criteria were patient in the fed state, no CT scan available or poor quality of imaging, impossibility of performing an indirect calorimetry assessment or patient's consent withdrawal for any reason.

The procedures followed conformed to the ethical standards of the Helsinki Declaration of 1975 as revised in 1983. This study was approved by the local Review Board for Oncology. It is registered on clinicaltrials.gov under NCT03141957.

Study design

Upon arrival, after giving their written informed consent, patients in the fasting state were weighed in light clothing and their height determined using a stadiometer. Still in the fasting state, they then underwent blood sampling for biological assessment and REE measurement by indirect calorimetry.

Lean body mass determination

Body composition was extrapolated from a CT scan taken during the month before the study. LBM was derived from skeletal muscle area (SMA) measured on a single CT scan image at the third lumbar vertebra using the ImageJ® software (NIH, USA). LBM was calculated from SMA using the formula from Mourtzakis et al [10]:

$$\text{LBM} = \text{SMA} \times 0.30 + 6.06$$

As LBM increases with height, we also calculated the skeletal muscle index (SMI) to compare muscularity:

$$\text{SMI} = \text{SMA}/\text{height}^2$$

Muscle mass insufficiency was defined by the criteria of Moutzarkis et al. as $\text{SMI} < 38.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women and $< 55.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men.

Resting energy expenditure

The cREE was calculated by the revised Harris-Benedict formula [11]:

- For men, $\text{REE} = \text{Weight} \times 13.397 + \text{Height} \times 479.9 - \text{Age} \times 5.677 + 88.362$,
- For women, $\text{REE} = \text{Weight} \times 9.247 + \text{Height} \times 309.8 - \text{Age} \times 4.33 + 477.593$.

REE was measured using a face mask and a Fitmate® apparatus (Cosmed, Brignais, France) by indirect calorimetry based on oxygen consumption determination and a fixed respiratory quotient of 0.85. After a 5-minute rest, patients in the supine position, or seated if the supine position was not tolerated, were instructed to breath normally through the face mask for 15 minutes. Sampling was made every 30 seconds for 5 minutes after a 10-minute steady state.

Classically, the ratio of the measured REE to its value calculated by the Harris-Benedict formula is used to define three metabolic classes: hypometabolism (mREE

< 90% of cREE), normometabolism ($90\% \leq mREE \leq 110\%$ of cREE) and hypermetabolism ($mREE > 110\%$ of cREE).

LBM being one of the key determinants of REE, we also calculated REE per unit of LBM ($mREE/LBM$) to consider the inter-individual variability of LBM.

Coverage of energy needs

The coverage of energy needs is the ratio of the patient's daily energy intake to total daily energy expenditure calculated as the product of mREE and a physical activity level index. Our team of dieticians collected daily energy intake and physical activity level data from weekly recalls rather than classic 24 h recall to avoid bias due to the upcoming hospitalization (stress and overnight fasting). When the energy intake-to-expenditure ratio was > 1 it was truncated to 1.

Biological parameters

- Nutritional evaluation

Serum albumin and transthyretin were assayed by immunonephelometry (BN II[®] Siemens, Saint-Denis, France).

Plasma amino acids were assayed after sulfosalicylic acid deproteinization (30 mg/ml), by ion exchange chromatography and ninhydrin derivatization on an AminoTac JLC-500V[®] analyzer (Jeol, Croissy-sur-Seine, France).

- Endocrine testing

Insulin, ultrasensitive TSH (Centaur[®] Siemens, Saint-Denis, France) and IGF-1 (iSYS[®] IDS, Paris, France) were measured by immunoturbidimetry.

Glucose tolerance was evaluated by the homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) index as defined by Matthews et al. [12]:

HOMA-IR = (Glucose × Insulin)/22.5.

- Inflammation testing

C-reactive protein (CRP) was assayed by immunoturbidimetry (Cobas[®] Roche, Meylan, France). Tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-10 (IL-10) (Biosource, Invitrogen, ThermoFisher Scientific, Waltham, USA), IL-1, IL-4 and IL-6 (R&D systems, Lille, France) were assayed by ELISA (Multiscan Go[®], ThermoFisher Scientific, Waltham, USA).

Statistical analysis

All statistical analyses were done using R version 3.5.0 (www.r-project.org) and the required additional packages.

Results are presented as median [min, max], unless otherwise specified. Tests were considered significant for $p < 0.05$ after multiplicity correction using the Bonferroni method if necessary. Tests used are indicated along with the corresponding results; p -values are given uncorrected in the text. mREE, mREE/LBM, and amino acid concentrations were analysed considering a linear model (multiple regression with ordinary least-squares) and the nested model theory framework, using asymptotic likelihood ratio tests (LRTs). Linear model assumptions (linearity, normality, homoscedasticity) were checked graphically; if necessary, data were log-transformed and quadratic terms were added to meet these assumptions.

This study was designed as an exploratory pilot study because patient recruitment is limited by the fact that older patients (over 75 years of age) very frequently meet the exclusion criteria. However, the final number of patients included was statistically appropriate for a regression approach model that requires approximately 10 patients per variable.

Results

Population characteristics

Between January and October 2016, 44 patients with NSCLC were screened for the study. Of these patients, 17 were excluded by the exclusion criteria. In all, 27 patients, 14 men and 13 women, completed the study. Patients' characteristics are given in Table 1. Median age was 68 years (range: 32 to 81) and median BMI was 24.2 (range: 17.4 to 33.2). Median SMI was 32.1 cm²/m² (range: 27.2 to 42.6) in women and 42.2 cm²/m² (range: 33.5 to 61.7) in men. 85% of women and 93% of men had low muscle mass according to the CT-scan criteria of Mourtzakis et al. [10].

Energy metabolism variables are described in Table 2. Median mREE was 1531 kcal/d (711–2318 kcal/d). On average, mREE was significantly higher than cREE (+7.5 %, 95% confidence interval [CI]: [+0.2 %; +14.8 %], $p = 0.04$), 11 out of 27 patients (41 %) being hypermetabolic. The median mREE/LBM ratio was 39.0 kcal/kg (19.2–48.7 kcal/kg). Sixteen out of 26 patients (61.5%) had estimated energy intakes below their estimated total daily energy expenditure.

The biological characteristics of the population in terms of inflammatory, endocrine, metabolic and nutritional status are shown in Table 3. Our patients presented a mild inflammatory syndrome with in most patients, increased plasma CRP (55.6%) or IL6 (61%, 4 missing values), and less frequently slightly increased TNF (39%, 4 missing values). We found no detectable concentration of IL-1, IL-4 and IL-10. Plasma insulin, IGF1 and TSH were normal in most patients. However, 13 patients (48%) presented an elevated glycemia, and 24 (88.9%) an elevated HOMA-IR index. Nutritionally, almost all patients presented normal plasma albumin and transthyretin, and normal plasma amino acid profile (data not shown), except for significantly increased plasma tryptophan (Trp) in 18 patients (78.3 %, 4 missing

values), whereas the Phe/Tyr ratio showed a high variability between patients, with two patients having a higher than normal ratio and 11 a lower than normal ratio.

Factors influencing the metabolic response

Multiple regression analysis including sex, age, weight and lean body mass showed that sex and weight were the main determinants of mREE, explaining about 51% of its variance ($p < 0.001$, LRT for nested models), whereas age was not significantly associated with mREE ($p = 0.167$; 4% of explained variance). However, none of these parameters was associated with the mREE/LBM ratio ($p = 0.595$). Consequently, only the mREE/LBM ratio was considered for subsequent analyses.

Among inflammatory parameters, IL-6 showed a slightly significant quadratic association with mREE/LBM ($mREE/LBM = 25.04 + 14.61 \times IL-6 - 3.11 \times IL-6^2$; $p = 0.041$, not significant after Bonferroni's correction for multiple testing). There was no significant association with CRP ($p = 0.448$) or TNF α ($p = 0.281$).

Among the endocrine parameters tested, only TSH showed a slightly significant quadratic association with mREE/LBM ($mREE/LBM = 33.28 + 5.45 \times TSH - 0.64 \times TSH^2$; $p = 0.0440$, not significant after Bonferroni's correction for multiple testing, TSH explaining about 23% of the variation of the mREE/LBM ratio in this model). Uncorrected p -values for other hormones were 0.580 (insulin), 0.647 (T3), and 0.450 (IGF-1).

Trp plasma concentration significantly decreased with increasing mREE/LBM (slope: $-0.5 \mu\text{mol/L}$ for a 1 kcal/day/kg increase of mREE/LMB; 95% confidence interval: $[-0.97; -0.03]$; $p = 0.038$; 18% of the total variance explained), whereas the Phe/Tyr ratio was not linearly correlated with mREE/LBM ($p = 0.230$).

The mREE/LBM ratio was significantly associated with energy needs coverage, expressed in percentage (Spearman correlation coefficient $r_s = -0.45$, $p = 0.020$). However, in our population we observed no association between variations in mREE/LBM and variation in serum albumin ($p = 0.540$) or transthyretin levels ($p = 0.671$).

Discussion

In this population of patients with NSCLC and a median age of 68 years, we show that our patients frequently presented a higher than predicted REE, a low LBM, a state of insulin resistance (IR) and a moderate inflammatory syndrome.

The median age of our population is consistent with the prevalence peak of NSCLC at age 65 years [9]. At variance with our hypothesis, age was not significantly associated with mREE.

On average, the measured REE was 7.5% higher than the calculated REE, the expected value in healthy individuals; 41% of our patients were classified as hypermetabolic. This higher mREE is in keeping with our previous study [4] and the results of the meta-analysis of Nguyen et al [5]. The distribution of our patients in the different metabolic classes did not differ significantly from our previous observation in about 400 patients with cancer at any stage and location (about 50% hypermetabolic, 30% normometabolic and 20% hypometabolic; $p = 0.106$, chi-square goodness of fit test [4]).

Age accounting only for 4% of the total variance of mREE, it does not seem to be a major factor for mREE variations compared to the contribution of sex and weight. A decline in REE is generally observed with age, and this is considered to result in part from a progressive loss of LBM. In a population aged between 60 and 85 years, Lührmann et al. found that LBM explained 72% of the total variance in resting metabolic rate [13]. We note that the data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging show a decrease in the mREE with age, particularly among healthy people. On the contrary, the non-decrease in REE seems to be associated with the presence of co-morbidities [14]. Apart from the confounding elements in our study (small sample size, relatively narrow dispersion of the age of our patients), several

factors may thus explain why there was no influence of age. First, in our study, the prevalence of lean mass deficiency was very high: about 85% in women and 93% in men. The loss of lean mass due to the disease was likely to be greater than that due to aging. Second, the burden of disease was probably such that it outweighed other possible causes of impaired energy metabolism.

Sex, weight and age were not significantly related to the mREE/LBM ratio, suggesting that these parameters probably only influenced REE through their effect on LBM in this population. The REE-to-LBM ratio therefore appears to be the best descriptor of patients' energy metabolism to evaluate its determinants related to cancer disease independently of patients' morphological parameters. In absolute terms and considering methodological differences, the study by Fabbri et al. [14] showed an REE/LBM ratio of 29.1 kcal/kg/d in a group of 85 apparently healthy individuals of mean age 69 years. The study of Cheng et al. [15] in a larger population of healthy Chinese adults with an average age about 60 years observed a relatively similar ratio of about 32 kcal/kg/d. In our study this ratio was about 38.5 kcal/kg/d, clear evidence of hypermetabolism.

As stated, almost 90% of our patients had a state of IR, and frequently a moderate inflammatory syndrome. Although strictly speaking most of our patients were not overweight (average BMI 24.5), many of them had an imbalance between lean and fat mass that could contribute to the development of IR. In addition, cancer is associated with IR either through the production of certain mediators or through the inflammatory reaction it induces. Several studies have demonstrated increased REE with IR and the metabolic syndrome [16,17] independently of the IR-associated low-grade inflammation [18]. Despite evidence in the literature, our data show no relation between IR and energy metabolism.

Our patients frequently presented an elevation of CRP and IL-6 plasma levels showing a mild inflammatory state. IL-1, IL-4 and IL-10 plasma levels were also frequently low or not detectable in patients with lung cancer [19]. Our data, consistent with previous findings [20,21], show a positive but not statistically significant association between the mREE/LBM ratio and CRP and IL-6. Beside the limitation due to the small sample size, the lack of statistical significance could be related to the moderate intensity of the inflammatory syndrome in our patients. This is probably the result of our recruitment of patients admitted for pre-treatment evaluation who have a de facto relatively well-preserved health status.

Similarly to what we observed with inflammatory parameters, our data suggest that there could be a complex quadratic relation between TSH plasma level and mREE/LBM. However, it was no longer statistically significant after correction for multiple testing.

Our results suggest a possible connection between inflammation and hormone status and energy metabolism impairment in patients with cancer. If confirmed in a larger and adequately powered study, treating inflammation and adverse hormonal changes could therefore be a strategy to target hypermetabolism.

The plasma phenylalanine-to-tyrosine ratio is a proxy for whole-body protein turnover [22]. A common hypothesis is that hypermetabolism is associated with weight loss, and more precisely with loss of muscle mass. We would therefore have expected an increase in the phenylalanine-to-tyrosine ratio with mREE/LBM as described during trauma [23]. However, our data show no significant association between the phenylalanine-to-tyrosine and mREE/LBM ratios. The very narrow distribution of the phenylalanine-to-tyrosine ratio in our population could explain the lack of significant association with mREE/LBM. Stable isotope tracers could help us

study the change in muscle protein turnover with cancer-related hypermetabolism more precisely.

We also observed a decrease in tryptophan plasma levels when the mREE/LBM ratio increased. Interestingly, tryptophan depletion has been shown to occur in various cancer cells expressing enzymes of tryptophan metabolism, such as indoleamine 2,3-dioxygenase 1 and 2 (IDO) and tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) [24]. Tryptophan depletion and the production of its kynurenine derivatives are responsible for a decrease in antitumor immune responses favoring tumor development [25,26] and possibly tumor-associated metabolic manifestations such as hypermetabolism. To further study this hypothesis, kynurenine plasma levels should be determined. Since IDO 1 is induced by inflammatory signals, mainly by interferon gamma, assaying this cytokine could have given us more insight into the connection between inflammation, the kynurenine pathway activation and cancer-related hypermetabolism.

A negative association between mREE/LBM and the percentage of the energy needs covered by food intake was found: patients with cancer cannot entirely compensate when they have elevated energy needs which, added to muscle wasting, aggravate the energy imbalance, leading to malnutrition. Variations of CRP accounted for respectively 34% and 22% of the variation of albumin and transthyretin. Hence CRP variations could mask a small effect of mREE/LBM on the albumin and transthyretin levels. Once again, mean values of albumin and transthyretin were within the usual range for healthy patients (albumin: 40.3 g/L, usual values: 32–52 g/L, transthyretin: 0.3 g/L, usual values 0.2–0.4 g/L). The lack of relation between REE/LBM and these two parameters could therefore be due to the fact that our patients were still clinically well.

The strength of our study is that we focused on one type of cancer, which is important given the high variability in the metabolic response according to cancer type. Besides the sample size, one of the limitations of our study may be the heterogeneity of our population in terms of disease progression, treatment history, and cancer stage. However, previous studies reported inconsistent results concerning association between REE and cancer stage. In lung cancer patients, Staal-van den Brekel et al. showed no difference in REE according to stage [27], whereas Takemura et al. described elevated REE in patients with metastatic disease [21]. Previous treatment may also be a confounding factor for the cancer metabolic response. Harvie et al. showed no statistically significant difference in energy expenditure between pretreated and posttreated patients with breast cancer, melanoma or NSCLC [28,29].

Concerning patient management, our results emphasize that REE and body composition measurements are both crucial in order to clearly identify the patients who are most at risk of energy imbalance. While the size and design of our study did not allow to evaluate patient prognosis, previous studies had already demonstrated the predictive value of REE for tolerance and response to treatment [4,30,31]. Using the measured-to-predicted REE ratio, as a marker of abnormal metabolism, remains a valid approach to evaluate patients' prognosis. However, this approach fails to single out the cancer-specific effect on REE. Our results highlight that the integration of body composition seems to be required to differentiate body composition-driven and cancer-driven REE impairment. Better understanding of cancer specific metabolic response could lead a better identification of patients at risk of cachexia, as well as offer new therapeutic options or nutritional support; especially when indirect calorimetry is not available.

In the era of personalized medicine, the tumor molecular and histological type have long been emphasized. However, attention needs to be focused on the host too. Old age, poor performance status and comorbidities are associated with worsened outcomes [32]. In a population of patients with various cancers, previous findings showed that patients with REE changes had no survival benefit from chemotherapy compared with palliative care alone [33]. However, randomized control trials often exclude patients that are too medically compromised, leading to a lack of clear guidelines for these patients [33,34]. In gynecological cancer, recent reports emphasize the fact that functional evaluation is necessary to identify elderly patient that can benefit from medical treatment with or without appropriate supportive care [35,36]. We hope that our work focused in the understanding of cancer-related energy metabolism anomalies will help future research to identify new anti-cachexia therapeutic targets, new host-based anti-cancer strategies and support care.

Conclusion

Our study suggests that age does not influence mREE anymore than by its effect on body composition. This highlights the utmost importance of considering LBM when studying cancer-related hypermetabolism. However, apart from body composition, the inflammatory and endocrine status of patients with cancer can impact on the development or progression of hypermetabolism, which can in turn aggravate malnutrition by further deepening the patient's energy imbalance. The relation between tryptophan and energy metabolism is also of great interest and probably involves an immunologic mechanism. This topic needs further work.

Acknowledgments

The authors thank the nursing and medical staff of the Medical Oncology Department, the staff of the Clinical Chemistry Department and the Hormonology Functional Unit at Cochin Hospital.

Conflict of interest statement-

The authors have no conflict of interest in relation to this study.

Contributions of the authors-

The authors jointly designed the research. GU conducted the research and analyzed the data. All the authors participated in the interpretation of the data and critical revision of the manuscript and read and approved the final manuscript. GU, JPDB and LC had primary responsibility for the final content of the manuscript.

Table 1: Patients' characteristics

	n (%) or mean \pm SD
Sex: Male	14 (51.9)
Age (years)	66.4 \pm 10.9
<i>Anthropometry</i>	
Weight (kg)	68.9 \pm 11.8
Height (cm)	168 \pm 6
BMI (kg/m ²)	24.5 \pm 4.1
<i>Body composition</i>	
SMA (cm ²)	110.8 \pm 23.9
LBM (kg)	39.3 \pm 7.2
SMI (cm/m ²)	39.4 \pm 8.6

BMI: Body mass index; LBM: Lean body mass; SMA: skeletal muscle area; SMI: skeletal muscle index.

Table 2: Energy metabolism-related parameters

	n (%) or mean \pm SD
<i>Resting energy expenditure</i>	
mREE (kcal/d)	1513 \pm 369*
cREE (kcal/d)	1395 \pm 160
cREE/LBM (kcal/kg/d)	38.6 \pm 6.9
mREE/cREE \times 100	107.5 \pm 18.5
<i>Metabolic classes</i>	
Hypometabolic	3 (11.1)
Normometabolic	13 (48.2)
Hypermetabolic	11 (40.7)
Energy needs coverage (%)	0.84 \pm 0.16

cREE: resting energy expenditure calculated by Harris & Benedict formula; LBM: lean body mass; mREE: measured resting energy expenditure;

*p<0.04 vs cREE

Table 3: Inflammatory, endocrine and nutritional status

	mean \pm SD	Usual values
<i>Inflammation</i>		
CRP (mg/L)	10.1 \pm 10.9	<5 mg/L
TNF α (pg/mL)	11 \pm 11	<14 pg/mL
IL-6 (pg/mL)	8.2 \pm 11.8	<3.3 pg/mL
<i>Endocrine status</i>		
TSH (mUI/L)	1.4 \pm 1.3	0.4-4
IGF-1 (ng/mL)	139.6 \pm 54.9	71-266
Glucose (mmol/L)	5.8 \pm 0.9	3.9-5.6
Insulin (mUI/L)	14.5 \pm 7.0	3-25
HOMA-IR	3.8 \pm 2.2	<2
<i>Amino acids</i>		
Tryptophan (μ mol/L)	45.8 \pm 8	10-40
Phenylalanine/Tyrosine	0.9 \pm 0.2	0.9-1.1
<i>Nutritional status</i>		
Albumin (g/L)	40.3 \pm 3.3	32-52
Transthyretin (g/L)	0.3 \pm 0.1	0.2-0.4

CRP: C-Reactive Protein; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; IL-6: Interleukin-6; TNF α : Tumor Necrosis Factor α ; TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

Acknowledgments:-

The authors would like to thank the nursing and medical staff of the Medical Oncology Department, the staff of the Clinical Chemistry Department and the Hormonology functional unit at Cochin Hospital.

Conflict of interest statement:-

The authors do not have any conflict of interest in relation to this study.

Contributions of the authors:-

All authors designed the research. GU conducted the research and analyzed the data. All authors participated in the interpretation of the data and critical revision of the manuscript and read and approved the final manuscript. GU, JPDB and LC had primary responsibility for the final content of the manuscript.

References

- [1] Bernard W, Stewart C. World Cancer Report - WHO. 2014.
- [2] DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab* 2008;7:11–20. doi:10.1016/j.cmet.2007.10.002.
- [3] Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis* 2016;5:e200. doi:10.1038/oncsis.2016.3.
- [4] Jouinot A, Vazeille C, Durand JP, Huillard O, Boudou-Rouquette P, Coriat R, et al. Resting energy expenditure in the risk assessment of anticancer treatments. *Clin Nutr* 2018;37:558–65. doi:10.1016/j.clnu.2017.01.007.
- [5] Nguyen TYV, Batterham MJ, Edwards C. Comparison of Resting Energy Expenditure between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer* 2016;68:374–87. doi:10.1080/01635581.2016.1153667.
- [6] Jeevanandam M, Young DH, Ramias L, Schiller WR. Effect of major trauma on plasma free amino acid concentrations in geriatric patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1040–5. doi:10.1093/ajcn/51.6.1040.
- [7] Bratic I, Trifunovic A. Mitochondrial energy metabolism and ageing. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg* 2010;1797:961–7. doi:10.1016/j.bbabi.2010.01.004.
- [8] Navarro A, Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. *Am J Physiol - Cell Physiol* 2007;292:C670–86. doi:10.1152/ajpcell.00213.2006.
- [9] Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2017. *Santé Publique Fr* 2017.
- [10] 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* 2008;33:997–1006. doi:10.1139/H08-075.
- [11] Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: Resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 1984;40:168–82. doi:10.1093/ajcn/40.1.168.
- [12] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9. doi:10.1007/BF00280883.
- [13] Lührmann PM, Herbert BM, Krems C, Neuhäuser-Berthold M. A new equation especially developed for predicting resting metabolic rate in the elderly for easy use in practice. *Eur J Nutr* 2002;41:108–13. doi:10.1007/s003940200016.
- [14] Fabbri E, An Y, Schrack JA, Gonzalez-Freire M, Zoli M, Simonsick EM, et al. Energy Metabolism and the Burden of Multimorbidity in Older Adults: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2015;70:1297–303. doi:10.1093/gerona/glu209.
- [15] Cheng Y, Yang X, Na LX, Li Y, Sun CH. Gender- and age-specific REE and REE/FFM distributions in healthy Chinese adults. *Nutrients* 2016;8:536. doi:10.3390/nu8090536.
- [16] Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1607–14. doi:10.2337/diabetes.48.8.1607.
- [17] Bosy-Westphal A, Wolf A, Bührens F, Hitze B, Czech N, Mönig H, et al.

- Familial influences and obesity-associated metabolic risk factors contribute to the variation in resting energy expenditure: The Kiel Obesity Prevention Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1695–701. doi:10.1093/ajcn/87.6.1695.
- [18] Drabsch T, Holzapfel C, Stecher L, Petzold J, Skurk T, Hauner H. Associations between C-reactive protein, insulin sensitivity, and resting metabolic rate in adults: A mediator analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:556. doi:10.3389/fendo.2018.00556.
- [19] Barrera L, Montes-Servián E, Barrera A, Ramírez-Tirado LA, Salinas-parra F, Bañales-Méndez JL, et al. Cytokine profile determined by data-mining analysis set into clusters of non-small-cell lung cancer patients according to prognosis. *Ann Oncol* 2015;26:428–35. doi:10.1093/annonc/mdu549.
- [20] Scott HR, McMillan DC, Watson WS, Milroy R, McArdle CS. Longitudinal study of resting energy expenditure, body cell mass and the inflammatory response in male patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32:307–12. doi:10.1016/S0169-5002(00)00244-0.
- [21] Takemura Y, Sasaki M, Goto K, Takaoka A, Ohi A, Kurihara M, et al. Energy metabolism and nutritional status in hospitalized patients with lung cancer. *J Clin Biochem Nutr* 2016;59:122–9. doi:10.3164/jcbrn.16-1.
- [22] Coudray-Lucas C, Cynober L, Lioret N, Saizy R, Baux S, Giboudeau J. Origins of hyperphenylalaninemia in burn patients. *Clin Nutr* 1985;4:179–83. doi:10.1016/0261-5614(85)90026-3.
- [23] Stinnett JD, Alexander JW, Watanabe C, MacMillan BG, Fischer JE, Morris MJ, et al. Plasma and skeletal muscle amino acids following severe burn injury patients and experimental animals. *Ann Surg* 1982;195:75–89. doi:10.1097/00000658-198201001-00012.

- [24] Platten M, Wick W, Van Den Eynde BJ. Tryptophan catabolism in cancer: Beyond IDO and tryptophan depletion. *Cancer Res* 2012;72:5435–40. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-0569.
- [25] Munn DH, Sharma MD, Baban B, Harding HP, Zhang Y, Ron D, et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity* 2005;22:633–42. doi:10.1016/j.immuni.2005.03.013.
- [26] van Baren N, Van den Eynde BJ. Tryptophan-degrading enzymes in tumoral immune resistance. *Front Immunol* 2015;6:34. doi:10.3389/fimmu.2015.00034.
- [27] Staal-van Den Brekel AJ, Schols AMWJ, Dentener MA, Ten Velde GPM, Buurman WA, Wouters EFM. Metabolism in patients with small cell lung carcinoma compared with patients with non-small cell lung carcinoma and healthy controls. *Thorax* 1997;52:338–41. doi:10.1136/thx.52.4.338.
- [28] Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83:201–10. doi:10.1023/B:BREA.0000014037.48744.fa.
- [29] Harvie MN, Howell A, Thatcher N, Baildam A, Campbell I. Energy balance in patients with advanced NSCLC, metastatic melanoma and metastatic breast cancer receiving chemotherapy - A longitudinal study. *Br J Cancer* 2005;92:673–80. doi:10.1038/sj.bjc.6602357.
- [30] Vazelle C, Jouinot A, Durand JP, Neveux N, Boudou-Rouquette P, Huillard O, et al. Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: A prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1139–47. doi:10.3945/ajcn.116.140434.

- [31] Jouinot A, Ulmann G, Vazeille C, Durand J-P, Boudou-Rouquette P, Arrondeau J, et al. Hypermetabolism is an independent prognostic factor of survival in metastatic non-small cell lung cancer patients. *Clin Nutr* 2019.
doi:10.1016/j.clnu.2019.08.003.
- [32] Aggarwal C, Langer CJ. Older age, poor performance status and major comorbidities: How to treat high-risk patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2012;24:130–6.
doi:10.1097/CCO.0b013e32834ea6ea.
- [33] Hirsch FR, Scagliotti G V., Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017;389:299–311. doi:10.1016/S0140-6736(16)30958-8.
- [34] Nilsson J, Berglund A, Bergström S, Bergqvist M, Lambe M. The role of comorbidity in the management and prognosis in nonsmall cell lung cancer: a population-based study. *Acta Oncol (Madr)* 2017;56:949–56.
doi:10.1080/0284186X.2017.1324213.
- [35] Vitale SG, Capriglione S, Zito G, Lopez S, Gulino FA, Di Guardo F, et al. Management of endometrial, ovarian and cervical cancer in the elderly: current approach to a challenging condition. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:299–315.
doi:10.1007/s00404-018-5006-z.
- [36] Schuurman MS, Kruitwagen RFPM, Portielje JEA, Roes EM, Lemmens VEPP, van der Aa MA. Treatment and outcome of elderly patients with advanced stage ovarian cancer: A nationwide analysis. *Gynecol Oncol* 2018;149:270–4.
doi:10.1016/j.ygyno.2018.02.017.

3.3. Article 3 : De nouvelles méthodes d'évaluation de la composition corporelle dans le cancer.

Résumé

Introduction

L'analyse de la composition corporelle est devenue une composante essentielle de l'évaluation des patients atteints de cancer. La DXA en est la méthode de référence : elle est précise, peu irradiante, elle prend peu de temps. Son utilisation est néanmoins marginale dans le cancer du fait de sa faible accessibilité et de la difficulté de son inclusion dans le parcours de soin du patient. Le meilleur compromis entre accessibilité et justesse de la mesure est le scanner en L3. En effet, la surface musculaire mesurée par cette méthode est corrélée linéairement à la MM corps entier. Pour autant cette méthode n'est pas optimale. Du fait du fort niveau d'irradiation qu'elle impose, elle reste une technique opportuniste tributaire de la nécessité de réaliser un bilan d'extension de la maladie, la rendant impropre au suivi longitudinal rapproché des patients. La lecture des scanners est également une tâche longue et fastidieuse. Ainsi, la généralisation de l'analyse de la composition corporelle chez les patients atteints de cancer dépend probablement de l'avènement d'une technique fiable, rapide et peu coûteuse. La BIA répond à ces critères mais sa fiabilité en oncologie souffre de l'absence d'équations spécifiques. Une autre possibilité serait d'avoir à disposition un marqueur biologique. La créatinine et la cystatine C sont deux marqueurs de fonction rénale. La cystatine C est produite par l'ensemble des cellules nucléées alors que la créatinine est uniquement produite par le muscle. Ainsi, le rapport des deux marqueurs ne dépendrait que de la masse musculaire.

Le but de ce travail est d'évaluer la corrélation et l'agrément entre la BIA ou le rapport Créatinine/Cystatine C et le scanner en L3 et leur capacité à détecter une insuffisance de MM chez les patients atteints de cancer.

Patients, matériel et méthode

Les patients admis en hôpital de jour de cancérologie pour une évaluation pré-thérapeutique multidisciplinaire ont été inclus dans l'étude. Ils pouvaient présenter tout type de cancer quel qu'en soit le stade de progression. La mesure de BIA était faite le matin à jeun à l'aide d'un appareil Bodystat Quadscan 4000® en mode tétrapolaire à quatre fréquences selon les instructions du fabricant. Les équations fournies par le fabricant ont été utilisées. La cystatine C a été dosée par immunonéphélométrie sur un système Siemens BN II® et la créatinine par la méthode de Jaffé compensée sur un système Roche Cobas®. Les patients

n'étaient inclus dans l'étude que si le scanner ne datait pas de plus de 6 semaine par rapport à la mesure de BIA. La mesure de la surface musculaire était réalisée à l'aide du logiciel Image J (NIH) en fixant le seuil d'atténuation entre -29 et 150 HU. La MM était calculée à partir de la surface musculaire par la formule de Mourtzakis et al. Les seuils d'indice de masse musculaire (IMS) de Prado et al. ont été utilisés pour définir la myopénie. Les corrélations ont été évaluées par la méthode de Pearson et l'agrément par la méthode de Bland & Altman. Des courbes ROC ont ensuite été construites pour évaluer la performance de la BIA et du rapport cystatine C/créatinine pour identifier les patients myopéniques selon les critères de Prado et al. Nous avons également utilisé une régression linéaire avec étude des modèles imbriqués et validation croisée à 5 niveaux.

Résultats

Sur les 53 patients évalués, nous avons pu inclure 30 hommes et 14 femmes. Plus de la moitié des patients avaient un cancer du poumon, de la prostate ou de la vessie et dans 82 % des cas, la maladie était métastatique. L'âge moyen était de 65 ans et 63 % des hommes et 50 % des femmes présentaient un IMS insuffisant. Le coefficient de corrélation entre le scanner et la BIA était de 0,763 ($p < 0,001$) mais l'analyse de Bland & Altman mettait en évidence un biais constant de 3 kg en faveur de la BIA ainsi que des limites d'agrément larges (-17,6 kg ; +11,7 kg). L'étude des courbes ROC pour la capacité de la BIA à détecter une faible muscularité révélait que, chez l'homme, la méthode a une sensibilité de 89 % et une spécificité de 45 % (AUC = 0,675) et une sensibilité et une spécificité de 57 % chez la femme (AUC = 0,388). En ce qui concerne le rapport créatinine/cystatine C, le coefficient de corrélation était de 0,559 ($p < 0,001$). L'étude des courbes ROC pour la capacité du rapport créatinine/cystatine C à détecter une faible muscularité montrait une sensibilité du test de 84 % et une spécificité de 73 % (AUC = 0,813). Chez les femmes, la sensibilité était de 43 % et la spécificité de 100 % (AUC = 0,673). Après régression linéaire de la surface musculaire en L3 sur le rapport créatinine/cystatine C, le sexe, le poids et l'âge, le coefficient de corrélation était de 0,728 ($p < 0,001$)p avec une erreur moyenne de 17,9 cm². L'utilisation de la valeur de surface musculaire ainsi régressée permettait de détecter la myopénie avec une sensibilité de 89,5 % et une spécificité de 100 % (AUC = 0,919) chez l'homme et une sensibilité de 43 % et une spécificité de 100 % chez la femme (AUC = 0,531).

Discussion/Conclusion

La corrélation entre la BIA et le scanner en L3 est moyenne et il n'y a pas d'agrément entre les deux méthodes. En ce qui concerne le rapport créatinine/cystatine C, si la corrélation est médiocre, l'étude des courbes ROC révèle une bonne capacité à identifier les hommes

myopénique, améliorée après régression linéaire. Il est important de noter que les trois techniques, bien qu'évaluant la composition corporelle mesure des compartiments différents : la BIA mesure les compartiments liquidiens, le scanner mesure la surface musculaire en L3 alors que le rapport créatinine/cystatine C serait un reflet de la muscularité corps entier. Un autre point intéressant est la différence homme/femme qui est peut-être liée à une différence de la répartition de la MG entre les hommes et les femmes.

Creatinine to cystatin c ratio and bia for the assesement of low lean body mass in cancer patient: comparaison to L3 ct-scan

Ulmann G^{1,2}, Kai J¹, Durand JP^{2,3}, Neveux N^{1,2}, Jouinot A³, De Bandt JP^{1,2}, Goldwasser F^{2,3},
Cynober L^{1,2}

¹Clinical Chemistry Department, Hôpital Cochin, AP-HP.Centre - Université de Paris, Paris, France

²EA 4466 PRETRAM, Faculty of Pharmacy, Paris University, Paris, France

³Medical Oncology Department, Hôpital Cochin, HUPC, APHP, Paris, France

Correspondence:

Guillaume Ulmann: Service de Biochimie, Hôpital Cochin. 27 rue du Faubourg Saint Jacques

75014 Paris, France

Fax: +33 (0)1 58 41 15 85

Phone: +33 (0)1 58 41 42 06

Email: guillaume.ulmann@aphp.fr

Abstract:

Lean body mass (LBM) is an important prognosis factor in cancer patients. Although the L3 CT-scan is considered as a reference method for its assessment, a convenient and easily available method for longitudinal follow-up is required. While bioelectrical impedance analysis (BIA) is widely used its accuracy is discussed; plasma creatinine-to-cystatin C (CC) ratio could be an attractive alternative. The aim of this study was to evaluate CC ratio and BIA ability to detect low muscularity in cancer patients compared to the CT-scan use as a standard.

Forty-four patients (14 women) with any kind of cancer were included, 59% of whom had insufficient muscle mass on CT-scan. Both BIA LBM and CC ratio were well correlated with CT-scan LBM ($r = 0.763$ and 0.648 respectively) but concordance analysis revealed a + 3 kg constant bias towards BIA compared to CT-scan. In terms of ability to detect low skeletal muscle index, AUC for BIA were 0.675 and 0.388 for men and women respectively. For CC ratio, AUC were 0.813 and 0.673.

This study shows that LBM assessed by the CC ratio or BIA is well correlated with that determined by L3 CT-scan. The CC ratio capacity to detect low muscularity is better to that of BIA. For the first time, we show that CC ratio can be conveniently used in cancer patient as a reliable biomarker of muscularity.

Introduction:

Cachexia is a frequent complication of cancer and is characterized by a massive loss of lean mass and, frequently, fat body mass [1]. It affects as much as 80% of patients with advanced cancer and is of poor prognosis in terms of response and tolerance to treatment as well as mortality. Therefore, an adequate evaluation of body composition in cancer patients is mandatory as low lean body mass (LBM) has also proven to be an independent risk factor for increased treatment toxicity, postoperative complications, decreased treatment effectiveness and increased mortality [2].

While dual X-ray absorptiometry (DXA) remains the most reliable method for assessing body composition, it is not available everywhere and its inclusion in the patient's care plan is often difficult [3]. This has led to the development of alternative approaches. Mourtzakis et al. showed that the muscle surface area at the third lumbar vertebra on computed tomography (CT) scanner image was a strong predictor of LBM [4]. CT-scan is widely available and most cancer patients have CT images taken for diagnosis and disease extension assessment. However, surface area determination on CT-scan is time-consuming and operator-dependent. In addition, since CT scans are based on X-rays, the assessment of body composition by this means cannot be repeated frequently. An alternative could be bioelectrical impedance analysis (BIA). BIA is based on the measurement of the body's resistance to the passage of alternating currents of low intensity and variable frequency to determine the body's water compartments, intracellular water enabling to determine LBM. This method is non-invasive, available at the bedside and suitable for longitudinal follow-up [5,6]; however, since calculations use equations derived from healthy populations, its accuracy in oncology remains controversial [7]. Recently plasma creatinine-to-serum cystatin (CC) ratio has been proposed for the estimation of muscle mass [9,21,22]. Creatinine and cystatin C are two compounds freely filtered by the kidney and their plasma concentration is used in several equations to evaluate

glomerular filtration rate and renal function [8]. Cystatin C being produced at a constant rate by every nucleated cells and creatinine only by muscle, the CC ratio should therefore vary with muscle mass independently of kidney function [9–11].

Considering that the L3 CT-scan is the best compromise between availability and reliability, the aim of this study was to evaluate the level of agreement between LBM assessed from L3 CT-scan and that evaluated either by BIA or by the CC ratio and their ability to detect insufficient muscle mass based on Prado et al. criteria for skeletal muscle index [12]. From the CC ratio we also derived an equation for skeletal muscle area, also incorporating age, weight, height and sex.

Patients and methods:

Patients – study design:

This prospective study was conducted in the outpatient unit of the oncology department of Cochin hospital between October 2017 and April 2018.

Patients were recruited during their one-day pre-therapeutic multidisciplinary risk assessment visit. All patients with active cancer, regardless of the stage and localization, were included, provided they were fasted for BIA and had an abdominal CT-scan no later than 6 weeks before BIA and blood test.

L3-CT scan:

Skeletal muscle surface areas (SMA) were measured on CT scans on two consecutive images at the middle of the third lumbar vertebra with ImageJ® software. Delimitation of the muscle surface was done manually, and the quantification was done for attenuation between -29 and + 150 Houndfield units. LBM was computed using the equation of Mourtzakis et al. [4] :

$$\text{LBM} = 0.3 \times \text{SMA} + 6.06$$

Dividing SMA by the squared height defines the skeletal muscle index (SMI). Low muscularity was defined as $\text{SMI} < 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in men and $\text{SMI} < 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ following Prado's et al criteria [12].

Bio-impedance Analysis:

BIA was done with a multifrequency BodyStat Quadscan 4000® (Euromedix, Leuven, Belgium) according to the manufacturer's recommendations. It was measured in patients in the fasted state, after emptying their bladder, and after a rest of at least 15 min. Two electrodes were placed on the back of the right hand and right foot at the base of the third finger and two others, parallel to the first, on the wrist and the ankle. The non-disclosed in-

device equations were used to calculate LBM from impedance values. This BIA apparatus does not give access to the resistance and reactance parameters. SMI_{BIA} was calculated by dividing the lean body mass obtained from BIA by the squared height.

Cystatin C-to-Creatinine C ratio:

Plasma creatinine (mg/dL) was assayed on a Roche Cobas 8000® analyzer (Roche diagnostic, Meylan, France) by the compensated Jaffé's method and plasma cystatin C (mg/L) by immunonephelometry on a Siemens BNII® analyzer (Siemens Healthcare SAS, Saint-Denis, France). CC ratio was defined as $[\text{creatinine (mg/dL)}/\text{cystatin C (mg/L)}] \times 100$.

Statistical analysis

Statistical analysis was done with RStudio software. Normality of data distribution was checked by Shapiro test for normality. Proportions were compared with homogeneity chi squared test or Fisher exact test. Correlations were assessed by Pearson or Spearman correlation test depending on the normality of the data. Concordance between BIA and CT was assessed by the Bland Altman method. Linear regression with stepwise selection and 5-fold cross validation was done to calculate SMA from the CC ratio. We did ROC curve analysis to assess the ability of BIA and of the CC ratio to predict low muscle mass according to Prado's scan criteria.

Results:

Among 53 consecutive patients initially recruited, 9 had to be excluded from the study, their CT-scan being older than 1.5 months at the time of inclusion. Thirty men and 14 women completed the study. Patients mainly had non-small cell lung cancer (27%), prostate cancer (16%) or bladder cancer (11%). Eighty-two percent of the patients had metastatic disease. Patients' main characteristics are given in Table I. Mean age was 65 years (SD = 12.7 years) and mean BMI was 24.4 (SD = 3.4). According to Prado et al. criteria [12], 59% of patients had low lean body mass and this was slightly more frequent in men (63%) than in women (50%, chi squared test, $p = 0.611$).

Figure 2 shows method agreement for LBM evaluation between L3 CT-scan and the in-device BIA equation. Pearson correlation coefficient was 0.763 ($p < 10^{-8}$, Figure 2A). The Bland Altman analysis (Figure 2B) revealed that 3 patients (7%) had values outside the agreement limits (-17.6 kg; +11.7 kg) and that there is a constant bias of 3 kg (CI: 0.7 to 5.2) for BIA. Therefore, BIA tended to overestimate LBM compared to CT scan.

On ROC curve analysis to assess the ability of BIA to detect low muscle mass, AUC for men was 0.675 with, for a SMI_{BIA} threshold of 19.75 kg/m^2 , a sensitivity of 89% and a specificity of 45%; for women, AUC was 0.388 with two equivalent thresholds: 13.84 kg/m^2 (sensitivity 57% and specificity 57%) and 13.54 kg/m^2 (sensitivity 43% and specificity 71%). Although the proportions of patients with low muscle mass did not differ significantly between the two methods (Fisher exact test, $p = 0.177$), the BIA resulted in misclassifying 15 patients [34%; 7 females (50%) and 8 males (27%)], resulting in 4 more male patients with myopenia and one less female patient.

The CC ratio presented a good correlation with LBM measured by CT scan (Figure 3A, $r = 0.648$, $p = 2.0 \times 10^{-6}$). We also assessed the ability of the ratio to classify the patient in term of muscle mass according to Prado's scan criteria by ROC curve analysis. AUC were 0.813 for

male patients, with a sensitivity of 84% and a specificity of 73% for a CC threshold of 96.7 (Figure 3B), and 0.673 for women (Figure 3C), with a sensitivity of 43%, and a specificity of 100% for a CC threshold of 73.9. This method misclassifies 16 patients (36%; Fisher exact test $p = 0.002$): 10 females (71%, notably every female with myopenia as determined by L3-CT scan) and 6 males (20%, 3 with myopenia and 3 without).

We derived an equation to calculate SMA from the CC ratio, weight, sex, age and height. After linear modeling and stepwise selection, we proposed the following equation:

$$SMA = 74.3 + 0.52 \times CC + 29.5 \times Sex + 0.69 \times Weight - 0.79 \times age$$

with sex = 1 for men and 0 for women.

R^2 was 0.779 and the root mean square error (RMSE) 16.9 cm^2 (Figure 4A) and, after 5-fold cross validation, R^2 was 0.739 and the RMSE 19.1 cm^2 . Using these fitted values divided by squared height enables to establish a CC-derived SMI. On ROC curve analysis of the ability of this SMI_{CC} to detect low muscle mass, AUC was 0.914 for men (Figure 4B) with a threshold value for low SMI of 49.7 cm^2/m^2 for a sensitivity of 84 % and a specificity of 100% ; for women, AUC was 0.510 (Figure 4C) with a threshold value for low SMI of 40.3 cm^2/m^2 for a sensitivity of 43% and a specificity of 100%. Using these values, 13 patients [30%; 10 females including all who had myopenia (71%) and 2 males with myopenia (6.6%)] were misclassified (Fisher exact test, $p < 10^{-4}$).

Discussion:

In this study aiming at evaluating BIA and CC ratio performances for evaluating muscle mass in cancer patients, our data show relatively good correlations between LBM measured by these two methods and that evaluated from L3 CT-scan. However, the ability of these two methods to detect low muscle mass, based on Prado's criteria, is moderate for BIA

and better for the CC ratio with, for the two methods, better performance for men than for women.

In our study, we considered the L3 CT-scan as the reference method for LBM determination in cancer patients. The use of single slice CT-scans has indeed been validated against DXA and is the most widely used technic for LBM determination in oncology probably due to its high availability. However, its use for body composition monitoring remains limited as the high radiation exposure prohibits its use outside the frame of disease progression monitoring. In our patient population, the prevalence of low LBM, determined by this method, is 59%, slightly higher in men (63%) than in women (50%). A recent systematic review [2] including nearly 6 900 patients (mainly with digestive cancer) from 35 studies, 29 of which evaluated body composition by L3 CT-scan, revealed that about 39% of patients had a low muscle mass before cancer treatment. Interestingly 65% of the studies for which prevalence of sarcopenia was available by sex found a difference in prevalence of more than 20% between men and women. This systematic review also showed that patients with low muscle mass had a poorer response to treatment. This highlights the importance of having an accurate means of measuring LBM in order to be able to monitor its evolution throughout the course of the disease and its treatment.

Discrepancies between BIA and CT-scan are a consistent issue in the assessment of body composition. Bland-Altman concordance analysis of our data reveals poor agreement between BIA and L3 CT-scan. The limits of agreement between BIA and CT-scan are wide representing approximately as much as 35% of the mean LBM of the population and BIA shows a mean overestimation of LBM of approximately 3 kg. Such result has been repeatedly described for example in patients with gastrointestinal cancer [13], in patients with or without esophageal cancer and a large range of BMI [14] or in critically ill patients

[15]. These results, confirmed on various populations, are not surprising as BIA already showed poor agreement with DXA in the original work by Mourtzakis et al. that initiated the use of L3-CT scan in cancer [4]. In fact, the accuracy of BIA's assessment of body composition is very dependent on the equations used to calculate the body compartments. The use of BIA in cancer patients is indeed sometimes discussed given the lack of available population-specific equations [7]. The common impedancemeter we used does not allow the full exploitation of the measured parameters and the non-disclosed equations of our device were used to calculate LBM from impedance values. These in-device equations are derived not only from subjects in apparent good health but also from a population aged less than 70 years while 17 patients of our population (39%) are aged 70 y or older.

Discrepancies between BIA and CT-scan are further illustrated by ROC curve analysis revealing moderate performance of BIA to identify low muscularity in men (AUC = 0.675) and poor performance in women (AUC = 0.388). Despite these biases, it has been suggested that, used in the most standardized manner, BIA should be of use for the longitudinal follow up of the patient's body composition; however, this deserves to be evaluated.

How does the CC ratio work on its side? There is a statistically significant correlation between the CC ratio and the LBM determined from L3-CT scan ($r = 0.648$, $p = 2.0 \cdot 10^{-6}$) and according to ROC curve analysis CC ratio achieves better performance than BIA in classifying patients according to their muscularity (AUC = 0.813 and 0.673 in men and women respectively). After linear regression with sex, weight and age in order to derive a CC ratio-based SMI, the AUC even reached 0.914 in men but dropped to 0.510 in women. CC ratio has been used as a proxy of muscle mass or sarcopenia in critically ill patients [9,16], in patients with diabetes [17] and in apparently healthy subjects [18]. A correlation between the CC ratio and different muscle mass evaluation parameters has been found in renal or lung

transplant patients [19,20] in critically ill [9,16], in colorectal cancer [21] or in elderly [22]. CC ratio has been shown to be associated with disease severity in amyotrophic lateral sclerosis [10] or in COPD [23]. One report showed the prognostic value of the CC ratio in cancer patients in terms of treatment tolerance but body composition was not evaluated [24]. Of note, the study by Kashani et al. clearly show that lowered CC ratio is associated with a negative outcome and increased hospital and 90-day mortality among critically ill patients. Our data further extends the interest of the CC ratio to cancer patients in the assessment of muscle mass. Two studies, respectively in elderly [22] and in type 2 diabetes [17] have evaluated the performances of the CC ratio at detecting low appendicular muscle mass and obtained AUC ranging from 0.505 to 0.683. Our results indicate even better performance in our patients' population. Our results clearly show that the use of simple blood markers in the CC ratio could have a better ability to evaluate the risk linked to LBM insufficiency than BIA.

Surprisingly, besides differences in performance between BIA and CC ratio, performance of both methods markedly differs between males and females. These differences are probably largely inherent to the techniques used and the choice of CT-scan as the reference technique.

The use of the CT-scan is based on a linear relationship between the L3 muscle surface and the appendicular muscle mass after normalization to the square of the height. Mourtzakis et al [4] did not conduct separate regression analysis between DXA and single-slice CT scan for males and females considering that sex does not impact the relationship. However, in their study, they showed underestimation of LBM in patients with high LBM and overestimation in others while their female patients had also lower LBM than males; we can wonder whether the bias is proportional or sex-linked. Shen et al [25], in their study linking single cross-sectional abdominal CT-scan areas and total skeletal muscle volume on magnetic resonance imaging observed that sex was a statistically significant covariate of their regression model.

Another aspect linked to CT-scan is the choice of the thresholds for low muscle mass: we have preferred to use the threshold values determined by Prado et al. [12] that correspond to sex-specific cut-offs associated with mortality rather than those of Moutzarkis obtained by extrapolation from literature data [4].

The most challenging issue with BIA is the need of population-specific equations. Our BIA device did not give us access to the resistance and reactance parameters and we could not derive our own equation. We also probably would have been statistically underpowered to derive sex-specific equations.

Last, concerning the CC ratio, besides the influence of thyroid function or inflammation on cystatin C, gender and fat mass appear as significant determinant of cystatin C plasma levels with increased in cystatin C production by adipose tissues in obese patients [26,27]. However, the influence of the physiological gender-associated differences in adiposity is unknown.

As a conclusion, CC ratio is a good surrogate for LBM in men and can predict low muscle mass in patients with cancer. The lower accuracy of BIA and CC ratio in women needs further investigation but could be linked to a difference of fat-mass repartition. Further studies comparing CC ratio to DXA are needed. CC ratio seems a promising biomarker for muscle mass. Its prognostic value for sarcopenia and survival deserves to be further investigated.

Table I : Main characteristics of the study population

	Mean	SD
Age (y)	65.0	12.7
Weight (kg)	70.2	12.2
Height (m)	1.7	0.1
BMI (kg/m ²)	24.4	3.4
LBM (CT scan, kg)	45.7	10.3
LBM (BIA, kg)	48.6	11.3
SMI (kg/m ²)	45.5	9.2
Cystatin C/ Creatinine	79.4	22.9

Figure 1: Prevalence of myopenia in men and women

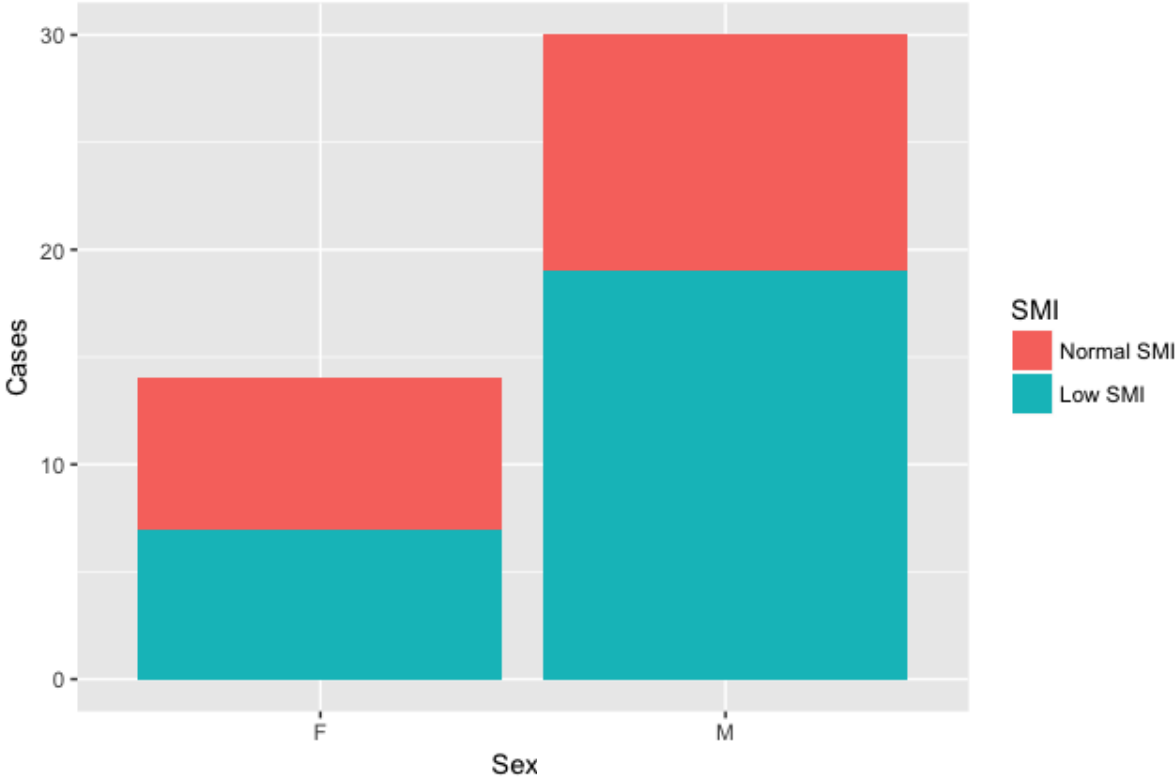
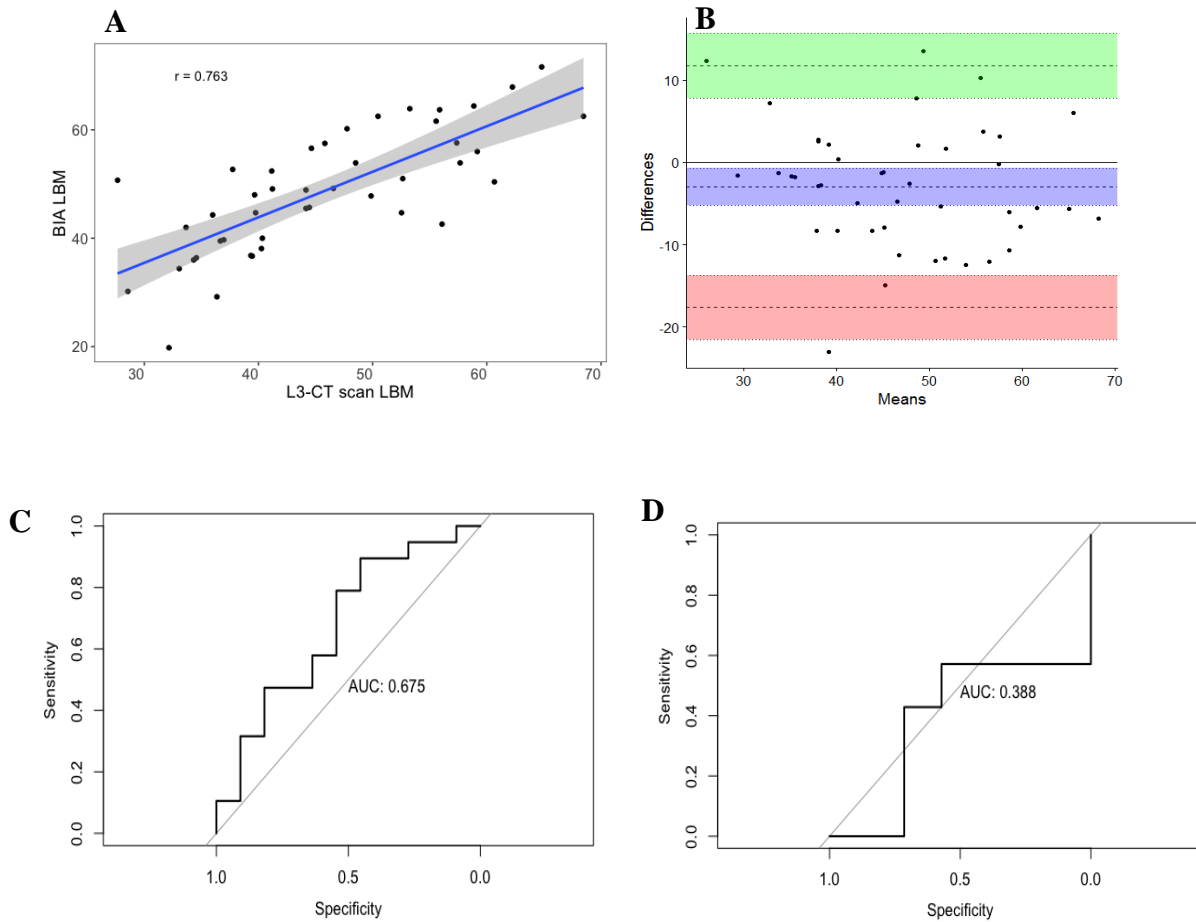


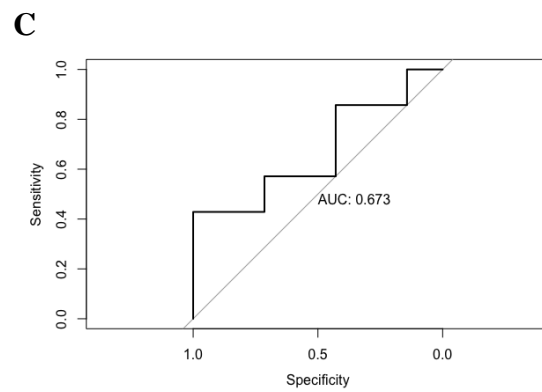
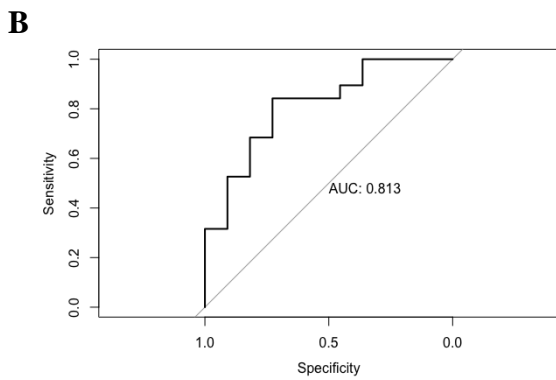
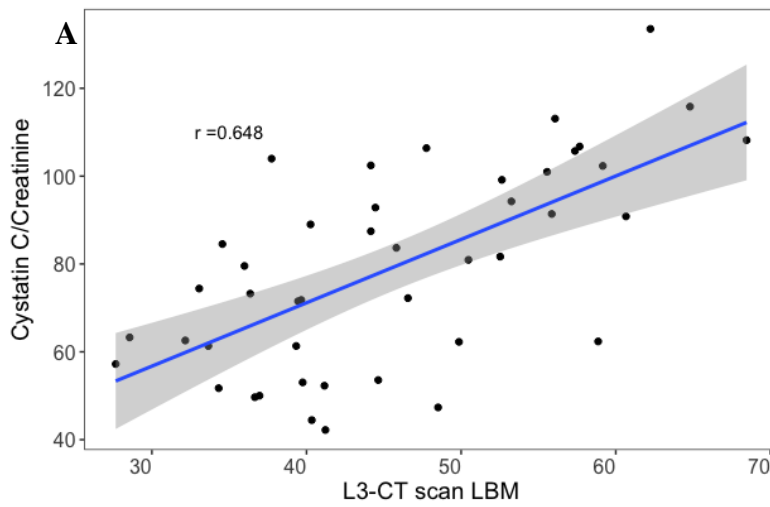
Figure 2: Comparison of LBM determined by CT-scan and BIA



A: Pearson correlation between LBM measured by L3 CT-scan and BIA ($r= 0.763$, p -value $<10^{-8}$). B: Bland-Altman analysis of the concordance between L3 CT-scan and BIA (constant bias: 3kg). C, D: ROC curve analysis of the performance of BIA ($LBM/ height^2$) to detect low muscle mass in men (C: $AUC= 0.675$, best threshold: 19.75 kg/m^2 , sensitivity: 89%, sensibility: 45%) and in women (D: $AUC= 0.388$, best threshold: 13.84 or 13.54 kg/m^2 sensibility: 57 or 43% and specificity: 43 or 71% respectively).

AUC: area under curve, BIA: bioelectric impedance analysis, LBM: lean body mass, ROC: receiver operating characteristics

Figure 3: Comparison of LBM determined by CT-scan and CC ratio

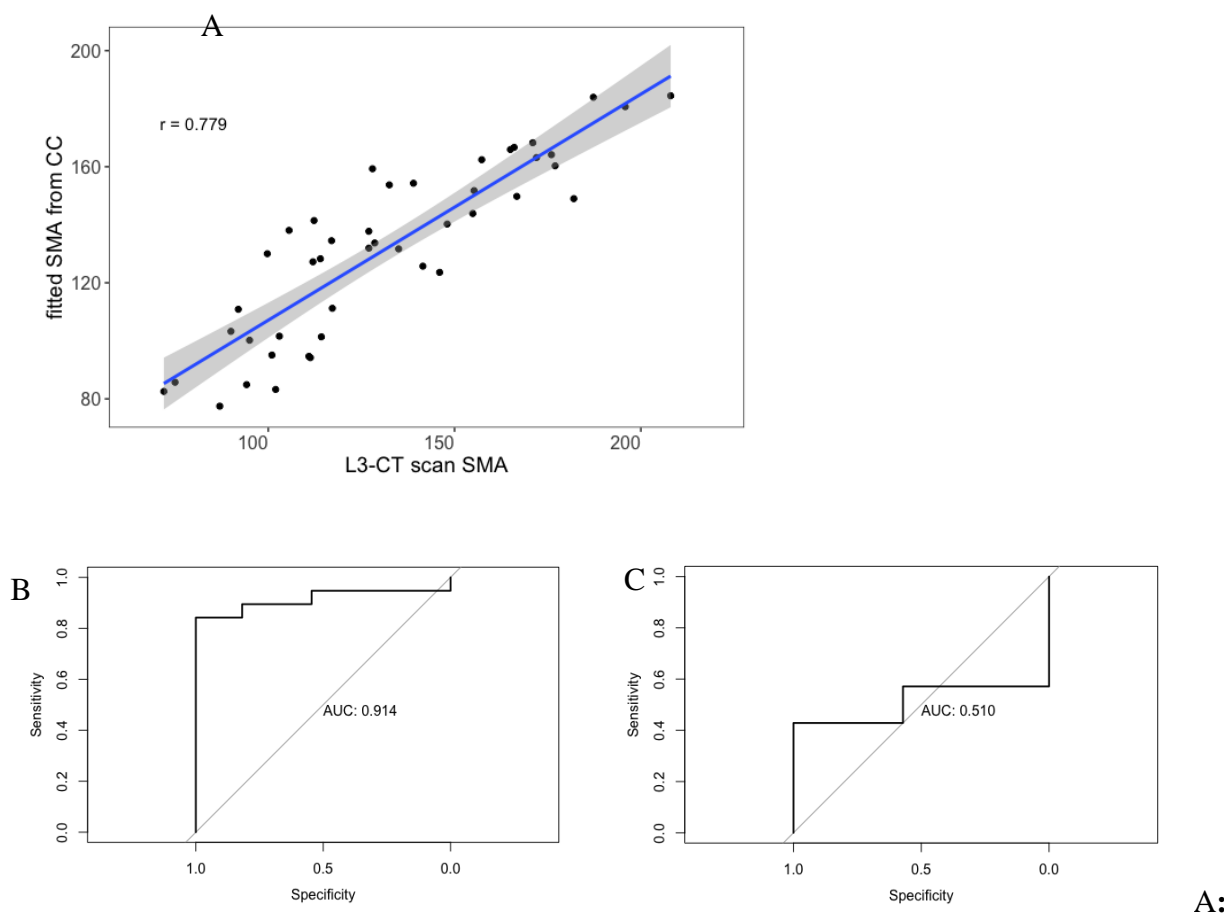


A:

Correlation between LBM determined by L3-CT scan and the CC ratio ($r = 0.648$, $p < 10^{-6}$). B, C: ROC curve analysis for the capacity of the CC ratio to detect low muscle mass for men (B : AUC= 0.813, best threshold: 96.7, sensitivity: 84%, sensibility: 72%) and for women (C: AUC= 0.673 , best threshold: 73.9, sensitivity: 43 % , specificity: 100%).

AUC: area under curve, CC: Creatinine to Cystatin C ratio, LBM: lean body mass, ROC: receiver operating characteristics

Figure 4: Comparison of SMA determined by CT-scan or derived from CC ratio



Plot of the CC-ratio, weight, age and sex –derived SMA to SMA by CT-scan ($r = 0.779$). B, C: ROC curve analysis for the capacity of CC-derived SMI to determine low LBM in men (B: AUC= 0.914, best threshold: 49.7 kg/m², sensitivity: 84%, sensibility: 100%) and in women (C: AUC= 0.510, best threshold: 40.3, sensitivity: 43%, specificity: 100%).

SMA: Skeletal muscle surface area; SMI: Skeletal muscle index (SMA/height²)

AUC = area under curve, BIA = bioelectric impedance analysis, LBM = lean body mass,

ROC = receiver operating characteristics

Acknowledgments

The authors would like to thank all the nursing and dietetic staff from the oncology department and the laboratory technicians for the clinical chemistry department for their support.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose relevant to this study

Funding

No funding was received for this study

Authors' contributions

GU is responsible for designing the study. GU and JK gathered data and performed statistical analysis. GU and JPDB wrote the manuscript. All authors contributed to the interpretation of the data and proof-reading the manuscript.

References

[1] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489–95. doi:10.1016/s1470-2045(10)70218-7 .

[2] Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr* 2018;37. doi:10.1016/j.clnu.2017.07.010 .

[3] Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone* 2017;104:101–5. doi:10.1016/j.bone.2017.06.010 .

[4] Mourtzakis M, Prado C, 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 Physiology Nutrition Metabolism* 2008;33:997–1006. doi:10.1139/h08-075 .

[5] Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226–43. doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004 .

[6] Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez J, et al. Bioelectrical

impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23:1430–53.
doi:10.1016/j.clnu.2004.09.012 .

[7] Haverkort E, Reijven P, Binnekade J, de van der Schueren M, Earthman C, Gouma D, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in surgical and oncological patients: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:3. doi:10.1038/ejcn.2014.203 .

[8] Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *North Am J Medical Sci* 2010;2:170–3.

[9] 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* 2017;45:e23. doi:10.1097/ccm.0000000000002013 .

[10] Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi K, Nakano I. Creatinine/cystatin C ratio as a surrogate marker of residual muscle mass in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology Clin Neurosci* 2013;1:32–7. doi:10.1002/ncn3.11 .

[11] Hermida J, Romero R, Tutor JC. Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. *Clin Chim Acta* 2002;316:165–70. doi:10.1016/s0009-8981(01)00728-8 .

[12] 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. *Lancet Oncol* 2008;9:629–35. doi:10.1016/s1470-2045(08)70153-0 .

[13] Velho S, Moço S, Lopes F, Cruz R, Agostinho L, Strecht J, et al. Comparison of body composition techniques in Portuguese patients with gastrointestinal cancer. *Ann Med* 2019;51:158–158. doi:10.1080/07853890.2018.1562003 .

[14] Tewari N, Awad S, Macdonald IA, Lobo DN. A comparison of three methods to assess body composition. *Nutrition* 2018;47:1–5. doi:10.1016/j.nut.2017.09.005 .

[15] Looijaard W, Stapel SN, Dekker IM, Rusticus H, Remmelzwaal S, Girbes A, et al. Identifying critically ill patients with low muscle mass: Agreement between bioelectrical impedance analysis and computed tomography. *Clin Nutr* 2019. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.020 .

[16] 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. *Clin Nutr* 2018. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.031 .

[17] Osaka T, Hamaguchi M, Hashimoto Y, Ushigome E, Tanaka M, Yamazaki M, et al. Decreased the creatinine to cystatin C ratio is a surrogate marker of sarcopenia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr* 2018. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.025 .

[18] Kim S, Jung H-W, Kim C-H, Kim K, Chin H, Lee H. A New Equation to Estimate Muscle

Mass from Creatinine and Cystatin C. Plos One 2016;11:e0148495.

doi:10.1371/journal.pone.0148495 .

[19] Yanishi M, Kinoshita H, Tsukaguchi H, Kimura Y, Koito Y, Sugi M, et al. The creatinine/cystatin C ratio provides effective evaluation of muscle mass in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol* 2018;1–5. doi:10.1007/s11255-018-2015-6 .

[20] Kashani K, Sarvottam K, Pereira NL, Barreto EF, Kennedy CC. The sarcopenia index: A novel measure of muscle mass in lung transplant candidates. *Clin Transplant* 2018;32:e13182. doi:10.1111/ctr.13182 .

[21] 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 Dis* 2019;21:538–47. doi:10.1111/codi.14558 .

[22] He Q, Jiang J, Xie L, Zhang L, Yang M. A sarcopenia index based on serum creatinine and cystatin C cannot accurately detect either low muscle mass or sarcopenia in urban community-dwelling older people. *Sci Rep-Uk* 2018;8:11534. doi:10.1038/s41598-018-29808-6 .

[23] Amado C, García-Unzueta M, Lavin B, Guerra A, 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. *Respiration* 2019;97:302–9. doi:10.1159/000494296 .

[24] 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* 2015;43:573–82.

doi:10.1177/0300060515579116 .

[25] Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, -Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004;97:2333–8. doi:10.1152/jappphysiol.00744.2004 .

[26] Naour N, Fellahi S, Renucci J, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential Contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum Cystatin C in Human Obesity. *Obesity* 2009;17:2121–6. doi:10.1038/oby.2009.96 .

[27] Chew-Harris JS, Florkowski CM, George PM, Elmslie JL, Endre ZH. The relative effects of fat versus muscle mass on cystatin C and estimates of renal function in healthy young men. *Ann Clin Biochem* 2012;50:39–46. doi:10.1258/acb.2012.011241 .

4. Discussion générale

Nos résultats montrent que l'hypermétabolisme au cours du cancer est fréquent, notamment chez les patients atteints de CBPNPC. Des travaux précédents réalisés dans une cohorte incluant des patients ayant tout type de tumeur avaient montré que les altérations du métabolisme énergétique étaient associées à une augmentation de la toxicité des traitements et une diminution de la survie des patients [135,136]. Nous confirmons donc ces résultats sur une cohorte homogène de patients atteints de CBPNPC : le risque de décès augmente de 9 % pour chaque augmentation de 10 % de la valeur de la DER_m par rapport à la DER_c (Harris & Benedict). La question qui se pose à présent est celle de l'apport de ces connaissances relatives aux altérations de la DER à la prise en charge des patients en tenant compte des limitations techniques liées à la mesure de ces paramètres ainsi qu'à la transposabilité de nos observations obtenues au niveau populationnel au niveau individuel.

4.1. Paramètres pouvant influencer l'interprétation de la DER mesurée par calorimétrie indirecte chez les patients atteints de cancer

Avant de décider d'une prise en charge particulière fondée sur les résultats de calorimétrie, il faut s'interroger sur la validité de la technique sur la population cible. La calorimétrie indirecte évalue non pas l'ATP utilisée par l'organisme mais l'énergie nécessaire à la production de cet ATP à partir de l'oxydation des substrats énergétiques appréciée par la mesure des échanges gazeux respiratoires. *Stricto sensu*, il ne s'agit donc pas d'une mesure de la DE mais une mesure de production. La quantité de dioxygène nécessaire à la combustion complète de différents types de nutriments (glucose, acides gras et protéines) et l'énergie ainsi que la quantité de CO₂ générée par cette réaction sont des valeurs mesurables. L'équation de Weir utilise ces valeurs mesurées et représente la base conceptuelle permettant le calcul de la DER à partir de la mesure des volumes gazeux. Néanmoins, l'utilisation de l'équation de Weir implique quelques suppositions et approximations dont il s'avère pertinent d'évaluer l'applicabilité dans les populations atteintes de cancer.

4.1.1. Augmentation des flux glycolytiques

Pour chaque molécule de glucose oxydée, deux molécules d'ATP sont produites via la glycolyse. Cette étape ne fait pas intervenir d'échanges gazeux et les coefficients utilisés dans l'équation ont donc été modifiés afin de rendre compte d'une production de deux ATP par

molécule de glucose oxydée. En revanche, toute augmentation de la part anaérobie du métabolisme ne peut être quantifiée à l'aide de la calorimétrie indirecte. Pour la détermination de la DER, cette impossibilité de quantifier le métabolisme anaérobie n'est pas limitante mais dans le cadre de la détermination de la DE au cours d'un exercice court et intense, la calorimétrie indirecte ne sera pas la méthode de choix [237]. Ainsi, la calorimétrie indirecte n'est pas adaptée à l'évaluation de la contribution directe de cet effet Warburg à la DER même si elle est probablement négligeable. Notons par ailleurs que les équations supposent un rendement constant du métabolisme oxydatif et ne tiennent pas compte des phénomènes de découplage mitochondrial liés aux UCP.

4.1.2. Augmentation de la contribution des protéines à la DER

Comme décrit dans la partie bibliographique (cf section 1.3.1.2), l'équation de Weir simplifiée qui est généralement utilisée pour calculer la DE par calorimétrie indirecte néglige la contribution des protéines à la DER. L'erreur commise est de 1 % pour chaque augmentation de 12,3 % [110]. Or, les patients atteints de cancer présentent une augmentation de la contribution des protéines à l'oxydation des substrats énergétiques.

4.1.3. Les cycles futiles

La calorimétrie indirecte suppose une oxydation directe et complète des substrats énergétique. Or, nous avons vu que la cachexie cancéreuse se caractérisait par l'exacerbation de cycles futiles. La régénération du glucose à partir du lactate ne pose pas de problème conceptuel à l'application de l'équation de Weir puisqu'elle ne fait pas intervenir de modification dans les échanges gazeux. En revanche, la néoglucogenèse à partir des acides aminés libère de l'ammoniaque dont l'élimination consomme du CO₂ pour produire de l'urée. Ferranini estime que l'erreur faite sur la DER en négligeant une néoglucogenèse à partir de l'alanine à 30 mmol/h est de l'ordre de 2 à 5 % [238]. Une étude menée chez des patients atteints de cancer du poumon montre que la production de glucose à partir de l'alanine est plus élevée chez les patients présentant une perte de poids et qu'elle s'élève à 38,5 mmol/h en moyenne [239].

4.1.4. Incertitudes concernant la VCO₂ : CO₂ *trapping* et RQ arbitraire

L'équation de Weir suppose que l'intégralité du CO₂ produit dans le processus d'oxydation est expiré. Toutefois, en cas de trouble de l'équilibre acido-basique, le CO₂

produit peut s'échanger avec le pool de bicarbonates. Ce phénomène est appelé *CO₂ trapping* et son influence sur la stœchiométrie des échanges gazeux n'est pas connue [240]. Certains appareils, notamment le Cosmed Fitmate que nous avons utilisé pour l'évaluation de la DER des patients, ne mesurent que la consommation de dioxygène. Cela peut être résolu soit en utilisant le coefficient thermique de l'O₂ (c'est-à-dire la quantité de chaleur obtenue par la combustion d'un aliment par un litre d'O₂ soit en moyenne 4,6 kcal/l) soit en considérant que le quotient respiratoire moyen est de 0,85 ; dans ce cas, l'équation de Weir peut s'écrire :

$$DE = (3,941 \times VO_2 + 1,106 \times 0,85 \times VO_2) \times 1440$$

Le quotient respiratoire variant entre 0,7 pour l'oxydation des lipides et 1 pour l'oxydation des glucides, l'erreur maximale commise en le fixant à 0,85 est d'environ 3 %. Une étude récente de l'équipe de Prado montre que le quotient respiratoire moyen de leurs patients est de 0,80 [241]. Cette étude comparait les résultats obtenus à l'aide d'un calorimètre classique mesurant la VO₂ et la VCO₂. Les limites d'agrément entre les deux méthodes étaient très larges, allant de -28 % à +21 % et inclure les quotients respiratoires réels dans l'équation ne modifiait pas significativement ces résultats. Ces problèmes de limite d'agrément ont également été rapportés par d'autres équipes dans d'autres populations [242,243]. En l'absence de biais systématique, on peut en conclure que la mesure de la seule VO₂ est sans conséquence sur les résultats à l'échelon d'un groupe de patients mais est moins précise à l'échelon individuel.

Ainsi, si les approximations inhérentes à l'utilisation du modèle de Weir semblent négligeables prises séparément, leurs interactions sont difficiles à évaluer et ceci nécessiterait une comparaison entre la calorimétrie directe et indirecte chez les patients présentant des altérations du métabolisme. En outre, la précision des mesures réalisées par les calorimètres portables (tel que le Cosmed Fitmate qu'utilise notre groupe) a été mise en cause dans plusieurs études les comparant aux appareils de référence. Si le léger biais constant observé par certaines équipes n'a pas de signification clinique et n'altère pas la qualité des résultats obtenus au niveau d'un groupe de patients, les larges limites d'agrément observées (marquant une erreur aléatoire importante) invitent à la prudence quant à l'exploitation de ces résultats au niveau individuel.

4.2. Adaptation de l'apport énergétique à la dépense énergétique de repos

Sur le plan nutritionnel, l'évaluation de la DER a principalement pour objectif d'éviter que le patient ait une balance énergétique négative. Ainsi, il semble raisonnable, lorsqu'elle est accessible, d'ajuster les apports énergétiques recommandés au niveau de la DER ajustée

par le niveau d'activité physique (mesuré à 1,4 en moyenne dans l'étude de Purcell et al. [244]). L'ESPEN propose donc l'utilisation systématique de la calorimétrie indirecte afin d'ajuster les apports énergétiques des patients et, à défaut, un apport de l'ordre de 25 à 30 kcal/kg/j [245]. Néanmoins, il est probable que cet apport soit insuffisant chez les patients présentant un fort hypermétabolisme. Dans une étude récente évaluant la DE totale de patients atteints de CRC, 19 patients parmi les 21 inclus présentaient des besoins énergétiques supérieurs à 25 kcal/kg/j et 9 supérieurs à 30 kcal/kg/j [244]. Ces résultats montrent que, même en prenant le haut de la fourchette des recommandations de l'ESPEN, 33 % des patients atteints de CRC présenteraient toujours une balance énergétique négative. Dans le cas de l'hypermétabolisme, s'il semble pertinent d'ajuster les apports de manière à combler le déficit énergétique, la conduite nutritionnelle à tenir face à un patient présentant une DER abaissée n'est pas définie.

4.3. Les limites liées à la normalisation de la DER

A défaut de la connaissance précise de la DEJ, l'utilisation de la valeur brute de la DER est légitime dans le cadre de l'optimisation des apports énergétiques. En revanche, la composition corporelle ayant une influence majeure sur la DER, il est nécessaire d'en normaliser les valeurs afin de s'affranchir de ce facteur confondant et de déterminer des valeurs usuelles afin de juger de la normalité des résultats individuels ou d'en explorer les causes.

4.3.1. Classification de Boothby

La classification de Boothby est une méthode tentante car elle permet à la fois la normalisation et l'établissement de valeurs usuelles. Elle est définie comme étant le rapport entre la valeur de DER mesurée (DER_m) par calorimétrie indirecte et la valeur de DER calculée (DER_c) par une équation prédictive. Il s'agit d'une forme simplifiée de normalisation par la composition corporelle car ces équations prédictives utilisent des paramètres eux-mêmes prédictifs de la composition corporelle. La question se pose donc de la part de variation du rapport imputable à l'augmentation réelle de la DER et ce qui est imputable à l'erreur commise par l'équation de régression. Il est possible que la différence observée entre DER_m et DER_c soit en partie liée à une composition corporelle différente de celles de la population à partir desquels elles ont été établies. En effet, un patient présentant une myopénie importante avec un excès de MG aura une DER_m plus faible que celle anticipée du

fait de son insuffisance de masse musculaire. Ces mauvais agréments s'observeraient donc particulièrement dans les populations aux compositions corporelles extrêmes. Par exemple, Noreik et al. montrent, dans une population âgée, que l'ensemble des équations prédictives qu'ils ont testées présentent une limite d'agrément de l'ordre de ± 200 kcal [246]. Ils notent que les équations incluant des paramètres décrivant la composition corporelle ne sont pas plus performantes que celles se limitant aux paramètres statur pondéraux. Une limite majeure à cette conclusion est qu'il faut que les méthodes de détermination de la composition corporelle soient les mêmes dans les populations dans lesquelles les équations ont été développées et dans les populations dans lesquelles elles sont validées. Amaro-Gahete et al. ont testé 33 équations différentes chez des adultes (40 à 65 ans) en bonne santé de poids normal, en surpoids ou obèses. Ils montrent que les équations les plus précises pour chaque groupe diffèrent et présentent toutes des limites d'agrément extrêmement larges : -496 à 373 kcal/j chez les sujets de poids normal, -249 à 562 kcal/j chez les sujets en surpoids et -591 à 245 kcal/j chez les sujets obèses [247]. Les mêmes auteurs, dans une population plus jeune (18-26 ans), obtiennent des résultats similaires quant aux équations les plus précises mais avec une nette influence du sexe dans la précision des résultats et toujours des limites d'agrément extrêmement larges [248]. Ainsi, l'étendue de l'erreur moyenne ne semble pas varier en fonction de l'IMC des patients. L'évolution des techniques de calorimétrie peut expliquer les larges limites d'agrément observées avec les équations prédictives les plus anciennes. Toutes ces considérations ne remettent pas en cause la valeur pronostique du paramètre au niveau de la population. En revanche, les limites d'agrément des équations utilisées impliquent une incertitude de 5 à 20 % selon les études sur les valeurs calculées pour des populations en bonne santé et de poids normal. Ainsi, au niveau individuel, le risque d'une erreur de prédiction à l'origine d'une déviation du rapport DER_m/DER_c ne peut être exclu.

L'équation de prédiction de la DER la plus fréquemment utilisée est celle de Harris & Benedict. Par convention, la DE mesurée sera considérée normale quand elle est comprise entre 90 % et 110 % de la valeur calculée. Ces bornes sont justifiées par le fait que, dans la publication de Boothby et Sandiford, 84 % des sujets en bonne santé testés possèdent une valeur de DER_m par calorimétrie indirecte comprise entre 90 % et 110 % de la valeur calculée par la méthode de Harris & Benedict [132]. Toutefois, dans cette même étude, 94 % des sujets ont une DER_m comprise entre 85 et 115 % de leur DER_c ; l'utilisation de ces bornes de normalité sembleraient donc tout aussi justifiées. D'un point de vue statistique, afin de s'assurer que la déviation du rapport DER_m/DER_c ne soit pas liée à l'erreur de prédiction, les bornes de normalité devraient correspondre à l'intervalle de confiance à 95 % de la DER_c .

En prenant pour exemple la formule de Harris & Benedict revue par Roza et Shizgal en 1984, nous avons vu que pour un individu de 50 ans, 1,7 m pour 70 kg, l'intervalle de confiance était de $\pm 14\%$. Sur cette base, il semble légitime de considérer [86-114%] comme l'intervalle de DER_m/DER_c correspondant au normométabolisme [129]. Une manière plus rigoureuse pour juger de la zone de normalité du rapport DER_m/DER_c serait de le mesurer en parallèle dans une population de référence et dans une population d'étude. Dans l'étude de Dempsey et al. 95 % des sujets en bonne santé avaient une DER_m/DER_c comprise entre 85 et 115 % [223]. Fredrix et al. rapportent une DER_m/DER_c de $107 \pm 8\%$ ce qui représenterait un intervalle de normalité entre 91 et 123 % [143]. De plus, nos résultats concernant la survie des patients atteints de CBPNPC montrent que le seuil de DER_m/DER_c de 120 % est plus discriminant en ce qui concerne la survie des patients. Ainsi, l'erreur commise en utilisant la classification de Boothby en fixant des bornes à $\pm 10\%$ est potentiellement importante. La normalisation par la composition corporelle pourrait permettre de diminuer le risque d'erreur.

4.3.2. Valeurs usuelles et normalisation par rapport à la composition corporelle

En fonction de l'association entre les méthodes choisies pour évaluer la composition corporelle et la DER, la MM explique entre 65 et 85 % de la variabilité interindividuelle de la DER chez des sujets en bonne santé [117]. Notre approche concernant l'étude des déterminants de la DER repose sur deux postulats qui sont probablement erronés : la MM est un compartiment homogène et la MG a un rôle négligeable sur la DER.

En ce qui concerne la MG, son activité métabolique intrinsèque est certes inférieure à celle des tissus maigres mais elle représente presque 1/3 de l'activité intrinsèque du muscle squelettique (13 kcal/kg/j pour le muscle et 4,5 kcal/kg/j pour le tissu adipeux). Ainsi, des variations importantes d'adiposité peuvent expliquer en partie la variation interindividuelle de DER.

Exprimer la DER en fonction de la MM a pour but de s'affranchir des variations de celle-ci pour apprécier l'effet des autres paramètres comme une pathologie. Normaliser la DER par la MM revient à considérer cette dernière comme un ensemble homogène ce qui est inexact. La DER comprend en dehors de la masse musculaire des tissus à haute activité métabolique comme le cerveau et le foie (200 kcal/kg chacun environ) ou comme le cœur et les reins (400 kcal/kg chacun environ) [249]. Ainsi, bien que ne représentant que 6 % de la masse totale du corps, ils contribuent à 60 à 70 % de la DER totale tandis que la masse musculaire, qui représente 40 à 50 % de la masse totale, ne contribue qu'à 20 à 30 % de la DER totale. Il est donc pertinent de se demander si une variation de DER/MM pourrait être

liée à des modifications des masses respectives de ces différents tissus. Javed et al. montrent qu'en ajoutant les masses du cœur, du foie, des reins et du cerveau à un modèle prédisant la DER à partir de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la MM globale et de la MG, 5 % supplémentaires de la variation de la DER sont expliqués [250]. En revanche, l'utilisation de ce dernier modèle rend non significatives les contributions à la variation de la DER de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. Une autre caractéristique de ce modèle est que son ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0. L'explication de 5 % supplémentaires de la variabilité interindividuelle peut sembler négligeable mais cette étude a été réalisée chez des sujets en bonne santé. Il est probable que chez des patients atteints de cancer, les altérations des masses relatives des différents organes soient plus importantes : la masse musculaire diminue alors que le foie peut grossir. Ainsi, l'activité métabolique par unité de MM globale s'en trouverait augmentée.

4.4. Les méthodes d'évaluation de la composition corporelle

L'utilisation de coupes isolées obtenues par techniques d'imagerie pour estimer la masse musculaire ou la masse maigre repose sur les travaux de Shen et al [24]. Ils montrent que le coefficient de corrélation entre la surface musculaire à l'IRM en L3 et le volume musculaire squelettique corps entier est de 0,855 avec un intervalle de confiance à 95 % de 5,1 L soit $\pm 5,6$ kg. Les auteurs écrivent «*Because single-slice imaging can only be used to distinguish reliably between subjects who differ in SM volume by 10.4–12.0 liters and AT volume by 12.3–15.1 liters, the use of a single-image SM or AT area estimate, therefore, has limited application when individual subjects are evaluated*». Dans nos travaux, la technique de référence pour la détermination de la masse maigre est celle présentée par Mourtzakis et al [25]. L'équation que nous avons retenue relie la surface musculaire mesurée sur une coupe de scanner en L3 et la masse maigre corps entier mesurée par la DXA. Le coefficient de corrélation de cette équation est de 0,94. Si l'intervalle de confiance à 95 % n'est pas précisée, l'erreur résiduelle moyenne est de $2,94 \pm 2,46$ kg. Ceci correspond à une incertitude proche de celle rapportée par Shen et al. avec les mêmes limites concernant l'applicabilité de cette méthode au niveau individuel. Ces résultats traduisent probablement un certain niveau d'hétérogénéité dans la répartition de la masse musculaire entre les différents groupes musculaires. De même, lors de la cachexie, il est difficile de préjuger de la cinétique de tissu musculaire au niveau des différentes structures. Lors de l'exploitation d'une image de scanner isolée, la masse musculaire (ou masse maigre) corps entier dépend probablement de la masse

musculaire et de sa répartition avant le début de la pathologie, d'une cinétique d'atrophie propre au couple hôte/tumeur mais également d'un facteur temps difficile à maîtriser. De plus, les différentes méthodes d'évaluation, qui se valident toutes entre elles, mesurent *stricto sensu* des paramètres différents : les techniques d'imagerie identifiant les tissus par leur atténuation et par des algorithmes permettent d'en évaluer les volumes. La BIA mesure une impédance qui est le reflet d'un volume liquidien, le comptage du potassium total mesure le compartiment intracellulaire, à l'exclusion du contenu lipidique du tissu adipeux. Enfin, le rapport créatinine/cystatine C mesure, en considérant que la sécrétion en créatinine est proportionnelle à la masse musculaire et que la sécrétion de cystatine C est proportionnelle à la masse cellulaire, correspondrait à un indice de muscularité.

5. Conclusion

Nos travaux montrent l'importance de l'évaluation de la DER est primordiale chez le patient atteint de cancer. En effet, une DER élevée chez les patients atteints de cancer est un facteur de risque de mortalité. Nous montrons également que les patients présentant des altérations du statut inflammatoire ou des troubles des systèmes endocriniens sont les plus susceptibles de développer une anomalie de la DER. Nous insistons sur l'importance de la normalisation de la DER par la composition corporelle pour son interprétation et montrons que le rapport Créatinine/Cystatine C est un paramètre prometteur pour son évaluation. L'utilisation de la DXA comme standard de comparaison nous permettrait d'approfondir la validation de l'utilisation du rapport Créatinine/Cystatine C et d'explorer les limitations que nous avons relevées lors de la comparaison avec le scanner en L3. Nos travaux n'ont pas exploré les questions de qualité, de force et de fonction musculaire. Ainsi, nos prochaines études pourraient inclure des paramètres biophysiques tels que l'angle de phase, des paramètres d'imagerie tels que l'atténuation moyenne du tissu musculaire ainsi que des paramètres fonctionnels tels que le test de force de préhension. De plus, dans l'ensemble de nos travaux, l'évaluation nutritionnelle est envisagée à un temps donné. La répétition de cette évaluation au long de l'histoire de la maladie et de ses traitements pourrait nous permettre d'affiner la valeur prédictive de la DER.

Ainsi, la DER devrait être utilisée pour optimiser la prise en charge des patients de manière à proposer une médecine au plus proche des spécificités de la tumeur mais également de l'hôte. Néanmoins, du fait de limitations, en particulier, liées aux modèles mathématiques utilisés, la transposition de nos résultats obtenus sur population au niveau individuel pose

problème. La question qui se pose à présent est de savoir quel compromis faire entre le niveau de raffinement des techniques utilisées, le degré de complexité des modèles proposés et l'incertitude sur la mesure pour prendre une décision thérapeutique.

6. Annexe I : l'évaluation nutritionnelle au cours du cancer

Selon les recommandations de l'ESPEN, l'évaluation du statut nutritionnel se fait en plusieurs phases distinctes [251]. Le processus commence par une étape de dépistage (d'évaluation du risque de dénutrition). Les moyens mis en œuvre doivent permettre une excellente sensibilité. Pour les patients pour lesquels le dépistage a été positif, les tests de diagnostic peuvent être entrepris. Du fait de la grande sensibilité du dépistage, c'est surtout la spécificité des tests utilisés pour le diagnostic qui doit être la plus élevée possible. Les critères utilisés pour le dépistage et le diagnostic peuvent être les mêmes ou non. Les outils présentés ci-dessous peuvent être utilisés soit pour le dépistage, soit pour le diagnostic ou parfois, de manière séquentielle pour les deux. Ensuite, il convient d'évaluer le degré de gravité de la dénutrition diagnostiquée et ainsi que l'efficacité des interventions mises en place. Néanmoins il n'est pas rare de trouver dans certains travaux des amalgames dans l'utilisation de ces outils

6.1. Évaluation et prévalence du risque de dénutrition

Le *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) proposé par la *British Association of Parenteral and Enteral Nutrition* (BAPEN) repose [252] sur le calcul de l'IMC, de la perte de poids involontaire ainsi que le contexte clinique (maladie aiguë ou jeûne de plus de cinq jours). Le MUST permet de calculer un score (annexe II) et de classer les patients en 3 groupes. Si le score est égal à 0, le risque est bas, si le score est égal à 1, le risque est moyen et si le score est supérieur ou égal à 2, le risque est élevé. L'utilisation de cet outil a été validé en cancérologie sur une cohorte de 450 patients recevant une radiothérapie pour tout type de cancer [253].

Le *Nutritional risk screening* (NRS 2002) a été développé à partir des résultats collectés rétrospectivement à partir d'études randomisées contrôlées étudiant l'effet d'un support nutritionnel. Il inclut les mêmes paramètres que le MUST mais intègre également la réduction des apports alimentaires [254]. Il s'agit d'un score allant de 0 à 6 (annexe II) et les patients obtenant un score ≥ 3 sont classés comme étant à risque de dénutrition. Le NRS-2002 peut être utilisé en cancérologie, par exemple chez des patients atteints d'un cancer ORL [255].

Le *Malnutrition Screening Tool* (MST) a été développé par une équipe australienne pour des patients hospitalisés en situation d'agression aiguë [256]. Il comprend deux items : la

perte de poids et la diminution des ingesta. Il établit un score sur 5 (annexe II) et les patients obtenant un score supérieur ou égal à 2 sont considérés comme à risque de dénutrition. L'utilisation de ce score a également été validée en cancérologie dans une étude incluant 50 patients suivis en hôpital de jour pour tout type de cancer [257].

Le Nutriscore a l'avantage d'avoir été développé spécifiquement pour le dépistage de la dénutrition chez les patients atteints d'un cancer suivis en hôpital de jour et donc d'inclure des critères spécifiques comme la localisation et le traitement envisagé [258]. Le résultat du Nutriscore est sur 13 points (annexe II) et les patients obtenant un résultat supérieur ou égal à 5 sont considérés comme à risque de dénutrition.

Le *Mini Nutritional Assessment* [259] a spécifiquement été développé chez les sujets de plus de 70 ans. Il comporte un volet dépistage (*MNA-short form*), coté sur 14 points, et un volet diagnostique qui doit être effectué si le MNA-SF détecte un risque de dénutrition avec un score inférieur à 12 (annexe II). L'utilisation du MNA en cancérologie est peu documentée mais une étude fait état d'un niveau d'agrément faible ou modeste entre le MNA et la perte de poids ou l'IMC [260].

Il existe également une forme abrégée du *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA dérivé du score SGA de Detsky [261]) qui peut être utilisée en cancérologie. Elle est constituée par les 4 premières questions (concernant l'évolution du poids, de l'appétit, des capacités physiques et la présence de symptômes) du PG-SGA dans sa forme complète et constitue un bon outil de dépistage (annexe II) [262].

Une étude de 2012 chez plus de 1450 patients suivis en hôpital de jour estimait que 32 % des patients sont à risque de dénutrition [8]. Une étude anglaise de 2008 sur 207 patients suivis en hôpital de jour estimait qu'environ 65 % des patients présentait un risque de dénutrition en utilisant un score interne comprenant la perte de poids, l'IMC et la perte d'appétit [9]. Enfin, une étude espagnole utilisant le NRS 2002 estimait que sur 401 patients hospitalisés pour tout type de cancer, environ 34 % présentait un risque de dénutrition à l'admission [10].

6.2. Diagnostic et prévalence de la dénutrition

Le diagnostic de la dénutrition se fait par l'étude approfondie du statut nutritionnel du patient après un résultat positif à un test de dépistage du risque de dénutrition. Les modalités du diagnostic ne font pas consensus.

Les critères diagnostiques aujourd'hui utilisés en France sont ceux établis par l'ANAES en 2003 [263] chez l'adulte hospitalisé et par la HAS en 2007 pour le sujet âgé [264]. Ils reposent sur des paramètres anthropométriques comprenant l'amplitude et la cinétique de la perte de poids ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC) et sur les paramètres biologiques que sont l'albumine et la transthyrétine. En 2012, la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM, ex-SFNEP) note que la valeur discriminante de l'IMC fixée à 18,5 pour le diagnostic de la dénutrition pourrait ne pas être suffisamment sensible pour les patients de cancérologie [265].

En 2015, l'ESPEN a proposé de nouveaux critères diagnostiques. Ces critères comprennent l'évolution du poids, l'IMC et la composition corporelle mais excluent les marqueurs biologiques classiquement utilisés que sont l'albumine et la transthyrétine [251]. L'absence de critères évaluant les causes de la dénutrition a remis en cause l'utilisation de cette définition universelle de la dénutrition [266].

Fin 2018, une conférence de consensus internationale a modifié les critères diagnostiques de la dénutrition, recommandant l'association d'au moins un critère étiologique et un critère phénotypique [7].

Un outil très utilisé est le PG-SGA développé par Ottery et al. (cité dans [262]). Ce score a été adapté aux populations oncologiques. Il permet de définir un score par une lettre qui permet d'évaluer l'état nutritionnel du patient :

SGA – A : patient non dénutri

SGA – B : patient modérément dénutri

SGA – C : patient sévèrement dénutri

Le PG-SGA permet également de calculer un score chiffré qui permet de déterminer le support nutritionnel adapté.

Une étude publiée en 2016 recensait 37 modalités différentes utilisées dans la littérature pour identifier parmi les patients atteints de cancer ceux qui étaient dénutris [267]. En confrontant ces méthodes aux définitions proposées par l'ESPEN et l'ASPEN, les auteurs concluaient qu'aucune méthode utilisée au moment de la publication de l'article n'explorait de façon satisfaisante l'ensemble des aspects de la dénutrition tels qu'ils sont exposés dans les définitions proposées par l'ESPEN et l'ASPEN. Ils relevaient néanmoins que le MNA et le PG-SGA étaient les scores qui exploraient le mieux l'ensemble des aspects de la dénutrition tels qu'ils apparaissent dans les définitions.

6.3. Les conséquences de la dénutrition au cours du cancer

Les conséquences de la dénutrition sur le devenir du patient sont nombreuses. Elles affectent sa qualité de vie, l'efficacité et la tolérance du traitement et donc sa survie globale et sans progression. Les conséquences de la dénutrition sur la survenue de complications peuvent être évaluées notamment à l'aide de scores composites comme le Nutritional Risk Index (NRI), développé chez les patients admis pour une chirurgie digestive [268], son pendant gériatrique, le *Geriatric Nutritional Risk Index* (GNRI) [269], ou encore le *Prognostic and Inflammatory Nutritional Index* (PINI), un score développé chez des patients en post-opératoire [270]. Enfin, nous pouvons citer le *Onodera Prognostic Nutritional Index* (O-PNI) développé spécifiquement chez des patients traités chirurgicalement pour un cancer digestif [271]. Ces scores agrègent des données cliniques, en particulier l'évolution du poids, et des données biologiques (Albumine, Transthyrétine, orosomucoïde, lymphocytes et CRP).

Une enquête un jour donné dans un ensemble de services de cancérologie de la région de Victoria en Australie et portant sur 1677 patients atteints de tout type de cancers montrait que la dénutrition (diagnostiquée avec le PG-SGA après dépistage avec le MST) était associée à une augmentation des infections, de la durée moyenne de séjour et du risque de ré-hospitalisation et de mortalité à court terme [272].

6.3.1. Sur la qualité de vie

Devant une maladie qui peut parfois être incurable, l'enjeu de la prise en charge peut être la qualité de vie. Ainsi, afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement, il est nécessaire de disposer d'outils dédiés à l'évaluation de la qualité de vie chez les patients atteints de cancer. Le questionnaire le plus utilisé est le QLQ-C30 développé en 1993 par l'*European*

Organization for Research and Treatment of Cancer. Il se compose d'une partie socle comprenant 30 questions portant sur les aspects fonctionnels (physique, émotionnel, social, professionnel et cognitif) du patient, sa symptomatologie (fatigue, nausée, diarrhée, constipation, douleur, perte d'appétit et sommeil) ainsi que son ressenti global sur son état de santé et sa qualité de vie [273]. Différents modules adaptés à différents types de cancer peuvent s'ajouter à l'ensemble de questions constituant le socle. Le *performance status*, qui évalue l'état général du patient en se fondant sur la comparaison de son niveau de capacité fonctionnelle entre avant et après le début de la maladie, peut être un indicateur de qualité de vie [274].

Déjà, en utilisant comme simple critère de dénutrition une perte de poids de plus de 10 % en moins de 6 mois chez des patients atteints d'un cancer ORL, une étude montrait que ceux ayant perdu plus de 10 % de leur poids présentaient également une diminution de leur qualité de vie évaluée à l'aide du EORTC QLQ-C30 et des modules adaptés [275]. En 2006, une étude réalisée chez 58 patients atteints de CRC au stade III ou IV montrait que les patients dénutris (SGA-B et C) avaient une diminution de leur qualité de vie évaluée par le EORTC QLQ-C30, en termes de ressenti de leur niveau de santé globale, des fonctions physiques, de l'activité professionnelle, du niveau de douleur, de la perte d'appétit et de la fatigue [276]. Enfin, chez 180 patients atteints d'un CBPNPC, les patients dénutris ou à risque de dénutrition (MNA) présentaient une qualité de vie moindre sur la quasi-totalité des aspects explorés par l'EORTC QLQ-C30 et son module spécifique au cancer du poumon [277].

6.3.2. Sur la tolérance des traitements

Différents travaux ont évalué l'influence de l'état nutritionnel sur la tolérance à la chimiothérapie. Dans une étude réalisée sur 107 patients traités pour tout type de cancer, les patients développant une complication hématologique à l'issue de leur première cure avaient un *performance status* et un PINI significativement plus élevés, reflète respectivement d'une diminution des capacités fonctionnelles et d'une altération des statuts nutritionnels et inflammatoires [278]. Dans le cancer bronchopulmonaire métastatique traité par paclitaxel et cisplatine, les patients dénutris (SGA-B et C) développaient plus de complications liées à la chimiothérapie [279]. De même, chez 108 patients traités par FOLFOX ou FOLFIRI pour un CRC métastatique, un état nutritionnel altéré (uniquement évalué par l'albuminémie) après six

mois de traitement était associé à une augmentation des complications hématologiques et non hématologiques mais également à une diminution du nombre de cures reçues [280].

En ce qui concerne le contexte chirurgical, une étude australienne réalisée chez 95 patients admis pour chirurgie d'un cancer digestif montrait que la perte de poids préopératoire était un facteur d'allongement de la durée d'hospitalisation [281]. Parmi les 25 patients de cette étude, qui avaient bénéficié d'une évaluation nutritionnelle par le SGA, les patients dénutris SGA avaient également une durée de séjour plus longue que les patients non dénutris et avaient en moyenne deux fois plus de complication même si ce résultat n'atteignait pas la significativité, probablement en raison d'une puissance statistique trop faible.

En radiothérapie, une étude chez 101 patients traités pour un cancer ORL montre que le O-PNI est un facteur prédictif indépendant de développer une complication lors d'une radiothérapie [271]. Dans le cancer digestif, les patients pour lesquels le PG-SGA se détériorait en cours de traitement présentaient plus de complications que ceux pour lesquels il se maintenait [282].

Les données concernant l'effet de la dénutrition sur la tolérance des traitements par immunothérapie sont rares. Une étude chez 67 patients atteints d'un CBPNPC montre qu'une albuminémie faible était associée à une augmentation du risque de toxicité du Nivolumab, mais cette association n'était pas retrouvée en analyse multivariée [283].

6.3.3. Sur l'efficacité des traitements et la survie

A partir des données recueillies chez plus de 8000 patients canadiens et européens, Martin et al. [284] ont montré que le pourcentage de perte de poids et l'IMC étaient des prédicteurs indépendants de la survie et qu'un score fondé sur 5 catégories de perte de poids et d'IMC était prédictif d'une survie abaissée chez les patients atteints de tout type de cancer. Une étude australienne incluant 114 patients présentant tout type de cancer à un stade avancé a montré que la dénutrition (PG-SGA B ou C) était un facteur prédictif indépendant de la mortalité précoce (modèles univarié et multivarié) [285].

Dans le cancer du poumon, une étude tchèque montre que l'état nutritionnel (évalué par le NRS) était significativement associé à la réponse au traitement, tout traitement

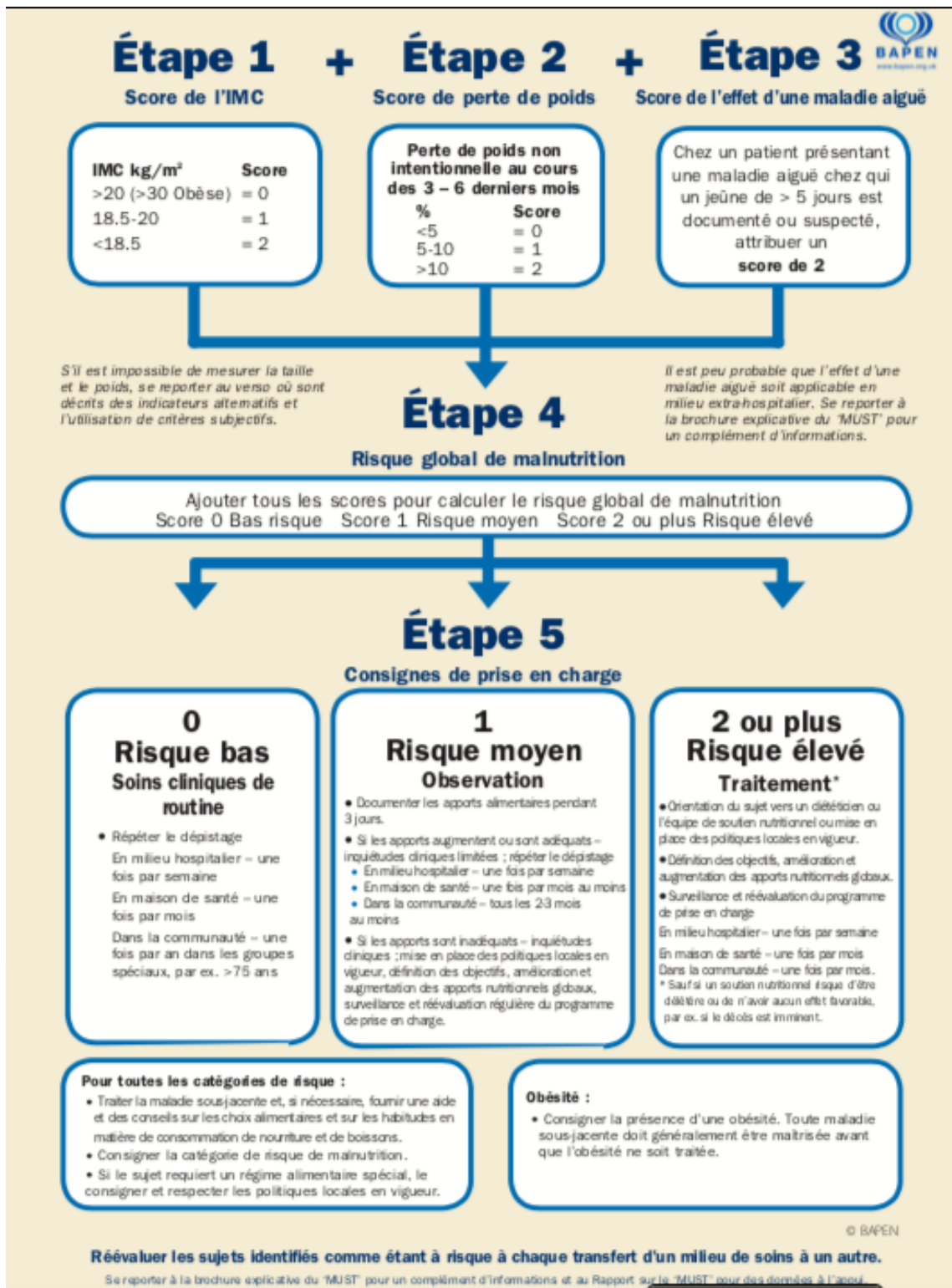
confondu ou lors des traitements cytotoxiques. La survie des patients ayant un NRS < 3 était également diminuée (13,5 vs. 7,9 mois) [286].

Dans le CRC métastatique, une étude française a montré que les patients ayant un NRI < 83,5 avaient une médiane de survie significativement abaissée (14 vs 36 mois) sans modification de la survie sans progression [287].

Ainsi, la dénutrition au cours du cancer, qu'elle soit explorée par des critères simples comme la perte de poids ou l'IMC ou par des indices composites plus complexes comme le PG-SGA, est un facteur de mauvais pronostic. Elle entraîne une diminution de la qualité de vie, une diminution de la tolérance et de l'efficacité des traitements et une diminution de la survie des patients. Toutefois, aucun des critères diagnostiques de la dénutrition ne prend en compte la perte de masse musculaire (sauf le MNA qui intègre une mesure de la circonférence brachiale et du mollet).

7. Annexe II

7.1. Le MUST



<https://www.bapen.org.uk/images/pdfs/must/french/must-toolkit.pdf>

7.2. Le NRS 2002

Etape 1

	Oui	Non
IMC < 20,5		
Perte de poids dans les 3 dernières mois		
Diminution des apports alimentaires dans la dernière semaine		
Le patient est-il dans un état grave		

Si la réponse est oui à au moins une des lignes, réaliser la deuxième partie, sinon refaire le test dans une semaine

Etape 2

Statut nutritionnel		Gravité de la maladie	
Absent (score 0)	Normal	Absent (score 0)	Besoins normaux
Léger (score 1)	Perte de poids > 5% en 3 mois ou ingesta entre 50 et 75% des besoins sur 1 semaine	Léger (score 1)	Fracture de la hanche, maladies chroniques, en particulier en situation de complication aiguë (cirrhose, BPCO, insuffisance rénale, diabète, cancer)
Modéré (score 2)	Perte de poids > 5% en 2 mois ou IMC < 18,5 – 20,5 avec altération de l'état général ou ingesta entre 20 et 60% des besoins sur 1 semaine	Modéré (score 2)	Chirurgie digestive majeure, AVC, pneumonie, hémopathie maligne
Sévère (score 3)	Perte de poids > 5% en 1 mois (ou 15% en 3 mois) ou IMC < 18,5 avec altération de l'état général ou ingesta entre 0 et 25% des besoins	Sévère (score 3)	Traumatisme à la tête, transplantation de cellules souches hématopoïétiques, réanimation (score APACHE > 10)
Score	+	Score	Score total =
Si âge > 70 ans ajouter un point			Score ajusté =
Score ≥ 3 : le patient est à risque de dénutrition, initier un support nutritionnel			
Score < 3 : réévaluer la semaine suivante			

7.3. Le MST

Avez-vous récemment perdu du poids involontairement ?	
Oui	2
Non	0
Si oui, combien ?	
1 - 5 kg	1
6 – 10kg	2
11 – 15 kg	3
Plus de 15 kg	4
Ne sait pas dire	2
Avez-vous réduit vos repas par manque d'appétit ?	
Non	0
Oui	1
Total =	

Les patients ayant un score ≥ 2 sont considérés comme à risque de dénutrition.

7.4. Le nutriscore

Perte de poids involontaire dans les 3 derniers mois	
Non	0
Ne sait pas dire	2
Si oui combien ?	
1 - 5 kg	1
6 – 10kg	2
11 – 15 kg	3
Plus de 15 kg	4
Ne sait pas dire	2
Avez-vous réduit vos repas par manque d'appétit ?	
Non	0
Oui	1
Localisation primitive de la maladie	
Tête et cou, tractus digestif supérieur (œsophage, estomac, pancréas, intestin), lymphomes avec localisations digestives	2
Poumon, abdomino-pelvien (foie, voies biliaires, rein, ovaires, endomètre)	1
Sein, système nerveux central, vessie, prostate, colorectal, leucémies et autres lymphomes, autres	0
Traitements	
Radiochimiothérapie concomitante	2
Radiothérapie hyperfractionnée	2
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	2
Chimiothérapie seule	1
Radiothérapie seule	1

Si le score est ≥ 5 , le patient est à risque de dénutrition














7.5. Le MNA

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

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

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

Dépistage		
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = baisse sévère des prises alimentaires 1 = légère baisse des prises alimentaires 2 = pas de baisse des prises alimentaires	<input type="checkbox"/>	
B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>	
C Motricité 0 = au lit ou au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>	
D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non	<input type="checkbox"/>	
E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence légère 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>	
F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)² 0 = IMC <19 1 =    2 =    3 =  	<input type="checkbox"/>	
Score de dépistage (sous-total max. 14 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: à risque de dénutrition 0-7 points: dénutrition avérée		
Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R		
Evaluation globale		
G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ? 1 = oui 0 = non	<input type="checkbox"/>	
H Prend plus de 3 médicaments par jour ? 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>	
I Escarres ou plaies cutanées ? 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>	
J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>	
K Consomme-t-il ? ☐ Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui ☐ non ☐ ☐ Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui ☐ non ☐ ☐ Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille . oui ☐ non ☐ 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ? 0 = non 1 = oui	<input type="checkbox"/>	
M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
N Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	<input type="checkbox"/>	
O Le patient se considère-t-il bien nourri ? 0 = se considère comme dénutri 1 = n'est pas certain de son état nutritionnel 2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition	<input type="checkbox"/>	
P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Q Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 =    1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
R Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31 1 =  	<input type="checkbox"/>	
Évaluation globale (max. 16 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Score de dépistage	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Score total (max. 30 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Appréciation de l'état nutritionnel		
de 24 à 30 points	<input type="checkbox"/>	état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points	<input type="checkbox"/>	risque de malnutrition
moins de 17 points	<input type="checkbox"/>	mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001;56A: M366-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
 Pour plus d'informations : www.mna-elderly.com

7.6. Le PG-SGA

Autoévaluation nutritionnelle globale subjective (Scored PG-SGA)

D'après : FNCLCC. Bonnes pratiques diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle. Nutr Clin Métabol 2002;16:97-124.

		Situation :	Hospitalisé Hosp. à dom.	Ambulatoire Hospice
		Nom :		
		Sexe :	Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/>	Âge :
Histoire				
<p>1/- Poids : Actuellement je pèse _____ Kg Je mesure _____ mètres Il y a six mois je pesais _____ Kg Il y a un mois je pesais _____ Kg Au cours des deux dernières semaines mon poids a <input type="checkbox"/> diminué⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> est resté stable⁽⁰⁾ <input type="checkbox"/> a augmenté⁽⁰⁾ (Cocher la case correspondante <input checked="" type="checkbox"/>)</p> <p>3/- Symptômes : Au cours des deux dernières semaines, les problèmes suivants m'ont empêché de manger suffisamment : (cocher la ou les cases correspondantes <input checked="" type="checkbox"/>)</p> <p><input type="checkbox"/> je n'ai pas de problème pour manger ⁽⁰⁾ <input type="checkbox"/> je n'ai pas d'appétit, je n'ai juste pas faim ou pas envie de manger ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> j'ai des nausées ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> je vomis ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> j'ai des diarrhées ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> je suis constipé ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> j'ai des aphres dans la bouche ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> j'ai la bouche sèche ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> j'ai mal ; _____ à quel endroit ? ⁽³⁾ _____ <input type="checkbox"/> les aliments ont un drôle de goût ou n'ont plus de goût ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> les aliments ont une odeur désagréable ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> je suis gêné par d'autres choses (les décrire SVP) (déprimé, manque d'argent, problèmes de dents, etc.) _____ ⁽¹⁾</p>		<p>2/- Prise alimentaire : Comparée à ce que je mangerais normalement, je quantifierais mon alimentation durant le mois écoulé comme : <input type="checkbox"/> inchangée ⁽⁰⁾ <input type="checkbox"/> je mange plus que d'habitude <input type="checkbox"/> je mange moins que d'habitude ⁽¹⁾</p> <p>maintenant je mange : <input type="checkbox"/> de la nourriture normale mais moins que d'habitude ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> peu de nourriture solide ⁽²⁾ <input type="checkbox"/> seulement des liquides ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> uniquement des suppléments nutritionnels ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> très peu de chose ⁽⁴⁾ <input type="checkbox"/> seulement produits pour sonde ou intraveineux</p> <p>4/- Capacité fonctionnelle : Au cours du dernier mois, je quantifierais mon activité comme généralement : <input type="checkbox"/> normale, sans limitation ⁽⁰⁾ <input type="checkbox"/> pas comme d'habitude, mais je suis capable de me lever et de faire presque ce que je faisais normalement ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> je n'ai pas le courage de faire la plupart des choses mais je reste moins de la moitié de la journée au lit ⁽²⁾ <input type="checkbox"/> je peux avoir quelques activités mais la plupart du temps je suis au lit, au fauteuil ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> je suis presque toujours couché, rarement hors du lit ⁽³⁾</p>		
Signature du patient _____				
La partie ci-dessous sera complétée par votre médecin, infirmière, diététicien				
5/- Maladie et besoins nutritionnels en rapports				
Diagnostic primitif (précisez) : _____				
Stade évolutif (si connu) : _____				
Besoins métaboliques : <input type="checkbox"/> normaux <input type="checkbox"/> légèrement augmentés <input type="checkbox"/> moyennement augmentés <input type="checkbox"/> élevés				
Examen physique				
Pour chaque item précisez : 0 = absent + = faible ++ = moyen +++ = sévère				
_____	_____	_____	_____	_____
perte de graisse sous-cutanée (thorax)	fonte musculaire (triceps, quadriceps, deltoïde)	œdèmes des chevilles	œdèmes des hanches, ascite	
Classement				
Sélectionnez un :				
<input type="checkbox"/> A = bien nourri		<input type="checkbox"/> B = modérément dénutri (ou suspecté tel)		<input type="checkbox"/> C = sévèrement dénutri
Signature de l'examineur _____		Fonction _____		Date _____

Bibliographie

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- [2] Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2017. *Santé Publique Fr* 2017.
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
- [4] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
- [5] Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49–64.
- [6] Cober MP, Robinson D, Adams S, Allen K, Andris D, Bechtold M, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Definition of Terms , Style , and Conventions Used in A.S.P. E.N. Board of Directors – Approved Documents. *Aspen* 2015:1–21.
- [7] Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:207–17.
- [8] Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, Amerio ML, Biffi R, Caccialanza R, et al. The nutritional risk in oncology: A study of 1, 453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012;20:1919–28.
- [9] Renshaw GL, Barrett RA, Chowdhury S. The incidence of the risk of malnutrition in adult medical oncology outpatients and commonly-associated symptoms. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:399–400.
- [10] Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer* 2016;24:429–35.
- [11] Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, De Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enter Nutr* 2014;38:196–204.
- [12] Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in french comprehensive cancer centres. *Br J Cancer* 2010;102:966–71.
- [13] Álvaro Sanz E, Garrido Siles M, Rey Fernández L, Villatoro Roldán R, Rueda Domínguez A, Abilés J. Nutritional risk and malnutrition rates at diagnosis of cancer in patients treated in outpatient settings: Early intervention protocol. *Nutrition* 2019;57:148–53.
- [14] de Pinho NB, Martucci RB, Rodrigues VD, D'Almeida CA, Thuler LCS, Saunders C, et al. Malnutrition associated with nutrition impact symptoms and localization of the disease: Results of a multicentric research on oncological nutrition. *Clin Nutr* 2019;38:1274–9.
- [15] Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345–50.
- [16] Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793–9.

- [17] Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: A proposal by the SCRINIO Working Group. *J Parenter Enter Nutr* 2009;33:361–7.
- [18] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489–95.
- [19] Khan S, Alibay TA, Merad M, DiPalma M, Raynard B, Antoun S. Detection and evaluation of malnutrition in oncology: What tools, what type of cancer and for what purposes? *Bull Cancer* 2016;103:776–85.
- [20] Brožek J. Body composition: Models and estimation equations. *Am J Phys Anthropol* 1966;24:239–46.
- [21] Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: A new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992;56:19–28.
- [22] Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 1998;85:115–22.
- [23] Shen W, Wang ZM, Tang H, Heshka S, Punyanitya M, Zhu S, et al. Volume estimates by imaging methods: Model comparisons with visible woman as the reference. *Obes Res* 2003;11:217–25.
- [24] Shen W, Punyanitya M, Wang ZM, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: Estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004;97:2333–8.
- [25] 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* 2008;33:997–1006.
- [26] Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, Patel B, Mar W, Chaudhry V, et al. Measuring abdominal circumference and skeletal muscle from a single cross-sectional computed tomography image: A step-by-step guide for clinicians using National Institutes of Health ImageJ. *J Parenter Enter Nutr* 2016;40:308–18.
- [27] Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755–63.
- [28] Derstine BA, Holcombe SA, Goulson RL, Ross BE, Wang NC, Sullivan JA, et al. Quantifying Sarcopenia Reference Values Using Lumbar and Thoracic Muscle Areas in a Healthy Population. *J Nutr Heal Aging* 2018;22:180–5.
- [29] Van Der Werf A, Langius JAE, De Van Der Schueren MAE, Nurmohamed SA, Van Der Pant KAMI, 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* 2018;72:288–96.
- [30] 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. *Lancet Oncol* 2008;9:629–35.
- [31] Bye A, Sjøblom B, Wentzel-Larsen T, Grønberg BH, Baracos VE, Hjerstad MJ, et al. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:759–67.
- [32] Sjøblom B, Grønberg BH, Benth JS, Baracos VE, Fløtten O, Hjerstad MJ, et al. Low muscle mass is associated with chemotherapy-induced haematological toxicity in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;90:85–91.
- [33] Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al.

- Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15:2920–6.
- [34] 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. *Br J Cancer* 2017;116:310–7.
- [35] Kim EY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YM. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1795–9.
- [36] Kobayashi T, Kawai H, Nakano O, Abe S, Kamimura H, Sakamaki A, et al. Rapidly declining skeletal muscle mass predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter intra-arterial therapies. *BMC Cancer* 2018;18:756.
- [37] Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, De Van Der Schueren MAE, Den Braver NR, Berkhof J, Langius JAE, et al. Loss of muscle mass during chemotherapy is predictive for poor survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1339–44.
- [38] 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* 2018;8:11369.
- [39] Morrell GR, Ikizler TA, Chen X, Heilbrun ME, Wei G, Boucher R, et al. Psoas Muscle Cross-sectional Area as a Measure of Whole-body Lean Muscle Mass in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2016;26:258–64.
- [40] Matthew Kinsey C, Estepar RSJ, Van Der Velden J, Cole BF, Christiani DC, Washko GR. Lower pectoralis muscle area is associated with a worse overall survival in non-small cell lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:38–43.
- [41] Wallace JD, Calvo RY, Lewis PR, Brill JB, Shackford SR, Sise MJ, et al. Sarcopenia as a predictor of mortality in elderly blunt trauma patients: Comparing the masseter to the psoas using computed tomography. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:65–70.
- [42] Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen RFPM, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM, Van Gorp T. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:630–8.
- [43] Baracos VE. Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:527–8.
- [44] Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, Kelley DE, Scherzinger A, Harris TB, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The health ABC study. *J Appl Physiol* 2001;90:2157–65.
- [45] Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol* 2000;89:104–10.
- [46] Chu MP, Lieffers J, Ghosh S, Belch A, Chua NS, Fontaine A, et al. Skeletal muscle density is an independent predictor of diffuse large B-cell lymphoma outcomes treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:298–304.
- [47] van Dijk DPJ, Bakens MJAM, Coolen MME, Rensen SS, van Dam RM, Bours MJL, et al. Low skeletal muscle radiation attenuation and visceral adiposity are associated with overall survival and surgical site infections in patients with pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:317–26.
- [48] Ataseven B, Luengo TG, du Bois A, Waltering KU, Traut A, Heitz F, et al. Skeletal Muscle Attenuation (Sarcopenia) Predicts Reduced Overall Survival in Patients with

- Advanced Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Primary Debulking Surgery. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3372–9.
- [49] Sjøblom B, Grønberg BH, Wentzel-Larsen T, Baracos VE, Hjermsstad MJ, Aass N, et al. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr* 2016;35:1386–93.
- [50] Nattenmüller J, Wochner R, Muley T, Steins M, Hummler S, Teucher B, et al. Prognostic impact of CT-quantified muscle and fat distribution before and after first-line-chemotherapy in lung cancer patients. *PLoS One* 2017;12:e0169136.
- [51] Rodrigues CS, Chaves GV. Skeletal muscle quality beyond average muscle attenuation: A proposal of skeletal muscle phenotypes to predict short-Term survival in patients with endometrial cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2018;16:153–60.
- [52] Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, Deal AM, Popuri K, Yu H, et al. Beyond sarcopenia: Characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast J* 2018;24:278–84.
- [53] Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Awwad A, Macdonald IA, Fearon KCH, Lobo DN. Body composition measurement using computed tomography: Does the phase of the scan matter? *Nutrition* 2017;41:37–44.
- [54] Morsbach F, Zhang YH, Nowik P, Martin L, Lindqvist C, Svensson A, et al. Influence of tube potential on CT body composition analysis. *Nutrition* 2018;53:9–13.
- [55] Morsbach F, Zhang YH, Martin L, Lindqvist C, Brismar T. Body composition evaluation with computed tomography: Contrast media and slice thickness cause methodological errors. *Nutrition* 2019;59:50–5.
- [56] Fuchs G, Chretien YR, Mario J, Do S, Eikermann M, Liu B, et al. Quantifying the effect of slice thickness, intravenous contrast and tube current on muscle segmentation: Implications for body composition analysis. *Eur Radiol* 2018;28:2455–63.
- [57] van der Werf A, Dekker IM, Meijerink MR, Wierdsma NJ, de van der Schueren MAE, Langius JAE. Skeletal muscle analyses: agreement between non-contrast and contrast CT scan measurements of skeletal muscle area and mean muscle attenuation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;38:366–72.
- [58] van Vugt JLA, Levolger S, Gharbharan A, Koek M, Niessen WJ, Burger JWA, et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:285–97.
- [59] Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1038–54.
- [60] Borga M. MRI adipose tissue and muscle composition analysis—a review of automation techniques. *Br J Radiol* 2018;91:20180252.
- [61] Greig CA, Johns N, Gray C, MacDonald A, Stephens NA, Skipworth RJE, et al. Phase I/II trial of formoterol fumarate combined with megestrol acetate in cachectic patients with advanced malignancy. *Support Care Cancer* 2014;22:1269–75.
- [62] MacDonald AJ, Miller J, Ramage MI, Greig C, Stephens NA, Jacobi C, et al. Cross sectional imaging of truncal and quadriceps muscles relates to different functional outcomes in cancer. *Clin Nutr* 2019:In Press.
- [63] Faron A, Pieper CC, Schmeel FC, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Fimmers R, et al. Fat-free muscle area measured by magnetic resonance imaging predicts overall survival of patients undergoing radioembolization of colorectal cancer liver metastases. *Eur Radiol* 2019;29:4709–17.
- [64] Glüer CC. 30 years of DXA technology innovations. *Bone* 2017;104:7–12.
- [65] Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral

- fat. *Obesity* 2012;20:1109–14.
- [66] Jebb SA. Measurement of soft tissue composition by dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Nutr* 1997;77:151–63.
- [67] Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, Amadori M, Battista G, Bazzocchi A. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:1047–60.
- [68] 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* 2016;17:519–31.
- [69] Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1602–9.
- [70] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:249–56.
- [71] Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2014;69 A:547–58.
- [72] Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969;27:531–4.
- [73] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226–43.
- [74] De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: A technological review. *J Appl Physiol* 1997;82:1542–58.
- [75] Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996;64:397S-404S.
- [76] Matthie JR. Second generation mixture theory equation for estimating intracellular water using bioimpedance spectroscopy [3]. *J Appl Physiol* 2005;99:780–1.
- [77] Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance - What does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996;64:388S-396S.
- [78] Haverkort EB, Reijven PLM, Binnekade JM, De Van Der Schueren MAE, Earthman CP, Gouma DJ, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in surgical and oncological patients: A systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:3–13.
- [79] Ræder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK, et al. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clin Nutr* 2018;37:292–300.
- [80] Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition* 2001;17:248–53.
- [81] Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr* 2019;73:194–9.
- [82] Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:16–23.
- [83] Anja BW, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: Population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enter Nutr* 2006;30:309–16.

- [84] Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009;9:37.
- [85] Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:249.
- [86] Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1634–8.
- [87] Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004;92:957–62.
- [88] Władysiuk MS, Mlak R, Morshed K, Surtel W, Brzozowska A, Małeczka-Massalska T. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator of survival in head-and-neck cancer. *Curr Oncol* 2016;23:e481–7.
- [89] Hui D, Dev R, Pimental L, Park M, Cerana MA, Liu D, et al. Association Between Multi-frequency Phase Angle and Survival in Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2017;53:571–7.
- [90] Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010;92:612–9.
- [91] Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 1994;46:534–9.
- [92] Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012;31:854–61.
- [93] Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Crepaldi G, Bononi A, et al. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. *Nutrition* 2003;19:510–4.
- [94] Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000;16:120–4.
- [95] Cardoso ICR, Aredes MA, Chaves G V. Applicability of the direct parameters of bioelectrical impedance in assessing nutritional status and surgical complications of women with gynecological cancer. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:1278–84.
- [96] Małeczka-Massalska T, Chara K, Smolen A, Kurylcio A, Polkowski W, Lupa-Zatwarnicka K. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. *Ann Agric Environ Med* 2012;19:697–700.
- [97] Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: Revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982;36:680–90.
- [98] Perini TA, de Oliveira GL, dos Santos Ornellas J, Palha de Oliveira F. Cálculo do erro técnico de medição em antropometria. *Rev Bras Med Do Esporte* 2005;11:81–90.
- [99] Diano D, Ponti F, Guerri S, Mercatelli D, Amadori M, Aparisi Gómez MP, et al. Upper and lower limbs composition: a comparison between anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry in healthy people. *Arch Osteoporos* 2017;12:78.
- [100] Carnevale V, Castriotta V, Piscitelli PA, Nieddu L, Mattera M, Guglielmi G, et al. Assessment of Skeletal Muscle Mass in Older People: Comparison Between 2 Anthropometry-Based Methods and Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *J Am Med*

- Dir Assoc 2018;19:793–6.
- [101] McMillan DC, Forrest LM, O’orman P, Angerson WJ, McArdle CS. Performance status of male and female advanced cancer patients is independently predicted by mid-upper arm circumference measurement. *Nutr Cancer* 2002;42:191–3.
- [102] Tartari RF, Ulbrich-Kulczynski JM, Filho AFF. Measurement of mid-arm muscle circumference and prognosis in stage IV non-small cell lung cancer patients. *Oncol Lett* 2013;5:1063–7.
- [103] Chang PK, Chen WL, Wu LW. Mid-arm muscle circumference: A significant factor of all-cause and cancer mortalities in individuals with elevated platelet-to-lymphocyte ratio. *PLoS One* 2018;13:e0208750.
- [104] Chao YP, Lai YF, Kao TW, Peng TC, Lin YY, Shih MT, et al. Mid-arm muscle circumference as a substantial factor against mortality among people with elevated gamma gaps. *Oncotarget* 2018;9:1311–25.
- [105] Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:512–4.
- [106] 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* 2019;48:16–31.
- [107] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2010;39:412–23.
- [108] Kenny GP, Notley SR, Gagnon D. Direct calorimetry: a brief historical review of its use in the study of human metabolism and thermoregulation. *Eur J Appl Physiol* 2017;117:1765–85.
- [109] Casiraghi F, Lertwattanarak R, Luzi L, Chavez AO, Davalli AM, Naegelin T, et al. Energy Expenditure Evaluation in Humans and Non-Human Primates by SenseWear Armband. Validation of Energy Expenditure Evaluation by SenseWear Armband by Direct Comparison with Indirect Calorimetry. *PLoS One* 2013;8:e73651.
- [110] Weir JB d. V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 1949;109:1–9.
- [111] Westerterp KR. Doubly labelled water assessment of energy expenditure: principle, practice, and promise. *Eur J Appl Physiol* 2017;117:1277–85.
- [112] Kleiber M. Body size and metabolic rate. *Physiol Rev* 1947;27:511–41.
- [113] Heymsfield SB, Thomas DM, Bosy-Westphal A, Müller MJ. The anatomy of resting energy expenditure: body composition mechanisms. *Eur J Clin Nutr* 2019;73:166–71.
- [114] Müller MJ, Langemann D, Gehrke I, Later W, Heller M, Glüer CC, et al. Effect of constitution on mass of individual organs and their association with metabolic rate in Humans-A detailed view on allometric scaling. *PLoS One* 2011;6:e22732.
- [115] Müller MJ, Geisler C, Hübers M, Pourhassan M, Braun W, Bosy-Westphal A. Normalizing resting energy expenditure across the life course in humans: Challenges and hopes. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:628–37.
- [116] Heymsfield SB. Energy expenditure—body size associations: molecular coordination. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:1314–9.
- [117] Soares MJ, Müller MJ. Resting energy expenditure and body composition: critical aspects for clinical nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:1208–14.
- [118] Weinsier RL, Schutz Y, Bracco D. Reexamination of the relationship of resting metabolic rate to fat-free mass and to the metabolically active components of fat-free mass in humans. *Am J Clin Nutr* 1992;55:790–4.
- [119] Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89:81–8.

- [120] Bosity-Westphal A, Eichhorn C, Kutzner D, Illner K, Heller M, Müller MJ. The Age-Related Decline in Resting Energy Expenditure in Humans Is Due to the Loss of Fat-Free Mass and to Alterations in Its Metabolically Active Components. *J Nutr* 2003;133:2356–62.
- [121] Wang ZM, Ying Z, Bosity-Westphal A, Zhang J, Schautz B, Later W, et al. Specific metabolic rates of major organs and tissues across adulthood: Evaluation by mechanistic model of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1369–77.
- [122] Geisler C, Braun W, Pourhassan M, Schweitzer L, Glüer CC, Bosity-Westphal A, et al. Gender-specific associations in age-related changes in resting energy expenditure (REE) and MRI measured body composition in healthy Caucasians. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2016;71:941–6.
- [123] Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1118–25.
- [124] Spadafranca A, Cappelletti C, Leone A, Vignati L, Battezzati A, Bedogni G, et al. Relationship between thyroid hormones, resting energy expenditure and cardiometabolic risk factors in euthyroid subjects. *Clin Nutr* 2015;34:674–8.
- [125] Kim B. Thyroid Hormone as a Determinant of Energy Expenditure and the Basal Metabolic Rate. *Thyroid* 2008;18:141–4.
- [126] Staten MA, Matthews DE, Cryer PE, Bier DM. Physiological increments in epinephrine stimulate metabolic rate in humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 1987;253:E322-30.
- [127] Monroe MB, Seals DR, Shapiro LF, Bell C, Johnson D, Jones PP. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adult humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2001;280:E740-4.
- [128] Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci* 1918;4:370–3.
- [129] Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: Resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 1984;40:168–82.
- [130] Wells JCK, Williams JE, Haroun D, Fewtrell MS, Colantuoni A, Siervo M. Aggregate predictions improve accuracy when calculating metabolic variables used to guide treatment. *Am J Clin Nutr* 2009;89:491–9.
- [131] Wright TG, Dawson B, Jalleh G, Guelfi KJ. Influence of hormonal profile on resting metabolic rate in normal, overweight and obese individuals. *Ann Nutr Metab* 2015;66:162–7.
- [132] Walter M, Boothby IS. Summary of the Basal Metabolism Data on 8,614 Subjects With Especial Reference To the Normal Standards for the Estimation of the Basal Metabolic Rate. *J Biol Chem* 1922;54:783–803.
- [133] Fenninger LD, Mider GB. Energy and Nitrogen Metabolism in Cancer. *Adv Cancer Res* 1954;2:229–53.
- [134] Waterhouse C, Fenninger LD, Craig A, Keutman EH. Nitrogen exchange and caloric expenditure in patients with malignant neoplasms. *J Clin Invest* 1950;29:851.
- [135] Jouinot A, Vazeille C, Durand JP, Huillard O, Boudou-Rouquette P, Coriat R, et al. Resting energy expenditure in the risk assessment of anticancer treatments. *Clin Nutr* 2018;37:558–65.
- [136] Vazeille C, Jouinot A, Durand JP, Neveux N, Boudou-Rouquette P, Huillard O, et al. Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: A prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1139–47.
- [137] Cao D, Wu G, Zhang B, Quan Y, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and

- body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr* 2010;29:72–7.
- [138] Luketich JD, Mullen JL, Feurer ID, Sternlieb J, Fried RC. Ablation of Abnormal Energy Expenditure by Curative Tumor Resection. *Arch Surg* 1990;125:337–41.
- [139] Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380–3.
- [140] Nguyen TYV, Batterham MJ, Edwards C. Comparison of Resting Energy Expenditure between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer* 2016;68:374–87.
- [141] Macfie J, Burkinshaw L, Oxby C, Holmfield JHM, Hill GL. The effect of gastrointestinal malignancy on resting metabolic expenditure. *Br J Surg* 1982;69:443–6.
- [142] Dempsey DT, Knox LS, Mullen JL, Miller C, Feurer ID, Buzby GP. Energy Expenditure in Malnourished Patients With Colorectal Cancer. *Arch Surg* 1986;121:789–95.
- [143] Fredrix EWHM, Soeters PB, Rouflart MJJ, Von Meyenfeldt MF, Saris WHM. Resting energy expenditure in patients with newly detected gastric and colorectal cancers. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1318–22.
- [144] Weirann A, Raab R, Selberg O, Bischoff S, Bornemann K, Müller J, et al. Perioperative changes in body composition and metabolism in patients with colorectal cancer according to tumor stage. *Oncol Res Treat* 1996;19:424–9.
- [145] Vaisman N, Lusthaus M, Niv E, Santo E, Shacham-Shmueli E, Geva R, et al. Effect of tumor load on energy expenditure in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012;41:230–2.
- [146] Thomson SR, Hirshberg A, Haffejee AA, Huizinga WKJ. Resting Metabolic Rate of Esophageal Carcinoma Patients: A Model for Energy Expenditure Measurement in a Homogenous Cancer Population. *J Parenter Enter Nutr* 1990;14:119–21.
- [147] Okamoto H, Sasaki M, Johtatsu T, Kurihara M, Iwakawa H, Akabane M, et al. Resting energy expenditure and nutritional status in patients undergoing transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *J Clin Biochem Nutr* 2011;49:169–73.
- [148] Wu N, Zhu Y, Kadel D, Pang L, Chen G, Chen Z. The prognostic influence of body mass index, resting energy expenditure and fasting blood glucose on postoperative patients with esophageal cancer. *BMC Gastroenterol* 2016;16:142.
- [149] Veronese CBB, Guerra LT, Grigolleti SS, Vargas J, da Rosa ARP, Krueel CDP. El gasto energético basal medido por calorimetría indirecta en pacientes con carcinoma de células escamosas del esófago. *Nutr Hosp* 2013;28:142–7.
- [150] Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck* 2007;29:893–900.
- [151] Langius JAE, Kruizenga HM, Uitdehaag BMJ, Langendijk JA, Doornaert P, Leemans CR, et al. Resting energy expenditure in head and neck cancer patients before and during radiotherapy. *Clin Nutr* 2012;31:549–54.
- [152] Souza MTP, Singer P, Ozorio GA, Rosa VM, Alves MMF, Mendoza López RV, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with head and neck cancer: An observational study leading to a new predictive equation. *Nutrition* 2018;51–52:60–5.
- [153] Fredrix EWHM, Soeters PB, Wouters EFM, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WHM. Energy balance in relation to cancer cachexia. *Clin Nutr* 1990;9:319–24.
- [154] Staal-van Den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AMWJ, Buurman WA, Wouters EFM.

- Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:2600–5.
- [155] Gervais C, Boudou-Rouquette P, Jouinot A, Chapron J, Arrondeau J, Alifano M, et al. Abstract 1693: Prediction of the efficacy of nivolumab using resting energy expenditure in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) patients 2018:1693–1693.
- [156] Fredrix EWHM, Staal-Van Den Brekel AJ, Wouters EFM. Energy balance in nonsmall cell lung carcinoma patients before and after surgical resection of their tumors. *Cancer* 1997;79:717–23.
- [157] Xu WP, Cao DX, Lin ZM, Wu GH, Chen L, Zhang JP, et al. Analysis of energy utilization and body composition in kidney, bladder, and adrenal cancer patients. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2012;30:711–8.
- [158] Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983;197:152–62.
- [159] Hansell DT, Davies JW, Burns HJG. The relationship between resting energy expenditure and weight loss in benign and malignant disease. *Ann Surg* 1986;203:240–5.
- [160] Hansell DT, Davies JW, Burns HJG. The effects on resting energy expenditure of different tumor types. *Cancer* 1986;58:1739–44.
- [161] Dev R, Hui D, Chisholm G, Delgado-Guay M, Dalal S, Del Fabbro E, et al. Hypermetabolism and symptom burden in advanced cancer patients evaluated in a cachexia clinic. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:95–8.
- [162] MacFie J, Burkinshaw L. Body composition in malignant disease. *Metabolism* 1987;36:290–4.
- [163] Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CMM, Baracos VE. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: Contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1173–9.
- [164] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Colorectal cancer: Intrinsic characteristics modulate cancer energy expenditure and the risk of cachexia. *Cancer Invest* 2007;25:308–14.
- [165] Ceolin Alves AL, Zuconi CP, Correia MI. Energy Expenditure in Patients with Esophageal, Gastric, and Colorectal Cancer. *J Parenter Enter Nutr* 2014;40:499–506.
- [166] Purcell SA, Wallengren O, Baracos VE, Lundholm K, Iresjö BM, Chu QSC, et al. Determinants of change in resting energy expenditure in patients with stage III/IV colorectal cancer. *Clin Nutr* 2019:In Press.
- [167] Arbeit JM, Lees DE, Corsey R, Brennan MF. Resting energy expenditure in controls and cancer patients with localized and diffuse disease. *Ann Surg* 1984;199:292–8.
- [168] Dickerson RN, White KG, Curcillo PG, King SA, Mullen JL. Resting energy expenditure of patients with gynecologic malignancies. *J Am Coll Nutr* 1995;14:448–54.
- [169] Staal-van Den Brekel AJ, Schols AMWJ, Dentener MA, Ten Velde GPM, Buurman WA, Wouters EFM. Metabolism in patients with small cell lung carcinoma compared with patients with non-small cell lung carcinoma and healthy controls. *Thorax* 1997;52:338–41.
- [170] Takemura Y, Sasaki M, Goto K, Takaoka A, Ohi A, Kurihara M, et al. Energy metabolism and nutritional status in hospitalized patients with lung cancer. *J Clin Biochem Nutr* 2016;59:122–9.
- [171] Koea JB, Shaw JHF. The effect of tumor bulk on the metabolic response to cancer. *Ann Surg* 1992;215:282–8.

- [172] Chen W -J, Chung Y -C. Energy expenditure in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994;73:590–5.
- [173] Kosmiski L, Schmiede SJ, Mascolo M, Gaudiani J, Mehler PS. Chronic starvation secondary to anorexia nervosa is associated with an adaptive suppression of resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:908–14.
- [174] Blundell JE, Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, Naslund E, King N, et al. Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: A new formulation. *DMM Dis Model Mech* 2012;5:608–13.
- [175] Lindmark L, Bennegård K, Edén E, Ekman L, Scherstén T, Svaninger G, et al. Resting energy expenditure in malnourished patients with and without cancer. *Gastroenterology* 1984;87:402–8.
- [176] Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary Intake, Resting Energy Expenditure, Weight Loss and Survival in Cancer Patients. *J Nutr* 2002;132:3465S–3466S.
- [177] Jae Lyun Lee, Ki Beom Kim, Hak Jun Lee, Jin Hong Jung, Kwan Ho Lee, Hyun Woo Lee. Resting energy expenditure in patients with lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 1997;44:1019–29.
- [178] Simons JPFHA, Schols AMWJ, Buurman WA, Wouters EFM. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: Relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci* 1999;97:215–23.
- [179] Wu J, Huang C, Xiao H, Tang Q, Cai W. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. *Nutrition* 2013;29:1310–4.
- [180] Fredrix EWHM, Soeters PB, Von Meyenfeldt MF, Saris WHM. Resting energy expenditure in cancer patients before and after gastrointestinal surgery. *J Parenter Enter Nutr* 1991;15:604–7.
- [181] Hansell DT, Davies JW, Burns HJG. Effects of hepatic metastases on resting energy expenditure in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73:659–62.
- [182] Sasaki M, Okamoto H, Johtatsu T, Kurihara M, Iwakawa H, Tanaka T, et al. Resting energy expenditure in patients undergoing pylorus preserving pancreatoduodenectomies for bile duct cancer or pancreatic tumors. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:183–6.
- [183] Lerebours E, Tilly H, Rimbart A, Delarue J, Piguët H, Colin R. Change in energy and protein status during chemotherapy in patients with acute leukemia. *Cancer* 1988;61:2412–7.
- [184] Delarue J, Lerebours E, Tilly H, Rimbart A, Hochain P, Guedon C, et al. Effect of chemotherapy on resting energy expenditure in patients with non-Hodgkin's lymphoma results of a sequential study. *Cancer* 1990;65:2455–9.
- [185] Galati PC, Chiarello PG, Simões BP. Variation of resting energy expenditure after the first chemotherapy cycle in acute leukemia patients. *Nutr Cancer* 2016;68:86–93.
- [186] Jebb SA, Osborne RJ, Dixon AK, Bleehen NM, Elia M. Measurements of resting energy expenditure and body composition before and after treatment of small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994;5:915–9.
- [187] Staal-Van Den Brekel AJ, Schols AMWJ, Dentener MA, Ten Velde GPM, Buurman WA, Wouters EFM. The effects of treatment with chemotherapy on energy metabolism and inflammatory mediators in small-cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 1997;76:1630–5.
- [188] Kutynec CL, McCargar L, Barr SI, Hislop TG. Energy balance in women with breast cancer during adjuvant treatment. *J Am Diet Assoc* 1999;99:1222–7.
- [189] Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83:201–10.

- [190] Harvie MN, Howell A, Thatcher N, Baildam A, Campbell I. Energy balance in patients with advanced NSCLC, metastatic melanoma and metastatic breast cancer receiving chemotherapy - A longitudinal study. *Br J Cancer* 2005;92:673–80.
- [191] Campbell KL, Lane K, Martin AD, Gelmon KA, McKenzie DC. Resting energy expenditure and body mass changes in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nurs* 2007;30:95–100.
- [192] Jatoi A, Daly BDT, Hughes V, Dallal GE, Roubenoff R. The prognostic effect of increased resting energy expenditure prior to treatment for lung cancer. *Lung Cancer* 1999;23:153–8.
- [193] Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis* 2016;5:e200.
- [194] Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF- κ B in cancer: From innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002;2:301–10.
- [195] Borrello MG, Alberti L, Fischer A, Degl'Innocenti D, Ferrario C, Gariboldi M, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:14825–30.
- [196] Ancrile B, Lim KH, Counter CM. Oncogenic Ras-induced secretion of IL6 is required for tumorigenesis. *Genes Dev* 2007;21:1714–9.
- [197] Ramanan M, Pilli VS, Aradhyam GK, Doble M. Transcriptional regulation of microsomal prostaglandin E synthase 1 by the proto-oncogene, c-myc, in the pathogenesis of inflammation and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;482:556–62.
- [198] Yang L, Karin M. Roles of tumor suppressors in regulating tumor-associated inflammation. *Cell Death Differ* 2014;21:1677–86.
- [199] Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol* 2019;95:912–9.
- [200] Feron O. Pyruvate into lactate and back: From the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol* 2009;92:329–33.
- [201] DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab* 2008;7:11–20.
- [202] Rohdenburg GL, Bernhard A, Krehbiel O. Sugar tolerance in cancer. *J Am Med Assoc* 1919;72:1528–30.
- [203] Winter A, MacAdams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin Nutr* 2012;31:765–73.
- [204] Copeland GP, Leinster SJ, Davis JC, Hipkin LJ. Insulin resistance in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1987;74:1031–5.
- [205] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–801.
- [206] Dev R, Bruera E, Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29:ii18–26.
- [207] Heber D, Chlebowski RT, Ishibashi DE, Herrold JN, Block JB. Abnormalities in glucose and protein metabolism in noncachectic lung cancer Patients. *Cancer Res* 1982;42:4815–9.
- [208] Engelen MPKJ, Van Der Meij BS, Deutz NEP. Protein anabolic resistance in cancer: Does it really exist? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:39–47.
- [209] Byrne CA, McNeil AT, Koh TJ, Brunskill AF, Fantuzzi G. Expression of genes in the skeletal muscle of individuals with cachexia/sarcopenia: A systematic review. *PLoS*

- One 2019;14:e0222345.
- [210] Johns N, Hatakeyama S, Stephens NA, Degen M, Degen S, Frieauff W, et al. Clinical classification of cancer cachexia: Phenotypic correlates in human skeletal muscle. *PLoS One* 2014;9:e83618.
- [211] Yuan L, Han J, Meng Q, Xi Q, Zhuang Q, Jiang Y, et al. Muscle-specific E3 ubiquitin ligases are involved in muscle atrophy of cancer cachexia: An in vitro and in vivo study. *Oncol Rep* 2015;33:2261–8.
- [212] Costelli P, Reffo P, Penna F, Autelli R, Bonelli G, Baccino FM. Ca²⁺-dependent proteolysis in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:2134–46.
- [213] Lin XY, Chen SZ. Calpain inhibitors ameliorate muscle wasting in a cachectic mouse model bearing CT26 colorectal adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2017;37:1601–10.
- [214] Pin F, Minero VG, Penna F, Muscaritoli M, De Tullio R, Baccino FM, et al. Interference with Ca²⁺-dependent proteolysis does not alter the course of muscle wasting in experimental cancer cachexia. *Front Physiol* 2017;8:213.
- [215] Du J, Wang X, Miereles C, Bailey JL, Debigare R, Zheng B, et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004;113:115–23.
- [216] Silva KAS, Dong J, Dong Y, Schor N, Tweardy DJ, et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia. *J Biol Chem* 2015;290:11177–87.
- [217] Patel HJ, Patel BM. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci* 2017;170:56–63.
- [218] Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996;379:739–42.
- [219] Wieland BM, Stewart GD, Skipworth RJE, Sangster K, Fearon KCH, Ross JA, et al. Is there a human homologue to the murine proteolysis-inducing factor? *Clin Cancer Res* 2007;13:4984–92.
- [220] Argilés JM, Stemmler B, López-Soriano FJ, Busquets S. Inter-tissue communication in cancer cachexia. *Nat Rev Endocrinol* 2018;15:9–20.
- [221] Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, Ueyama H, Ohkubo I, Tisdale MJ. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 1998;58:2353–8.
- [222] Bing C, Bao Y, Jenkins J, Sanders P, Manieri M, Cinti S, et al. Zinc- α 2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:2500–5.
- [223] Kir S, Komaba H, Garcia AP, Economopoulos KP, Liu W, Lanske B, et al. PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. *Cell Metab* 2016;23:315–23.
- [224] Beijer E, Schoenmakers J, Vijgen G, Kessels F, Dingemans AM, Schrauwen P, et al. A role of active brown adipose tissue in cancer cachexia? *Oncol Rev* 2012;6:88–94.
- [225] Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2017.
- [226] Collins P, Bing C, McCulloch P, Williams G. Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *Br J Cancer* 2002;86:372–5.
- [227] Julienne CM, Tardieu M, Chevalier S, Pinault M, Bougnoux P, Labarthe F, et al. Cardiolipin content is involved in liver mitochondrial energy wasting associated with cancer-induced cachexia without the involvement of adenine nucleotide translocase. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2014;1842:726–33.
- [228] Peyta L, Jarnouen K, Pinault M, Coulouarn C, Guimaraes C, Goupille C, et al.

- Regulation of hepatic cardiolipin metabolism by TNF α : Implication in cancer cachexia. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2015;1851:1490–500.
- [229] Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Page A Le, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or Foes? *Front Immunol* 2018;8:1960.
- [230] Podolin DA, Gleeson TT, Mazzeo RS. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis: Influence of age and training. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 1996;270:R365–72.
- [231] Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, Dantzer R, Heijnen CJ. The high costs of low-grade inflammation: Persistent fatigue as a consequence of reduced cellular-energy availability and non-adaptive energy expenditure. *Front Behav Neurosci* 2018;12:78.
- [232] Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1607–14.
- [233] Bosy-Westphal A, Wolf A, Bührens F, Hitze B, Czech N, Mönig H, et al. Familial influences and obesity-associated metabolic risk factors contribute to the variation in resting energy expenditure: The Kiel Obesity Prevention Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1695–701.
- [234] Drabsch T, Holzapfel C, Stecher L, Petzold J, Skurk T, Hauner H. Associations between C-reactive protein, insulin sensitivity, and resting metabolic rate in adults: A mediator analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:556.
- [235] Lesnefsky EJ, Hoppel CL. Oxidative phosphorylation and aging. *Ageing Res Rev* 2006;5:402–33.
- [236] Krems C, Lührmann PM, Straßburg A, Hartmann B, Neuhäuser-Berthold M. Lower resting metabolic rate in the elderly may not be entirely due to changes in body composition. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:255–62.
- [237] Scott C. Misconceptions about Aerobic and Anaerobic Energy Expenditure. *J Int Soc Sports Nutr* 2005;2:32.
- [238] Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism* 1988;37:287–301.
- [239] Leij-Halfwerk S, Dagnelie PC, Van Den Berg JWO, Wattimena JDL, Hordijk-Luijk CH, Wilson JHP. Weight loss and elevated gluconeogenesis from alanine in lung cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2000;71:583–9.
- [240] Frayn KN. Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J Appl Physiol* 2016;121:628–34.
- [241] Purcell SA, Elliott SA, Ryan AM, Sawyer MB, Prado CM. Accuracy of a Portable Indirect Calorimeter for Measuring Resting Energy Expenditure in Individuals With Cancer. *J Parenter Enter Nutr* 2019;43:145–51.
- [242] Campbell B, Zito G, Colquhoun R, Martinez N, St Louis C, Johnson M, et al. Inter- and intra-day test-retest reliability of the Cosmed Fitmate ProTM indirect calorimeter for resting metabolic rate. *J Int Soc Sports Nutr* 2014;11:P46.
- [243] Nieman DC, Austin MD, Benezra L, Pearce S, McInnis T, Unick J, et al. Validation of cosmed's FitMateTM in measuring oxygen consumption and estimating resting metabolic rate. *Res Sport Med* 2006;14:89–96.
- [244] Purcell SA, Elliott SA, Walter PJ, Preston T, Cai H, Skipworth RJE, et al. Total energy expenditure in patients with colorectal cancer: associations with body composition, physical activity, and energy recommendations. *Am J Clin Nutr* 2019;110:367–76.
- [245] Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36:1187–96.

- [246] Noreik M, Maurmann M, Meier V, Becker I, Röhrig G, Polidori MC, et al. Resting energy expenditure (REE) in an old-old population: Implications for metabolic stress. *Exp Gerontol* 2014;59:47–50.
- [247] Amaro-Gahete FJ, Jurado-Fasoli L, De-La-O A, Gutierrez Á, Castillo MJ, Ruiz JR. Accuracy and validity of resting energy expenditure predictive equations in middle-aged adults. *Nutrients* 2018;10:1635.
- [248] Amaro-Gahete FJ, Sanchez-Delgado G, Alcantara JMA, Martinez-Tellez B, Muñoz-Hernandez V, Merchan-Ramirez E, et al. Congruent validity of resting energy expenditure predictive equations in young adults. *Nutrients* 2019;11:223.
- [249] Wang Z, Ying Z, Bosy-Westphal A, Zhang J, Heller M, Later W, et al. Evaluation of specific metabolic rates of major organs and tissues: Comparison between nonobese and obese women. *Obesity* 2012;20:95–100.
- [250] Javed F, He Q, Davidson LE, Thornton JC, Albu J, Boxt L, et al. Brain and high metabolic rate organ mass: Contributions to resting energy expenditure beyond fat-free mass. *Am J Clin Nutr* 2010;91:907–12.
- [251] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34:335–40.
- [252] Elia M. The ‘MUST’ Report. BAPEN 2003.
- [253] Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, Ravasco P. Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. *Br J Nutr* 2012;108:343–8.
- [254] Kondrup J, Ramussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Camilo M, Richardson R, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321–36.
- [255] Orell-Kotikangas H, Österlund P, Saarilahti K, Ravasco P, Schwab U, Mäkitie AA. NRS-2002 for pre-treatment nutritional risk screening and nutritional status assessment in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2015;23:1495–502.
- [256] Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999;15:458–64.
- [257] Isenring E, Cross G, Daniels L, Kellett E, Koczwara B. Validity of the malnutrition screening tool as an effective predictor of nutritional risk in oncology outpatients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2006;14:1152–6.
- [258] Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition* 2017;33:297–303.
- [259] Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as Part of the Geriatric Evaluation. *Nutr Rev* 2009;54:S59–65.
- [260] Zhang X, Sun M, McKoy JM, Bhulani NNA, Valero V, Barcenas CH, et al. Malnutrition in older patients with cancer: Appraisal of the Mini Nutritional Assessment, weight loss, and body mass index. *J Geriatr Oncol* 2018;9:81–3.
- [261] Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *Nutr Hosp* 2008;23:400–7.
- [262] Gabrielson DK, Scaffidi D, Leung E, Stoyanoff L, Robinson J, Nisenbaum R, et al. Use of an abridged scored patient-generated subjective global assessment (abPG-SGA) as a nutritional screening tool for cancer patients in an outpatient setting. *Nutr Cancer* 2013;65:234–9.
- [263] Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. ANAES 2003.
- [264] Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition Protéino-énergétique chez la personne âgée. HAS 2007.

- [265] Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer: Textes courts. *Nutr Clin Metab* 2012;26:151–8.
- [266] Soeters P, Bozzetti F, Cynober L, Forbes A, Shenkin A, Sobotka L. Defining malnutrition: A plea to rethink. *Clin Nutr* 2017;36:896–901.
- [267] Sealy MJ, Nijholt W, Stuiver MM, van der Berg MM, Roodenburg JLN, van der Schans CP, et al. Content validity across methods of malnutrition assessment in patients with cancer is limited. *J Clin Epidemiol* 2016;76:125–36.
- [268] Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980;139:160–7.
- [269] Bouillanne O, Morineau G, Dupant C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82:777–83.
- [270] Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1985;55:91–101.
- [271] Kono T, Sakamoto K, Shinden S, Ogawa K. Pre-therapeutic nutritional assessment for predicting severe adverse events in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy. *Clin Nutr* 2017;36:1681–5.
- [272] Marshall KM, Loeliger J, Nolte L, Kelaart A, Kiss NK. Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. *Clin Nutr* 2019;38:644–51.
- [273] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76.
- [274] Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Part A* 1996;32:1135–41.
- [275] van den Berg MGA, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merx MAW. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2008;44:830–7.
- [276] Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol* 2006;59:704–9.
- [277] Polański J, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, Chabowski M, Janczak D, Mazur G, et al. Malnutrition and quality of life in patients with non-small-cell lung cancer. *Adv Exp Med Biol* 2017;1021:15–26.
- [278] Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B, Nguyen ML, Gornet JM, Misset JL, et al. Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:36–41.
- [279] Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: A prospective study. *BMC Cancer* 2010;10:50.
- [280] Okada S, Yamazaki S, Kaiga T, Funada T, Kochi M, Takayama T. Impact of nutritional status in the era of FOLFOX/FIRI-based chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2017;15:162.
- [281] Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition

- practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:393–401.
- [282] Hill A, Kiss N, Hodgson B, Crowe TC, Walsh AD. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr* 2011;30:92–8.
- [283] Dumenil C, Massiani MA, Dumoulin J, Giraud V, Labrune S, Chinet T, et al. Clinical factors associated with early progression and grade 3–4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. *PLoS One* 2018;13:e0195945.
- [284] Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015;33:90–9.
- [285] Tan CSY, Read JA, Phan VH, Beale PJ, Peat JK, Clarke SJ. The relationship between nutritional status, inflammatory markers and survival in patients with advanced cancer: a prospective cohort study. *Support Care Cancer* 2015;23:385–91.
- [286] Illa P, Tomiskova M, Skrickova J. Nutritional Risk Screening Predicts Tumor Response in Lung Cancer Patients. *J Am Coll Nutr* 2015;34:425–9.
- [287] Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate JM, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: Results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology* 2012;81:395–402.