

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par
THEBAULT Julie

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2010

PRISE EN CHARGE DIETETIQUE DU PATIENT CANCEREUX

Président : M. Jean-Marie Bard, Professeur de Biochimie à la Faculté de Pharmacie de Nantes

Directeur de thèse : M. Christophe Olivier, Maître de conférences de Toxicologie

Membre du jury : Mme Pascale Rousseau, Docteur en Pharmacie

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES ANNEXES	6
INTRODUCTION	8
PARTIE 1. La relation entre la dénutrition et le cancer	9
1. Réduction des apports liée au cancer	9
1.1. L'anorexie-cachexie du cancéreux, la dénutrition et la dépense énergétique	9
1.2. Hyper métabolisme/perturbations biochimiques.....	12
1.3. Le patient cancéreux et la douleur, les complications et les manifestations anxio-dépressives	23
2. Réduction des apports liée au traitement	26
2.1. Dénutrition et traitements de lutte contre le cancer.....	26
2.2. Dénutrition due à l'hospitalisation.....	33
2.3. Point sur la thérapie orale : avantages et inconvénients.....	34
3. Le statut nutritionnel du patient cancéreux	35
3.1. Rappel sur les besoins nutritionnels.....	35
3.2. L'état nutritionnel du cancéreux risque d'être fortement altéré	42
PARTIE 2. Evaluation de la dénutrition et prise en charge du patient cancéreux.....	45
1. Evaluation de la dénutrition.....	45
1.1. Evaluation clinique	46
1.2. Evaluation biologique	48
1.3. Association de marqueurs biochimiques	51
1.4. Scores de risques	52
1.5. Récapitulatif de l'évaluation.....	55
2. Le suivi nutritionnel du patient cancéreux	56
2.1. Rôle et principes du suivi nutritionnel.....	56
2.2. Les consultations de diététique.....	59
2.3. L'intervention des CLAN	61
2.4. Population à fort risque de dénutrition	61
3. Conséquences délétères de la dénutrition	66
3.1. Approche fonctionnelle de l'état nutritionnel	66
3.2. Conséquences de la dénutrition en terme de pronostic.....	70
3.3. Métabolisme et toxicité	74

3.4.	Diminution qualité de vie	75
3.5.	Evaluation du type de risque nutritionnel.....	76
3.6.	Augmentation dépenses de santé.....	77
PARTIE 3. Nutrition clinique et cancer		78
1.	Bénéfices attendus des stratégies nutritionnelles	78
1.1.	Améliorer le pronostic.....	79
1.2.	Eviter les complications.....	79
1.3.	Assurer un confort relatif	79
2.	L'alimentation et l' enrichissement alimentaire	79
2.1.	Principe de l'enrichissement alimentaire.....	79
2.2.	Exemple d'une alimentation enrichie fractionnée.....	80
	Tableau IX: Exemple de nutrition enrichie fractionnée sur 24h (M. Le Roy).....	81
2.3.	Adapter l'alimentation aux spécificités des patients	81
3.	Nutrition clinique orale	86
3.1.	Choix des produits.....	86
3.2.	Schéma d'administration.....	87
3.3.	Conseils d'utilisation.....	88
3.4.	Les produits de complémentation orale pour le patient cancéreux.....	89
3.5.	Les compléments oraux à faible teneur en polyamines.....	91
4.	La nutrition entérale	93
4.1.	Mise en place de la nutrition entérale	93
4.2.	Les produits de nutrition entérale.....	96
4.3.	Le matériel.....	97
4.4.	Nutrition entérale en périopératoire	98
4.5.	Nutrition entérale en période de chimio/radiothérapie.....	98
4.6.	Choisir de préférence la nutrition entérale à la voie parentérale.....	99
CONCLUSION		102
ANNEXES.....		105
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		113

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Médiateurs de la cachexie [1]	22
Tableau II : Répartition énergétique conseillée par repas. [28].....	36
Tableau III : Table des index glycémiques des aliments courants [29]	37
<i>Tableau IV : Les oligo-éléments et les fonctions physiologiques où ils sont impliqués.</i>	<i>40</i>
Tableau V: Limites de sécurité par jour (CSHP 1995).....	42
Tableau VI: Indice de masse corporelle (IMC) et dénutrition protéino-énergétique (d'après McLaren, 1991)	47
Tableau VII: Situations à risque de dénutrition chez les personnes âgées [53]	64
Tableau VIII: Type de malnutrition[78]	76
Tableau IX: Exemple de nutrition enrichie fractionnée sur 24h (M. Le Roy).....	81
Tableau X: Adaptation de l'alimentation suivant les constats des patients (d'après [90])	83
Tableau XI: Exemples d'aliments riches et pauvres en polyamines (d'après [97])	92
Tableau XII: Exemples de choix de produits polymériques (M. Le Roy)	97

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de la dénutrition selon le type de cancer (cahier de cancérologie Fresenius Kabi).....	10
Figure 2 : Les principales voies menant du cancer à la cachexie (modifié d'après « Principales causes de la cachexie cancéreuse » [1]).....	13
Figure 3 : Rôle des principaux facteurs dans le contrôle de l'anorexie (CNRS, Lille).....	15
Figure 4 : Dénutrition des patients en fonction de la localisation du cancer (Baxter, 2009)	16
Figure 5: Cycle de Cori.....	17
Figure 6 : Le système ubiquitine protéasome est un processus en plusieurs étapes [9]	20
Figure 7 : Les principaux médiateurs de la cachexie [11]	21
Figure 8 : Représentation synthétique des anomalies métaboliques, endocriniennes, cytokines et tumorales de la cachexie [1]	23
Figure 9 : Vision synthétique de l'atteinte nutritionnelle du patient cancéreux.....	34
Figure 10 : Les 5types de patients en fonction de leur alimentation sous chimiothérapie. (INCa) 43	
Figure 11: Cause d'hypoalbuminémie [35]	48
Figure 12: La démarche de soin diététique [49]	58
Figure 13: Spirale de la dénutrition (d'après M. Ferry).....	72
Figure 14: surface nutripathologique (L. GENTON et <i>al.</i>)	77
Figure 15: Choix d'une technique de nutrition	78
Figure 16: Exemple de schéma d'administration de compléments nutritionnels oraux.....	87
Figure 17: Points importants à rappeler lors d'une prescription des compléments nutritionnels oraux.....	89
Figure 18: Niveaux d'efficacité de l'assistance nutritive. D'après [102]	95

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Médicaments cytotoxiques anticancéreux et leurs effets secondaires principaux.....	108
Annexe 2: Index de Buzby (D'après plaquette Baxter "Prise en charge de la dénutrition" 2009)	109
Annexe 3: mini MNA (Nestlé Nutrition, Plaquette 2009)	110
Annexe 4:MNA Complet (Nestlé Nutrition)	111
Annexe 5: questionnaire européen sur la Qualité de vie QLQ-C30	112

*« Que la nourriture soit notre première
médecine... »*

Hippocrate.

INTRODUCTION

A l'heure où se pose le bilan du premier Plan Cancer, s'organise déjà le second Plan qui s'oriente sur différents axes et notamment en recherche, prévention-dépistage, coordination des soins mais aussi au niveau de l'accompagnement pendant et après le cancer.

Dans ce second Plan Cancer, l'axe de soins a pour but de personnaliser la prise en charge des malades. De plus, la loi « Hôpital, patients, santé, territoires » a mis en place des mesures de nature à favoriser la coordination des soins et à améliorer la qualité de la prise en charge. Il est également prévu d'améliorer la connaissance sur le risque nutritionnel et la prise en charge nutritionnelle des personnes atteintes de cancer. Les actions prévues sont le financement des études et la réalisation des documents d'informations sur l'état des connaissances, et le lancement des appels à projets de recherche sur les risques nutritionnels et sur la prise en charge des patients.

De ce fait la relation entre nutrition et le statut nutritionnel du patient cancéreux sont au cœur des préoccupations actuelles. Ce travail a permis de se pencher sur cette pathologie, mettant en évidence un lien entre l'état nutritionnel et le pronostic.

Le premier temps mettra en évidence le lien entre la dénutrition et le cancer, tout d'abord du fait du cancer lui-même puis du fait des traitements mis en place pour lutter contre le cancer. Un deuxième temps est destiné à l'évaluation du statut nutritionnel et à l'étude des conséquences délétères de la dénutrition. Enfin, une dernière partie sera dédiée aux bénéfices attendus des stratégies nutritionnelles, détaillera le principe de l'alimentation enrichie fractionnée ainsi que les méthodes et indications de la nutrition clinique orale, entérale et parentérale.

PARTIE 1. La relation entre la dénutrition et le cancer

Le patient cancéreux est, dès le diagnostic, pris en charge et introduit dans une démarche de lutte contre le cancer. On pense alors souvent aux différentes thérapeutiques comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore la chirurgie. Mais nous verrons dans cette première partie qu'il faut évoquer la réduction des apports qui concerne ces patients, d'abord du fait de leur maladie puis du fait du traitement, ce qui permet de mettre en exergue le risque de dénutrition lié au cancer.

1. Réduction des apports liée au cancer

Le cancer est une maladie pouvant entraîner un déséquilibre de l'état nutritionnel, ce qui constitue un facteur pronostique de la pathologie. Ce déséquilibre résulte de différentes perturbations. Nous étudierons le phénomène de l'anorexie/cachexie et les différentes perturbations biochimiques, puis nous verrons l'impact de la douleur physique et morale sur l'état nutritionnel du patient cancéreux.

1.1. L'anorexie-cachexie du cancéreux, la dénutrition et la dépense énergétique

1.1.1. *La dénutrition*

On peut observer chez les patients cancéreux une évolution du poids : en effet nombreux sont ceux qui perdent du poids avec le temps. On parlera de la dénutrition du patient cancéreux à partir de plus de 10% de perte de poids.

La dénutrition est un « trouble de la nutrition » avec des phénomènes de dégénérescence d'un organe ou de l'organisme en général résultant d'une carence nutritionnelle ; les phénomènes de désassimilation prédominent sur les phénomènes d'assimilation. » (Abrégés Masson, 1996).

La dénutrition chez un patient cancéreux sera la conséquence de l'association de différents facteurs: une réduction des apports par anorexie, des troubles digestifs, des manifestations

anxieuses ou dépressives et des douleurs. Notons que l'alitement prolongé s'ajoute aux autres facteurs ; du fait de la diminution de la dépense énergétique et des besoins ressentis lors de l'immobilisation.

Touchant 30 à 85% des patients cancéreux, la dénutrition conditionne la survie en fonction de la vitesse d'installation de l'amaigrissement et de son intensité. Elle est également corrélée à une diminution de l'espérance de vie, à une augmentation de la morbidité (notamment infectieuse) et à une moindre réponse aux carbinolytiques. (« qui détruit le cancer ; substance capable de lyser les cellules cancéreuses »)

Il est cependant difficile d'estimer précisément la prévalence de la dénutrition en cancérologie car la plupart des études sont réalisées sur des populations sélectionnées par type de tumeur. On note une plus forte prévalence pour les cancers touchant le tube digestif et les poumons par rapport aux hémopathies malignes et aux cancers du sein. (Figure 1)

Sein	30-40 %	Colon	50-60 %
Hémopathie maligne	30-40 %	Oesophage	> 60 %
Prostate	50-60 %	Estomac	> 60 %
Poumon	50-60 %	Pancréas	> 60 %

Figure 1 : Prévalence de la dénutrition selon le type de cancer (cahier de cancérologie Fresenius Kabi)

1.1.2. La dépense énergétique de repos (ou DER)

La dépense énergétique de repos correspond à la dépense d'énergie mesurée chez un sujet à jeun au repos et en neutralité thermique. Elle représente 60% à 80% de la dépense énergétique totale. On sait que le stress peut augmenter la DER pourtant elle n'est pas constamment augmentée chez le patient cancéreux.

La DER est liée à la stimulation de protéines dites « découplantes ». Les protéines UCP 1, 2 et 3 sont considérées comme jouant un rôle majeur dans le contrôle du métabolisme énergétique ; ce sont des protéines membranaires mitochondriales qui provoquent un

découplage entre les électrons de la chaîne respiratoire conduisant à une perte d'énergie sous forme de chaleur, et non à la formation d'ATP.[1]

Le déficit énergétique peut résulter de la réduction des apports et/ou d'une augmentation des dépenses. Le bilan énergétique pourra alors être négatif chez le patient cancéreux s'il ne peut compenser cette augmentation des besoins par un apport alimentaire suffisant du fait de son anorexie et des autres troubles associés.

Cependant la DER dépend également du type de tumeur, de sa localisation tumorale et de l'extension métastatique (notamment au niveau du foie). On a remarqué qu'elle était augmentée notamment dans les cancers du pancréas et du poumon alors que les modifications sont faibles dans les cancers gastriques ou colorectaux. De plus, la DER augmente s'il y a une pathologie sous-jacente (telle BPCO ou cirrhose), un tabagisme actif ou une douleur non contrôlée [2]

1.1.3. *La cachexie*

Le mot « cachexie » provient du grec « καχεξία » qui signifie littéralement « mauvais état ». D'après la littérature, on définit la cachexie comme un « état pathologique caractérisé par une maigreur extrême et une atteinte grave de l'état général. Il peut être dû à la maladie ou à la sous-alimentation. » (Abrégés Masson, 1996).

La cachexie concerne ainsi toutes les pathologies chroniques ou les maladies à un stade avancé comme le SIDA, la tuberculose ou encore le cancer. C'est un syndrome complexe caractérisé notamment par une protéolyse musculaire importante, une lipolyse, une anorexie, une asthénie et l'existence d'un état inflammatoire.

La cachexie est un cas particulier de dénutrition. Cependant il faut différencier sur le plan métabolique la cachexie de la dénutrition simple par carence d'apports. En effet lors de cette dernière les réserves lipidiques sont consommées pour préserver la masse maigre, alors la perte de poids au cours de la cachexie cancéreuse provient de la destruction de ces deux compartiments. [1]

Chez le patient cancéreux en cachexie on peut donc noter une augmentation des dépenses énergétiques, une perte élevée de masse grasse et de masse musculaire, la restriction

calorique, une perte d'adaptation métabolique de l'organisme... son organisme est vulnérable aux complications, qui peuvent conduire au décès.

1.2. Hyper métabolisme/perturbations biochimiques

Le cancer entraîne des désordres métaboliques importants. : La cachexie entraîne une perte de la masse maigre affectant notamment les muscles, avec conservation de la masse protéique viscérale notamment hépatique.

L'amaigrissement peut d'abord être masqué par une rétention hydrique due à une diminution du potassium intracellulaire. Cependant, cette modification métabolique se traduit sur le plan clinique par un syndrome de fatigue et une perte progressive des fonctions respiratoires. [2]

Il existe deux grandes voies menant de la tumeur à la cachexie : la réduction des apports nutritionnels et les troubles métaboliques.

La réduction des apports résulte de l'anorexie (perte de l'appétit), des troubles du goût et de l'odorat, de troubles psychologiques ou d'obstacles mécaniques dans les cancers ORL ou digestifs ou de syndromes occlusifs.

Remarquons que l'on retrouve fréquemment dans les publications le terme d'anorexie-cachexie car une anorexie est souvent associée à la cachexie.

Mises à part les réductions d'apports liées aux troubles cités précédemment, il faut aussi penser aux mucites, aux nausées et aux vomissements, et divers troubles digestifs qui sont les représentants des effets secondaires des traitements carcinolytiques. [3]

On peut ainsi résumer les deux grandes voies menant du cancer à la cachexie dans le schéma suivant :

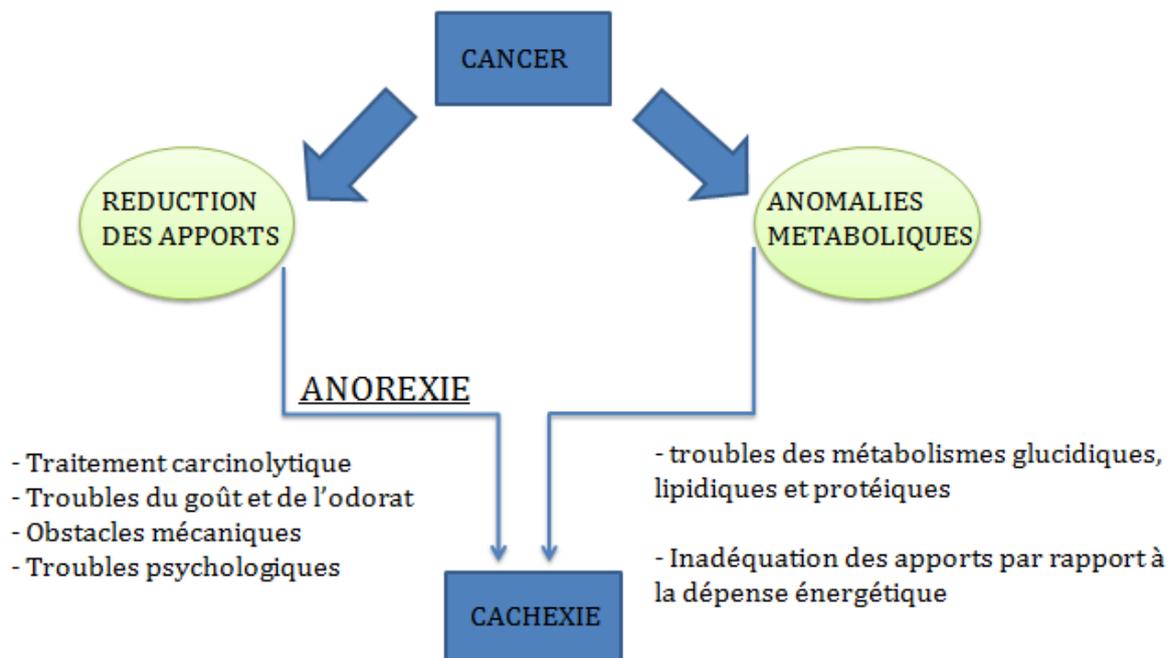


Figure 2 : Les principales voies menant du cancer à la cachexie (modifié d'après « Principales causes de la cachexie cancéreuse » [1])

1.2.1. Dépense énergétique et cachexie

L'anorexie résulte de l'altération des mécanismes centraux contrôlant l'appétit, soit du fait de messages périphériques défectueux soit par défaut de l'intégration au niveau de l'hypothalamus. Les principaux facteurs étudiés sont la sérotonine, les cytokines, le neuropeptide Y (NPY), la leptine et la mélanocortine [1] et [4]:

- L'activité sérotoninergique supprime l'appétit au niveau hypothalamique. Or une augmentation du précurseur de la sérotonine, le tryptophane, est mise en évidence chez les patients cancéreux entraînant donc directement un état d'anorexie.
- Les cytokines anorexigènes IL-1, IL-8 et le TNF- α , libérées lors du cancer, peuvent induire la libération d'hormones anorexigènes et notamment le Corticotropin Releasing Factor ou CRP. En revanche le neuropeptide Y (NPY) hypothalamique peut

bloquer cet effet anorexigène des cytokines. Mais inversement, les cytokines inhibent la prise alimentaire induite par le NPY. On met alors en évidence une interaction entre cytokines et neuropeptides qui joue un rôle majeur dans la relation anorexie-cachexie.

- La mélanocortine hypothalamique (α -MSH) est un neuropeptide hypothalamique dont l'activation des récepteurs MC3R et MC4R au niveau hypothalamique entraîne une anorexie. Des modèles expérimentaux montrent que la cachexie est entraînée par le blocage de MC4R avec accroissement des apports alimentaire et diminution de la masse maigre. [1]
- La leptine, quant à elle, est une protéine synthétisée dans le tissu adipeux. Son rôle est clé dans la régulation de la masse corporelle. L'adipocyte est une réserve d'énergie sous forme de triglycérides, mais c'est aussi une cellule endocrine qui sécrète la leptine (ou encore l'interleukine-6 ou le TNF- α) inhibiteur de la prise alimentaire et activateur de la dépense énergétique. L'adipocyte sécrète également l'adiponectine qui stimulerait la sensibilité à l'insuline [4] Plusieurs études ont été réalisées, notamment en Asie, sur le lien entre le risque du cancer du sein et la quantité sécrétée de leptine et adiponectine. Des recherches suggèrent que l'obésité est un facteur de risque pour le cancer du sein, mais la raison en était inconnue : les adipocytokines pourraient être le lien entre la prise de poids et le cancer. [5] et [6]. Cependant les études sur la prise alimentaire en général chez le patient cancéreux sont peu renseignées.

Nous pouvons retrouver ces différents facteurs dans le schéma ci dessous (figure 3)

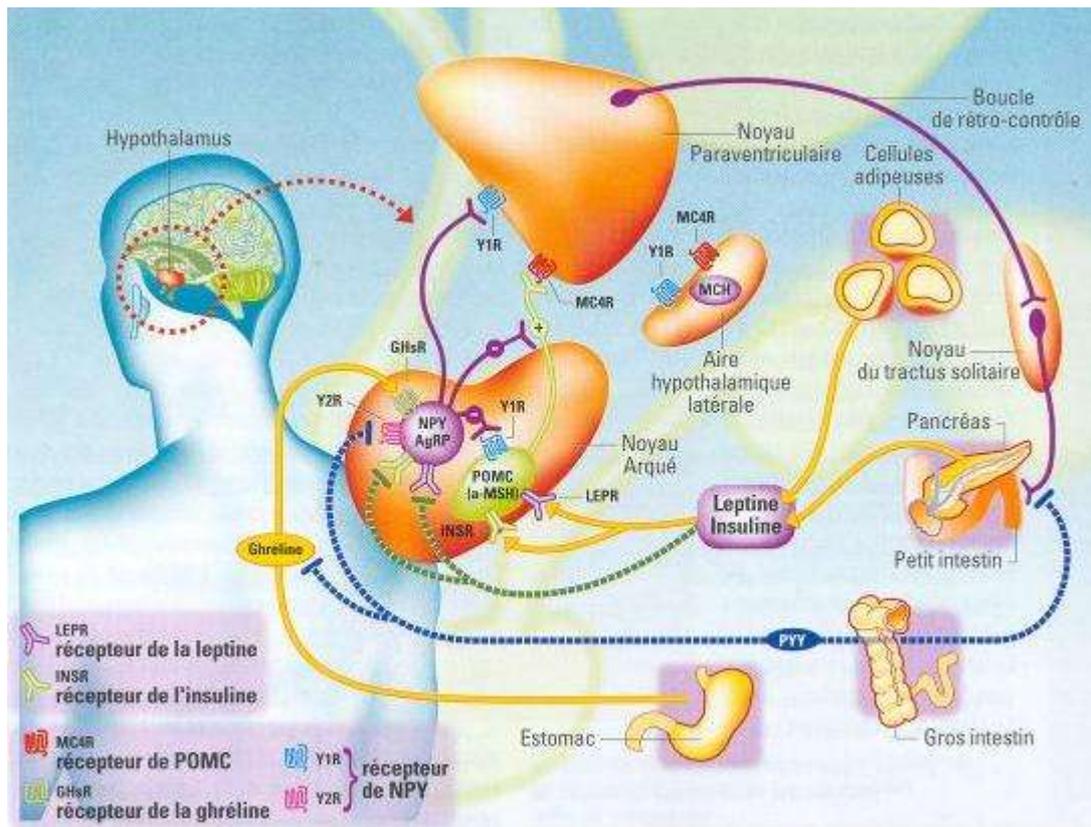


Figure 3 : Rôle des principaux facteurs dans le contrôle de l'anorexie (CNRS, Lille)

Nous avons évoqué précédemment l'augmentation de la DER et l'anorexie. Ces deux éléments jouent dans la balance énergétique pour tendre vers un bilan négatif. Cependant la perte de poids chez les patients atteints de cancer est principalement imputable aux perturbations des métabolismes glucidique, lipidique et protéique.

1.2.2. Etude des perturbations métaboliques

a) Métabolisme glucidique et cachexie

Dans un fonctionnement normal, le corps utilise les réserves de glycogène musculaire et hépatique pour fournir l'énergie nécessaire lorsqu'il est en état de jeûne. C'est une adaptation dans son fonctionnement.

L'organisme d'un patient atteint de cancer ne peut mettre en place le mécanisme adaptatif normal en cas de restriction calorique. Au niveau hépatique il existe une augmentation de la néoglucogenèse afin de subvenir aux besoins accrus de l'hôte, et au niveau musculaire une diminution de la captation du glucose. [1]

En effet, au diagnostic 15% des patients présentent une perte de poids supérieure à 10% dans les six derniers mois selon la localisation et le stade du cancer. Lors de l'hospitalisation 30% à 60% des patients atteints de cancer présentent un amaigrissement et 10 à 40% des patients en ambulatoire sont dénutris. [7].

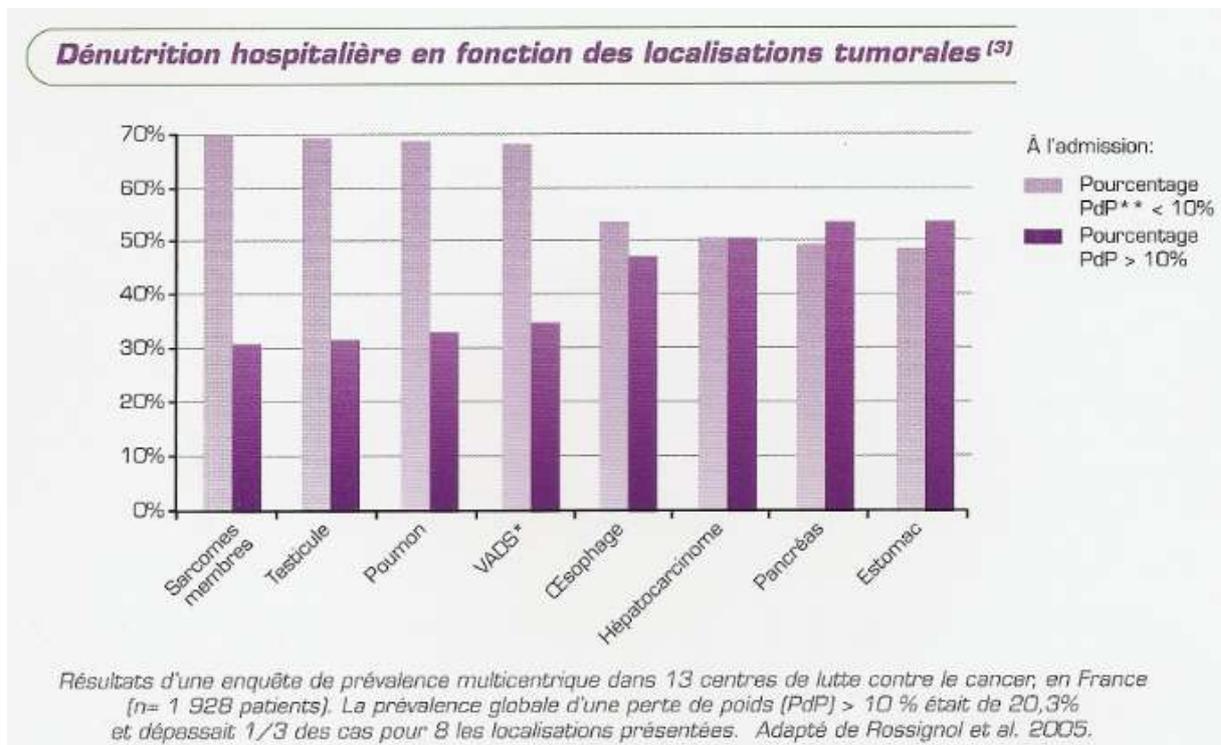


Figure 4 : Dénutrition des patients en fonction de la localisation du cancer (Baxter, 2009)

Les modifications métaboliques chez le malade cancéreux sont les suivantes :

- Le Cycle de Cori est activé « futilement ». Dans ce processus, selon une glycolyse en anaérobie, les cellules tumorales entraînent une production plus importante de lactates qui sont ensuite convertis en glucose au niveau hépatique (néoglucogénèse hépatique). On considère que l'activité du cycle de Cori métabolise environ 20% du glucose disponible chez le sujet sain et 50% chez le patient cancéreux. [1]

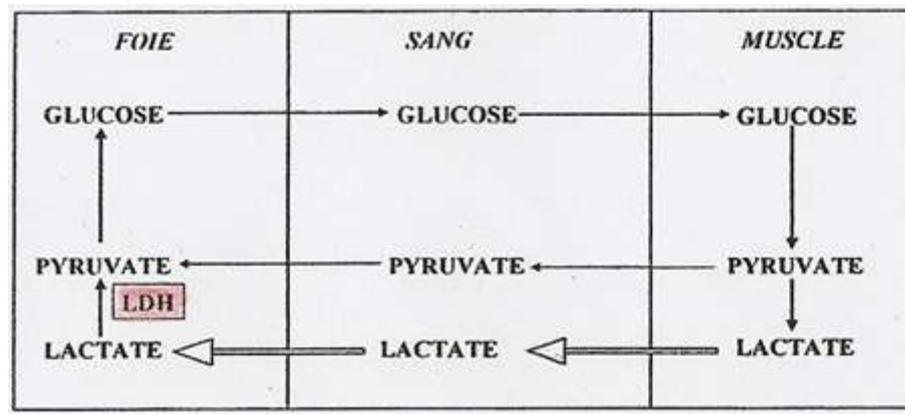


Figure 5: Cycle de Cori

(d'après P. Lustenberger, cours de biochimie en PCEM2 faculté Nantes)

- La néoglucogénèse d'origine protidique est intense ; elle se fait à partir d'acides aminés tels l'alanine ou la glutamine (acides aminés glucoformateurs) libérés par le catabolisme musculaire accru, ainsi qu'à partir du glycérol libéré par l'activation de la dégradation des triglycérides du tissu adipeux.
- Une intolérance au glucose s'ajoute aux variations métaboliques : la sensibilité à l'insuline diminue au niveau des tissus périphériques. La sécrétion insulinaire par les cellules des îlots de Langerhans au niveau pancréatique est également diminuée. [1]

b) Métabolisme lipidique et cachexie

La masse grasse fournit normalement l'énergie nécessaire à l'organisme lorsque les réserves en glycogène musculaire, et les acides aminés musculaires, sont épuisées pour

préserver la masse maigre. Les acides gras sont transformés en corps cétoniques fournissant l'énergie en épargnant le glucose et les protéines musculaires.

La cachexie est caractérisée par la perte des réserves lipidiques liée à une augmentation de la lipolyse associée à une oxydation lipidique accrue, ce qui entraîne une augmentation du turn-over du glycérol et des acides gras.

Les perturbations du métabolisme lipidique sont :

- La diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), contrôlée par des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ et le TNF- α présentes chez le patient cancéreux, s'ajoute aux perturbations en entraînant la diminution du stockage lipidique dans les adipocytes avec augmentation de la triglycéridémie.
- La lipase hormonosensible ou HSL voit quant qu'à elle son activité augmentée, on trouve alors une élévation de l'oxydation lipidique.
- Des facteurs lipolytiques (LMFs : *Lipid-Mobilizing Factors*) produits par la tumeur hydrolysent les triglycérides du tissu adipeux entraînant une augmentation du glycérol et des acides gras libres par une voie métabolique AMPc dépendante et stimulant les protéines découplantes dans le foie et les muscles. [8] Cet effet serait aussi le résultat d'une interaction entre le LMF et les récepteurs adrénergiques de type β -3.[9]

La cachexie cancéreuse est d'avantage le résultat du métabolisme anormal des glucides et des lipides que celui des anomalies de dépenses énergétiques.

c) Métabolisme protéique et cachexie

Lorsque les réserves en glycogène diminuent, l'organisme puise temporairement l'énergie dans les protéines musculaires et viscérales avant de puiser progressivement dans la masse grasse. Les protéines sont utilisées comme précurseurs pour la néoglucogenèse.

Dans le pronostic de la cachexie cancéreuse, la réduction de la masse musculaire est une des caractéristiques majeures (avec masse protéique viscérale épargnée) : le mécanisme d'adaptation au jeûne et préservant la masse maigre est absent chez les patients atteints de cancer.

La perte de masse musculaire de la cachexie cancéreuse peut résulter de l'augmentation du catabolisme proprement dit, d'une diminution des phénomènes de réparation (notamment des protéines fibrillaires d'actine et de myosine) et à une dégradation accrue [1]. Les altérations du métabolisme protéiques sont les suivantes :

- Augmentation du renouvellement protéique : augmentation de la dégradation des protéines musculaires et diminution des phénomènes de synthèse. L'anabolisme protéique est orienté sur la production hépatique de protéines de l'inflammation.
- Le catabolisme protéique est nécessaire pour fournir au foie les substrats nécessaires à la synthèse protéique (et notamment CRP et autres protéines inflammatoires) au détriment des protéines de l'anabolisme comme l'albumine et à la néoglucogénèse.
- La baisse de l'anabolisme protéique peut résulter de l'insulino-résistance ou encore d'une baisse des acides aminés nécessaires par l'utilisation excessive au niveau hépatique dans la synthèse des protéines de l'inflammation.
- Le bilan azoté est négatif, et à terme entraîne une moindre résistance de l'hôte.

Il existe trois voies métaboliques distinctes responsables du catabolisme musculaire, mais leur importance est différente et elles diffèrent aussi selon l'organe et la protéine considérés : [1] et [10]

Le système lysosomal est impliqué dans la protéolyse des protéines extracellulaires et des récepteurs cellulaires de surface. A l'intérieur de la vésicule, les cathepsines dégradent les protéines en peptides/acides aminés qui seront libérés dans le cytosol. L'importance de la protéolyse varie selon l'organe considéré : elle sera particulièrement importante dans les organes à renouvellement protéique rapide, dans le foie par exemple tandis que son rôle est moindre dans le muscle. Ce système nécessite de l'énergie sous forme d'ATP.

La voie cytosolique calcium-dépendante fait intervenir deux enzymes, la calpaïne m et la calpaïne μ . Elles sont plus spécialisées dans la dégradation des protéines du cyto-squelette.

Mais la voie métabolique qui semble dégrader complètement les protéines myofibrillaires est celle liée à l'activation du système ubiquitine-protéasome (UPP) décrit dans la figure ci-dessous :

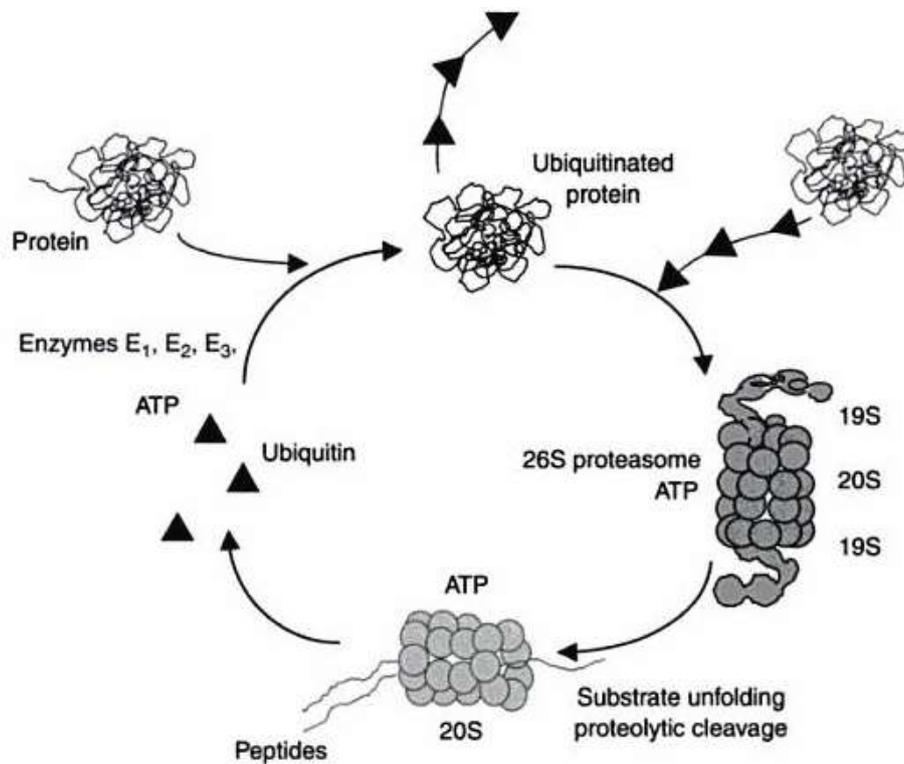


Figure 6 : Le système ubiquitine protéasome est un processus en plusieurs étapes [9]

Dans ce système, les protéines (intactes ou partiellement dégradées par les calpaïnes) sont d'abord « ubiquitinées » puis dégradées en oligopeptides au sein du protéasome. Ces derniers sont alors rapidement dégradés en acides aminés libres sous l'action de protéases cytosoliques (les molécules d'ubiquitine peuvent être réutilisées). [9]

Les anomalies métaboliques précédemment étudiées ne sont cependant pas suffisantes pour expliquer l'intensité et la rapidité de la fonte lipidique et musculaire. Ce constat a été à l'origine de la recherche de médiateurs spécifiques de ces troubles.

1.2.3. Etude des médiateurs de la cachexie

De nombreux facteurs d'origine tumorale, ou produits par l'hôte en présence de certaines tumeurs, pourraient jouer un rôle crucial dans les phénomènes cataboliques de la cachexie. Ce sont essentiellement les cytokines pro-inflammatoires, le LMF (*Lipid Mobilizing Factor*) et le PIF (*Proteolysis Inducing Factor*).

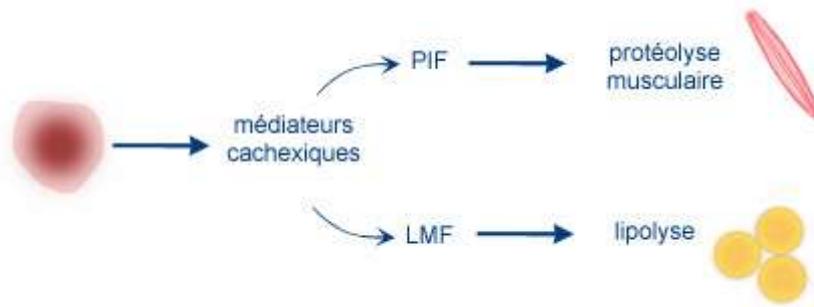


Figure 7 : Les principaux médiateurs de la cachexie [11]

- *Lipid Mobilizing Factor* ou LMF est un produit tumoral capable d'induire directement la lipolyse en stimulant l'adénylcyclase [1], à la manière des hormones lipolytiques, au niveau du tissu adipeux et entraînant la libération d'acides gras circulants et de glycérol comme nous l'avons décrit précédemment dans les perturbations du métabolisme lipidique.(1.2.2.b)
- Les cytokines sont largement responsables de l'état inflammatoire couramment observé dans la cachexie cancéreuse et exprimé par l'élévation des concentrations circulantes des protéines de l'inflammation: CRP, fibrinogène, α -1antitrypsine...

Le TNF- α (ou Tumor Necrosis factor) est produit par la tumeur pour sa croissance et assurer un environnement favorable à cette dernière : par diverses voies, il entraîne la fonte du tissu adipeux, notamment par induction de la lipolyse et insulino-résistance, et du muscle squelettique (en association avec l'IFN- γ). [10]

Une notion est essentielle : il existe une corrélation étroite entre l'intensité de la réaction inflammatoire et la vitesse d'amaigrissement ainsi que la survie.

- *Proteolysis Inducing Factor* ou PIF est un facteur de dégradation des protéines. C'est une glycoprotéine produite par certaines cellules tumorales. Les mécanismes sont liés à la voie UPP (ubiquitine protéasome), dont l'activité est accrue sous l'action du PIF. De plus par son action au niveau du NF- κ B (facteur activateur de transcription), au niveau hépatique, le PIF accroît la production d'IL-6 et d'IL-8 et de CRP. [9]

Les médiateurs de la cachexie ont ainsi été mis en évidence, ils sont résumés dans le tableau I ci-dessous :

Médiateurs	Appétit	Cachexie (animal)	Cachexie (Homme)
TNF- α	↓	+	+ -
IL-6	↓	+	+ -
IL-1	?	+	-
CNTF	↓	+	?
IFN- γ	↓	+	-
LMF	=	+	+
PIF	=	+	+

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alpha*
 IL-6 : Interleukine 6
 IL-1 : Interleukine 1
 CNTF : *Ciliary Neurotrophic Factor* (appartient à la superfamille de l'IL-6)
 IFN- γ : Interféron gamma
 LMF : *Lipid Mobilizing Factor*
 PIF : *Proteolysis Inducing Factor*
 ↓ : diminution
 = : aucun effet
 + : association positive
 - : aucune association
 ? : effet inconnu

Tableau I : Médiateurs de la cachexie [1]

La cachexie cancéreuse est complexe. De multiples médiateurs interviennent et interagissent, perturbant les adaptations métaboliques normales ; on peut voir les perturbations dues à la tumeur dans la figure 8 ci-dessous. Cela aboutit à un épuisement des réserves et à un état de dénutrition.

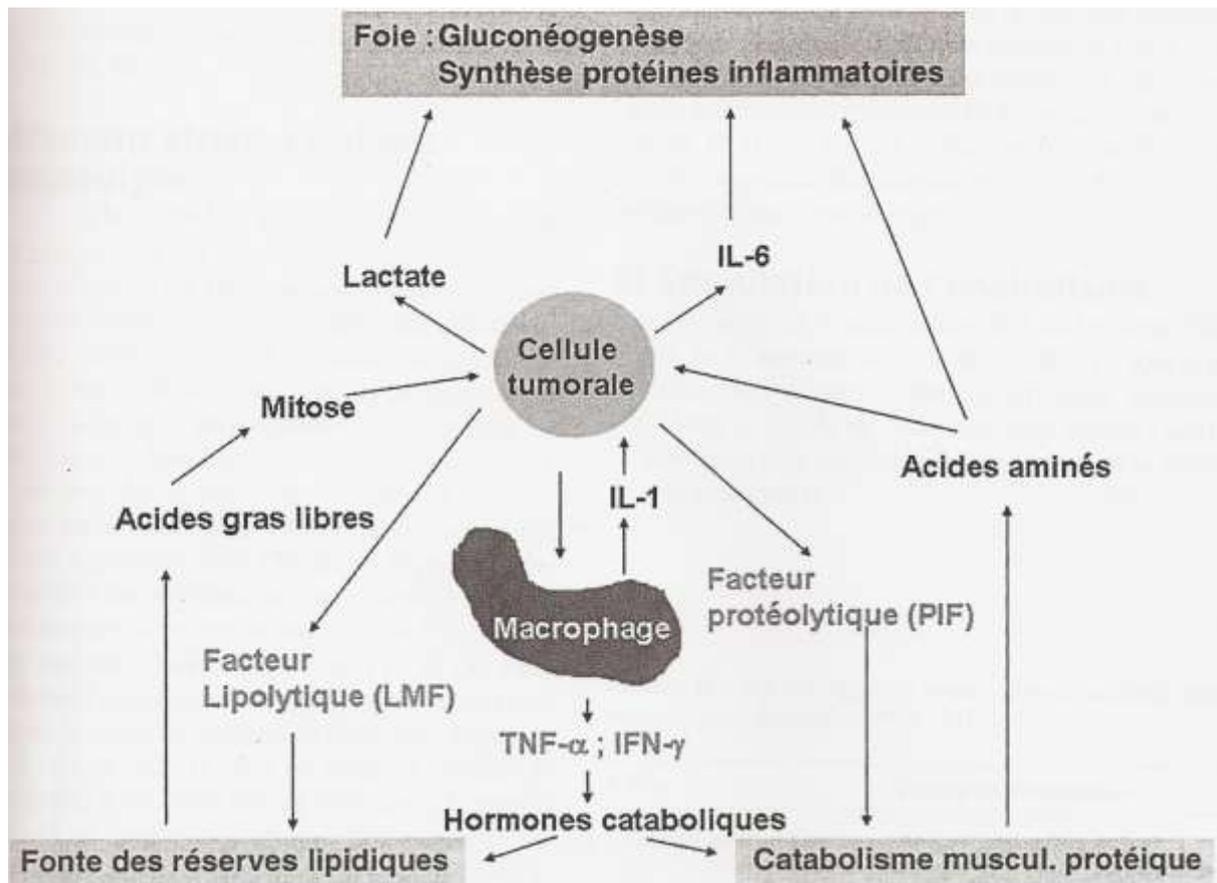


Figure 8 : Représentation synthétique des anomalies métaboliques, endocriniennes, cytokines et tumorales de la cachexie [1]

1.3. Le patient cancéreux et la douleur, les complications et les manifestations anxio-dépressives

La dénutrition de type endogène chez le malade cancéreux provient de l'état de cachexie induit par le cancer lui-même. Cependant il ne faut pas négliger d'autres composantes chez ce patient : la douleur, les complications notamment infectieuses et des manifestations anxio-dépressives jouent un rôle certain dans la dénutrition de type exogène.

1.3.1. La douleur liée au cancer

D'après P. Piochon (de la Société d'étude et de traitement de la douleur) la douleur « doit être comprise comme une expérience psychosensorielle d'un être vivant inséré dans un environnement social et culturel spécifique. » [12] La douleur gagne ainsi une visée pluridimensionnelle : elle comprend une composante sensorielle (caractères qualitatifs et

quantitatifs), une composante affective (entraînant les réactions d'anxiété ou angoisse, dépression, détresse psychologique), une composante cognitive (qui résulte des processus mentaux comme l'interprétation, l'anticipation, la focalisation, la résurgence de situations anciennes), et une composante comportementale (comportement global du malade). [13]

La douleur est une expérience individuelle : il s'agit donc d'un symptôme subjectif qui doit être exprimé afin que l'équipe médicale puisse l'estimer le plus précisément possible.

La cellule tumorale peut se développer jusqu'à la formation d'une tumeur importante sans faire souffrir. Toutefois, au cours de l'évolution de la maladie peuvent survenir divers événements responsables de douleurs dont les traitements de la douleur seront donc différents suivant les cas :

- Douleur liée au développement de la tumeur (dans la majeure partie des cas) : par des phénomènes de compression, d'infiltration, d'ulcération...
- Douleur liée à des complications de la maladie.
- Douleur liée aux conséquences des traitements : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie...
- Douleur en rapport avec une maladie préexistante comme l'arthrose ou le diabète.

Lorsque la douleur dure depuis plus de 3 mois, on parle de douleur chronique. Cette dernière présente un fort potentiel de retentissement sur la qualité de vie du malade cancéreux ; c'est aussi le facteur d'une souffrance psychologique pouvant engendrer angoisse, repli sur soi et dépression.

1.3.2. *Douleur et dénutrition*

Des douleurs mécaniques surviennent lorsque la tumeur empêche le fonctionnement normal d'un organe ou d'une partie du corps. Prenons l'exemple de métastases qui se développent dans les os : les mouvements deviennent douloureux et altèrent la qualité de vie. Mais si la douleur se situe dans l'appareil digestif, l'alimentation ou la digestion sont altérées et deviennent sources de douleurs. Les tumeurs digestives, notamment à un stade avancé, s'accompagnent fréquemment de douleurs pouvant être intenses, et sont souvent dues à l'envahissement, par des métastases, du foie.

En dehors du cas particulier de la carcinose péritonéale (atteinte du péritoine par une tumeur d'origine extra-péritonéale, rencontrée souvent dans les cancers colorectaux, pancréatiques, de l'estomac et de l'ovaire), les deux cas dont les douleurs sont un problème majeur sont les cancers du pancréas et du rectum. [14]

De plus certains cancers ont pour conséquence mécanique directe une obstruction digestive partielle ou totale : tumeur ORL, digestive, occlusion, compression par ascite... Cette obstruction digestive diminue bien entendu les apports nutritionnels, parfois les interdit complètement.

La dénutrition est ici de type exogène, il y a une carence d'apports par refus d'alimentation, syndrome algique et malabsorption ou maldigestion. C'est pourquoi dans certains cas, la mise en place précoce d'une gastrostomie percutanée endoscopique a révolutionné la prise en charge des malades. [15]

1.3.3. *Troubles psychiques et dénutrition*

L'annonce de la maladie, le début du traitement, la chronicité des douleurs, l'hospitalisation... sont introduits dans la vie du patient ; en résultent divers troubles psychiques qui sont notamment l'anxiété, la dépression, les troubles de l'adaptation et la confusion. La part psychologique n'est pas à négliger, d'autant plus qu'une tendance dépressive est étroitement liée à l'anorexie, elle peut donc aggraver la dénutrition par carence d'apports.

La qualité de vie du patient est définie par l'OMS comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». Quelle que soit sa cause et son intensité, prévenir et traiter la douleur sont des priorités tout au long de la maladie pour l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Ainsi, la psycho-oncologie est une composante de la prise en charge pluridisciplinaire répondant à la prise en compte des répercussions sur le psychisme du patient. Et la douleur a une répercussion sur l'état psychique : au niveau comportemental, on observe des troubles du sommeil, une réduction de l'activité, et, ce qu'il faudra surveiller de près une

baisse d'appétit. Ajoutons que la douleur se répercute sur l'affectif (émotions négatives : peur, épuisement, perte d'espoir...) et au niveau cognitif (trouble de concentration). [16]

Chez le malade cancéreux, les nombreuses perturbations métaboliques entraînent l'état d'anorexie-cachexie. De plus, l'état de dénutrition est atteint par la réduction des apports liée à la douleur physique, à des obstructions et gênes le long du tractus digestif et à la souffrance morale. Cependant, parallèlement à la réduction des apports liée à la maladie, il existe une réduction des apports qui est liée aux traitements anticancéreux.

2. Réduction des apports liée au traitement

Des patients avec une maladie chronique présentent souvent un manque d'appétit qui peut être exacerbé par une anxiété, une dépression, des problèmes bucco-dentaires (sécheresse buccale, modification du goût et de l'odorat), la prise de médicaments ou par une présentation peu appétissante des plateaux-repas à l'hôpital. Par ailleurs, l'apport alimentaire est diminué dans le cas de vomissements et de nausées par exemple, qui sont des effets indésirables très fréquents des traitements anticancéreux.

2.1. Dénutrition et traitements de lutte contre le cancer

2.1.1. *La chimiothérapie*

La chimiothérapie consiste en l'administration de cytotoxiques pour détruire des cellules cancéreuses. De par son mode d'action, elle ne peut pas cibler les cellules cancéreuses et épargner les cellules saines, d'où les effets secondaires redoutés : vomissements importants avec les dérivés du platine, myélosuppression des trois lignées avec l'AraC etc. Les principaux effets secondaires sont la toxicité hématologique, digestive et rénale, l'alopecie ou encore des réactions allergiques. (voir en Annexe 1)

La chimiothérapie peut être curative lorsqu'elle est utilisée pour détruire la tumeur primaire, néoadjuvante ou adjuvante lorsqu'elle est utilisée pour optimiser l'efficacité d'un traitement par chirurgie ou par radiothérapie, ou bien palliative pour améliorer la qualité de vie du patient en retardant la progression d'un cancer déjà avancé.

❖ *Effets secondaires de la chimiothérapie et dénutrition*

Certains effets secondaires de la chimiothérapie peuvent provoquer une diminution des apports nutritionnels ; ce sont notamment ceux qui interviennent directement sur le tractus digestif et qui limitent l'alimentation. [17]

a) Troubles digestifs

Les principaux troubles digestifs induits par les cytotoxiques en chimiothérapie sont l'anorexie, les nausées, les vomissements et l'altération du goût et de l'odorat.

Les nausées et vomissements peuvent apparaître dès la première administration et se prolonger jusqu'à cinq jours. Pour y pallier, et maintenir les apports nutritionnels, des traitements antiémétiques peuvent prévenir ces manifestations comme des corticoïdes et des antiémétiques comme le métoclopramide (Primpéran®) ou la métopimazine (Vogalène®). On peut aussi utiliser des médicaments de la classe des sétrons. Ce sont des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine : Dolasétron (Anzemet®), tropisétron (Navoban®), ondansétron (Zophren®).

L'aprépitant (Emend®) est un antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P. Il est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement à hautement émétisante : efficacité sur les vomissements aigus dans 83 à 89% des cas et les vomissements retardés dans 68 à 89% des cas. L'utilisation d'aprépitant s'inscrit dans un protocole thérapeutique comprenant aussi un corticostéroïde et un sétron. (Dexaméthasone et ondansétron). Ce médicament est intéressant à envisager dans le protocole pour pallier le problème de nausées et vomissements (utilisation dans la CINV : « pathophysiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting »), même s'il présente de nombreuses interactions médicamenteuses qui nécessitent d'être vigilant. [18]

b) Atteinte des épithéliums des voies digestives

Les principaux troubles sont les mucites, diarrhées, malabsorption digestive...

Les mucites sont des inflammations de la muqueuse buccale liée à certains cytotoxiques ; une hygiène régulière est primordiale pour conserver la voie orale en nutrition, notamment en utilisant une brosse à dents ultra-souple et en pratiquant des bains de bouche d'antiseptiques ou de bicarbonate de sodium. Certains patients sous chimiothérapie ressentent un goût métallique dans la bouche. Des pastilles mentholées atténuent ce goût désagréable.

Les diarrhées peuvent être prises en charge par des ralentisseurs de transit comme le lopéramide en association à une bonne réhydratation.

c) Complications infectieuses

Le déficit immunitaire concerne l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale [17] à l'origine d'infections prolongées, répétées et d'une inefficacité des vaccinations. Le déficit protéique joue un rôle prépondérant : Il conditionne la prolifération des lymphocytes B et T, en particulier, en présence des antigènes bactériens, diminue la production des anticorps. Il diminue la sécrétion par les macrophages des interleukines. L'immunité du tube digestif est aussi altérée, favorisant les translocations bactériennes. [19]

La chimiothérapie peut être à l'origine d'une anémie, d'une leucopénie ou d'une thrombopénie, voire des trois en même temps c'est-à-dire entraîner une aplasie médullaire.

L'anémie est responsable d'une fatigue intense accompagnée de vertiges, dyspnée, tachycardie... et est donc liée à une atteinte à la qualité de vie du patient. De plus l'anémie constitue un facteur pronostique défavorable laissant prévoir une mauvaise efficacité/tolérance aux traitements anticancéreux. [20] On peut y pallier par de l'érythropoïétine (ou EPO, disponible sous forme d'Eporex[®], Aranesp[®] ou Néorecormon[®]) si l'anémie est sévère.[21]

La leucopénie réduit la résistance de l'organisme aux infections. Accompagnées de fièvre, peuvent survenir des infections cutanées dues à des germes opportunistes comme *Candida*

ou non opportunistes comme *Pseudomonas aeruginosa*. L'atteinte peut aussi être bronchopulmonaire : pneumonie due à *Pneumocystis carinii* ou par une infection virale (*influenza*, virus respiratoire syncytial) ou encore due à un protozoaire (toxoplasme, cryptocoque). Des infections ORL sont aussi fréquentes et sont notamment à type de mucite (buccale et pharyngée) et oesophagite en relation à une infection herpétique ou fongique. Remarquons aussi que des douleurs abdominales dans le cas d'un syndrome diarrhéique peuvent être liées à une infection digestive basse. Sont alors en cause de multiples germes, comme *Clostridium difficile* par exemple.[19]

Une antibiothérapie préventive peut être mise en place, avec surveillance de la numération des neutrophiles et du maintien de l'apyrexie.

Dans certains cas la prescription de facteurs de croissance leucocytaire est envisagée pour limiter la leucopénie. Les spécialités disponibles sont Granocyte[®], Neupogen[®] et Neulasta[®]. Les deux grandes catégories d'utilisation des FCH (facteurs de croissance hématopoïétiques) de la lignée blanche, stimulant la croissance des granuleux, sont la stimulation de la production de cellules souches hématopoïétiques et la réduction de la durée et de l'incidence des neutropénies fébriles en chimiothérapie. [22] Ainsi lutter contre la leucopénie permet de diminuer les risques de complications infectieuses associées. Il est important de noter que ces dernières peuvent augmenter les besoins métaboliques ou être à l'origine de surinfection des atteintes muqueuses : les complications sont donc aussi à prendre en compte comme un risque de dénutrition.

Les cas de thrombocytopénie sont à associer à un risque hémorragique. Le diagnostic peut se faire en remarquant des épistaxis, ecchymoses, hématuries... mais il sera confirmé par une numération de la formule sanguine. La correction de la thrombocytopénie est fondée sur la transfusion plaquettaire.

d) Autres atteintes

Des atteintes toxiques directes sont plus rares: pancréatites, hépatites, constipation...mais sont également liées à une diminution des apports nutritionnels.

Notons aussi que parmi les effets secondaires hématologiques des traitements, on retrouve le cas de coagulation intravasculaire disséminé (CIVD) et celui de la leucostase. Cette dernière est une complication des leucémies hypercellulaires au cours desquelles la microvascularisation peut être obstruée et/ou infiltrée par des cellules blastiques.[19]

❖ *Conséquences de la dénutrition sur le traitement*

Comme mis en évidence précédemment, des effets secondaires de la chimiothérapie peuvent être à l'origine d'une diminution des apports nutritionnels et donc conduire à la dénutrition. Un niveau nutritionnel suffisant est gage de tolérance. Cependant, dans la mise en œuvre de cette thérapeutique, la toxicité qu'elle entraîne impose de nouvelles conditions de mise en œuvre lorsque le patient est dénutri. La dénutrition est alors un élément important à prendre en compte car nécessitant une nouvelle mise en œuvre de la chimiothérapie. Selon les cas, il faudra diminuer les doses administrables et donc accepter une perte d'efficacité du traitement, réduire le nombre de cures ou augmenter les durées d'inter-cures, voire dans certains cas décider l'arrêt de cette thérapeutique.

2.1.2. *La radiothérapie*

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements (ou rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.[23] Les rayonnements sont produits soit par des accélérateurs de particules, soit par des sources radioactives. Il existe deux voies principales d'administration de la radiothérapie : [24]

- la voie externe : les rayons (des photons de haute énergie ou des électrons) sont émis en faisceau par l'accélérateur linéaire de particules située à proximité de la personne malade ; C'est la technique la plus courante et fait appel à des techniques standard.
- La voie interne : les sources radioactives (de l'iridium ou du césium) sont implantées directement à l'intérieur du corps du patient.

Les effets secondaires varient, ils dépendent du patient (variabilité interindividuelle) et de son état général (importance de l'état nutritionnel), du type de radiothérapie et du site irradié.

Les effets secondaires généraux se manifestent par la fatigue qui peut survenir au bout de quelques séances, ce qui nécessite d'adapter son mode de vie durant le traitement. Du fait de l'effet tératogène, il est formellement contre-indiqué de débiter une grossesse lors de la période de la radiothérapie, et il est conseillé d'attendre 18 mois après le traitement. De plus, l'œdème fait partie des effets secondaires rencontrés. [21]

La radiothérapie entraîne aussi des effets secondaires spécifiques sur la zone traitée : dysphagies, altérations du goût et de l'odorat, hyposialie, pathologies dentaires, hypothyroïdie ou des mucites et œsophagites si l'irradiation concerne les voies aérodigestives supérieures. [25] La peau irradiée présente aussi souvent un érythème cutané. En cas d'irradiation de l'abdomen des nausées, vomissements, douleurs abdominales et des diarrhées peuvent survenir. Tous ces éléments sont directement reliés à une diminution très probable des apports nutritionnels.

2.1.3. *La chirurgie*

La chirurgie peut être à visée diagnostique, curative, palliative ou réparatrice. Dans la prise en charge d'un cancer, la chirurgie curative est souvent associée à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. L'association des thérapeutiques a pour but de faire diminuer la taille de la tumeur pour en faciliter ensuite l'exérèse.

La chirurgie reconstructrice ou réparatrice a plusieurs objectifs : rétablir la fonction d'un organe ou une fonction physiologique, rétablir l'aspect physique (reconstruction mammaire, reconstruction du visage après une chirurgie de la face...), atténuer les effets secondaires d'autres traitements (après une radiothérapie par exemple). [26]

Cependant ce n'est pas un acte anodin, et la chirurgie présente aussi des effets secondaires qui sont des facteurs de dénutrition:

- Une augmentation des dépenses énergétiques : l'augmentation des dépenses énergétiques est due au « stress chirurgical » qui précède l'intervention. Ensuite les dépenses sont augmentées par la cicatrisation et complications éventuelles.
- Une réduction des apports oraux : les apports nutritionnels peuvent être diminués selon le protocole opératoire qui nécessite l'état de jeûne. Le patient angoissé ou déprimé peut également ressentir une baisse d'appétit.
- Une altération séquellaire de la digestion ou malabsorption : diminution de la disponibilité des nutriments.

2.1.4. *La succession des traitements*

La maladie cancéreuse est une maladie chronique dont le traitement associe le plus souvent différentes étapes successives de traitements chirurgicaux, de radiothérapie ou de chimiothérapie. Ainsi les effets secondaires se succèdent et s'additionnent, pouvant aboutir à une accentuation de la dénutrition. En effet la chirurgie induit des modifications qui peuvent être aggravées par des complications infectieuses et majorer la dénutrition ; La chimiothérapie est responsable d'atteintes des surfaces muqueuses (mucites) et s'accompagne de signes digestifs réduisant la prise alimentaire : nausées, vomissements, anorexie ou diarrhées ; La radiothérapie est responsable d'une atteinte directe des structures sensorielles et sécrétoires, des voies digestives et des surfaces muqueuses et, à long terme, des séquelles osseuses et dentaires peuvent réduire la prise alimentaire. La récupération n'est pas toujours possible entre les différentes étapes ou en fin de traitement (sujet âgé) c'est pourquoi il est important de veiller à limiter au maximum la dénutrition liée au traitement, et même mettre en place au plus tôt une stratégie de renutrition.

De plus la dénutrition entraîne une diminution de l'arsenal thérapeutique (chirurgie ou chimiothérapie notamment), alors que le traitement du cancer nécessite souvent cet ensemble de thérapies convergentes, dont l'association mène à la réussite. Par exemple,

une dénutrition importante peut être incompatible avec une chirurgie lourde d'exérèse tumorale. L'arsenal thérapeutique se réduit alors à la chimiothérapie ou la radiothérapie palliative.

2.2. Dénutrition due à l'hospitalisation

Plusieurs études montrent que l'état nutritionnel des patients, en particulier des patients dénutris ou à risque de dénutrition, s'aggrave au cours de l'hospitalisation. (rapport ANAES 2003) Les causes de dénutrition à l'hôpital sont multifactorielles. L'hospitalisation peut être en elle-même un facteur aggravant par le changement d'environnement, des horaires de repas et des habitudes alimentaires ; les repas proposés sont plus ou moins adaptés au patient, un jeûne peut être imposé pour des examens...

De plus l'hospitalisation s'accompagne souvent d'une réduction de la mobilité, voire de périodes d'alitement prolongées, qui généralement sont causes d'une diminution de la masse musculaire, moins ou non utilisée.

D'autre part Les complications liées à la dénutrition du patient, amènent une augmentation du temps d'hospitalisation. Ceci entraîne une diminution de la qualité de vie du patient qui bien souvent préfère rentrer chez lui.

Remarque : l'allongement de l'hospitalisation entraîne des coûts financiers importants et accaparent des ressources de personnel et de matériel.

L'atteinte nutritionnelle du patient cancéreux est donc liée d'une part au cancer en lui-même et d'autre part au traitement mis en place pour sa prise en charge. On peut résumer les facteurs intervenant dans la dénutrition du patient cancéreux dans la figure suivante ci après.

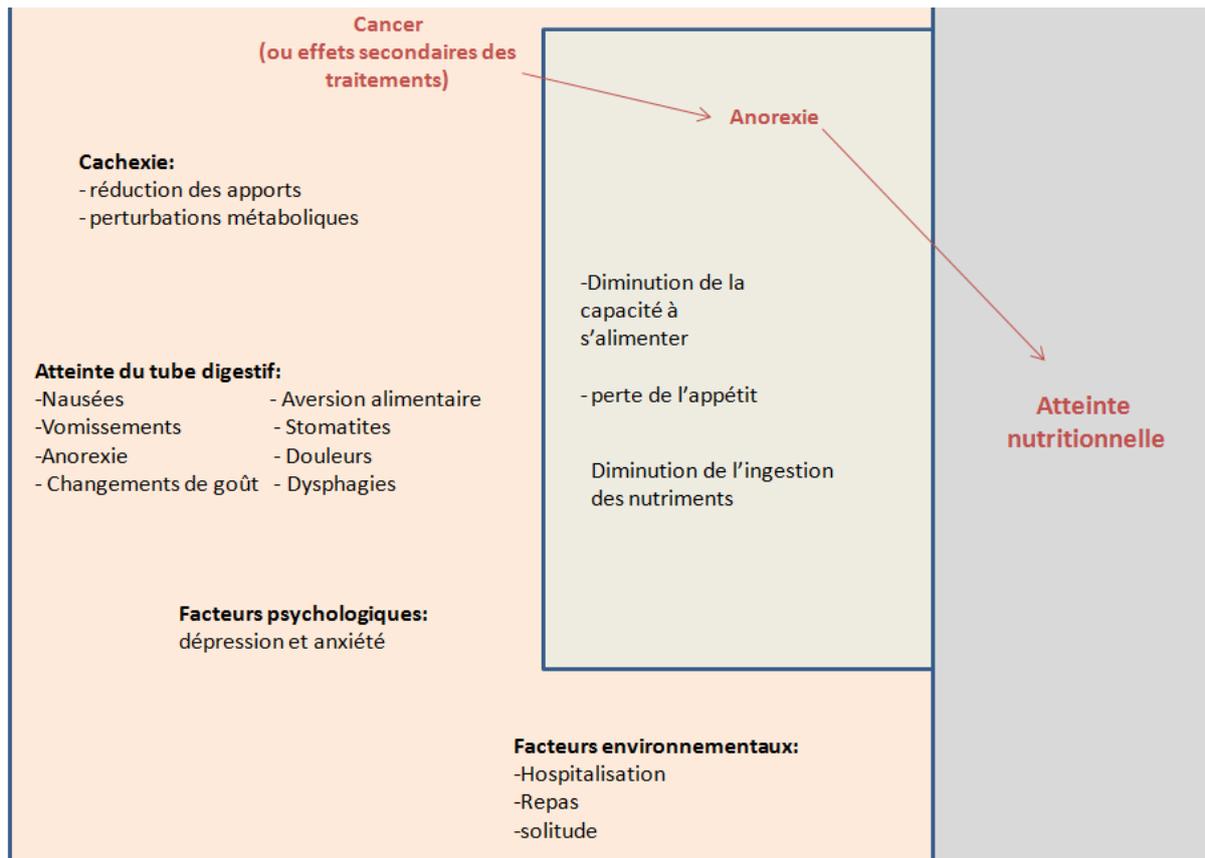


Figure 9 : Vision synthétique de l'atteinte nutritionnelle du patient cancéreux.

Or la dénutrition en cancérologie peut altérer la qualité de vie, augmenter la morbi-mortalité périopératoire lors de la chirurgie lourde, aggraver le pronostic des cancers digestifs et altérer la réponse positive au traitement.

2.3. Point sur la thérapie orale : avantages et inconvénients.

En 2007, les résultats d'une enquête des laboratoires P. Fabre rapportent que 53% des femmes présentant un cancer du sein préfèrent que la chimiothérapie soit délivrée par voie orale ; la qualité de vie serait ainsi meilleure grâce à une vie sociale et professionnelle normale. (Traitement à domicile, absence de cathéter...)

Les inconvénients rapportés par les patients sont surtout de l'ordre de la croyance : réticence à la thérapie orale basée sur la croyance que l'administration intra-veineuse est plus efficace et de l'image rassurante de la prise en charge à l'hôpital.

De plus, se pose le problème de l'observance du traitement. C'est pourquoi, avant l'éducation du patient, la sélection des patients se fait suivant l'identification de facteurs de non adhérence ainsi qu'un certain nombre de facteurs de comorbidité associés : âge, médicaments associés et des facteurs de malabsorptions : malnutrition, mucites...[27]

Il existe donc des avantages et inconvénients à la thérapie orale, cependant le choix se fera aussi suivant l'état nutritionnel.

3. Le statut nutritionnel du patient cancéreux

Le statut énergétique est sous l'influence de la maladie et de l'âge, ceci sous entend donc des réévaluations des apports pour répondre aux besoins.

3.1. Rappel sur les besoins nutritionnels

En pratique on utilise la quantité de nutriments à apporter à une population donnée afin de prévenir les carences en ce nutriment : ce sont les ANC ou Apports Nutritionnels conseillés. Les six éléments à considérer en nutrition sont l'énergie (apports caloriques), les GPL ou Glucides-Protides-Lipides (les macronutriments), les ions macroéléments (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Ph , Mg^{2+} , H^+), les ions oligo-éléments (Fe, Zn, Cu, iode), les vitamines (A,B,C,D,E,K) et l'eau.

3.1.1. L'énergie

Les besoins en énergie sont définis comme étant la quantité d'énergie nécessaire afin de compenser les dépenses et d'assurer une taille et une composition corporelle compatibles avec le maintien à long terme d'une bonne santé et d'une activité physique adaptée au contexte économique et social (OMS, 1996). Les apports sont assurés par les macronutriments de l'alimentation et sont répartis idéalement ainsi :

- 11 à 15% pour les protéines
- 50 à 55% pour les glucides
- 30 à 35% pour les lipides.

Une gramme de protéine ou de lipides fournit quatre kilocalories, un gramme de lipides en fournit neuf.

Les besoins en énergie sont apportés par les différents repas de la journée, ils varient en fonction de l'âge comme en témoigne le tableau ci-dessous. Les besoins moyens pour la femme sont de 2000kcalories et 2500 kilocalories pour l'homme. [28]

	Adultes	Enfants/ Adolescents	Personnes âgées
Petit déjeuner	20 à 25 %	25 %	20 %
Collation matin			5 %
Déjeuner	40 %	35 à 40 %	40 %
Goûter		10 %	5 %
Dîner	35 à 40 %	30 à 40 %	30 %

Tableau II : Répartition énergétique conseillée par repas. [28]

Sur 24 heures, la dépense énergétique est divisée en trois composantes : le métabolisme basal (65%), la thermogénèse et l'activité physique. Le métabolisme de base correspond à la quantité d'énergie nécessaire pour assurer les fonctions vitales ; l'activité physique dépendra de l'individu. (On en détermine quatre niveaux : faible, moyen, fort et très élevé).

Le bilan énergétique doit être équilibré pour que le poids et la composition corporelle restent stables ; la dépense énergétique de repos (DER) peut être estimée en fonction de l'âge, du sexe, du poids et de la taille. La dépense énergétique totale peut être calculée par la formule suivante :

$$\text{Dépense énergétique totale} = \text{DER} \times \text{coefficient du niveau d'activité physique}$$

Avec comme coefficients :

- 1,4 : pour le niveau faible
- 1,6 : pour le niveau moyen
- 1,8 : pour le niveau fort
- 2 (hommes) et 1 (femmes) : niveau très élevé.

Pour un bilan énergétique positif, les apports énergétiques doivent être supérieurs aux dépenses.

3.1.2. Les glucides

Il existe deux sources de glucides : les sucres simples (saccharose, fructose, glucose) et les glucides complexes contenant essentiellement de l'amidon.

D'un point de vue nutritionnel il faut tenir compte de l'index glycémique ou IG. Il permet de comparer les glucides (à quantité égale) en fonction de leur capacité hyperglycémiant par rapport à un standard de référence qui est le glucose. On distingue alors les aliments à IG bas, IG moyen et IG élevé comme le présente le tableau ci-dessous pour quelques aliments courants :

Aliments	IG bas	IG moyen	IG élevé
Sucres	Fructose, lactose	Saccharose	Miel
Fruits	Cerise, pamplemousse, pomme, poire, raisin	Kiwi, banane, ananas	Pastèque
Boissons	Jus de pomme,	Jus d'orange, fanta	
Céréales de petit-déjeuner	All-Bran kellogs®	Porridge	Chocopops®, Spécial K®, corn flakes
Pain	Pain au son, pain aux céréales	Pain blanc, complet	Baguette
Pâtes	Pâtes aux œufs, raviolis à la viande, spaghettis	Riz blanc, basmati, couscous	Riz rapide
Légumes	Pois chiches, petits pois	Pomme de terre Pontiac, nouvelles, betteraves, carottes	Pommes de terre frites, flocons, betteraves ou carottes cuisinées
Collations	Cacahuètes, chocolat	Chips, mars, pop corn	
Gâteaux	Muffins aux pommes	Gâteau de Savoie, croissant, pâtisserie	Gaufres
Légumineuses	Soja, haricots secs, blancs, lentilles		Fèves
Produits laitiers	Yaourt édulcoré, lait entier, écrémé, yaourt parfumé maigre, crème anglaise	Crème glacée	

Tableau III : Table des index glycémiques des aliments courants [29]

Le rôle principal des glucides est d'être le substrat énergétique principal des différents métabolismes de l'organisme. La consommation des glucides à IG bas est à favoriser. Plus le glucide est complexe plus le temps nécessaire à l'hydrolyse est long et donc plus le temps de passage systémique est grand. Cela entraîne moins d'augmentation de glycémie post-prandiale et une moindre réponse insulinaire.

3.1.3. Les lipides

Les lipides représentent la principale réserve énergétique de l'organisme. Ils servent également dans la composition des membranes cellulaires et sont les principaux précurseurs des stéroïdes. On distingue les lipides composés d'acides gras saturés (AGS), mono-insaturés (AGMI) et poly-insaturés (AGPI) :

a) AGS ou acides gras saturés

Les AGS sont contenus dans la viande, charcuterie, produits laitiers (beurre, crème fraîche) qui sont généralement consommés largement dans la population occidentale. Leur consommation est associée à un risque accru de cancers ; il est recommandé de ne pas dépasser 10% des AET.

b) AGMI ou Acides gras mono-insaturés

Les AGMI sont recommandés à la hauteur de 15% des AET. Ils sont contenus dans l'huile d'olive, d'arachide, de colza et dans des poissons gras.

c) AGPI ou Acides gras poly-insaturés

Les AGPI sont conseillés à la hauteur de 5 % des AET. Deux familles sont des AG essentiels, ce sont les n-6 et les n-3 (ou oméga 6 et oméga 3).

- l'acide linoléique (C 18 : n-6) se trouve dans l'huile de tournesol et de maïs. C'est le précurseur de l'acide arachidonique (C20:4 n-6) largement présent dans la viande et les œufs.
- l'acide linoléique (C18: n-3) est abondant dans l'huile de soja et de noix. C'est le précurseur des AG eicosapentaénoïques ou EPA (C20 :5 n-3) et docosahexaénoïque ou DHA (C22 :6 n-3)

Le rapport n-6/n-3 doit se rapprocher de cinq selon les recommandations.

Dans les recommandations pratiques, il faut veiller à varier les huiles pour une bonne répartition des acides gras. De plus, mieux vaut choisir des matières grasses d'origine végétale.

3.1.4. *Les protéines*

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) protéiques sont de 0,8g/kg pour l'adulte. On distingue pour les apports les protéines animales des protéines végétales. Les premières doivent représenter 50% des apports en protéines, elles sont très digestibles et riches en acides aminés essentiels ou AAE (comme la lysine ou le tryptophane que l'organisme humain ne peut synthétiser). Les protéines végétales (céréales et légumineuses) sont également riches en AAE mais plus pauvres en lipides.

La valeur nutritive des protéines dépend de deux facteurs : l'aptitude à couvrir les besoins liés à la synthèse protéique et l'absorption, c'est-à-dire la biodisponibilité. Il faut varier l'alimentation pour trouver les acides aminés essentiels (AAE) que l'organisme ne peut pas synthétiser : lysine, tryptophane, phénylalanine, méthionine, thréonine, leucine, isoleucine et la valine. De part la teneur et la variabilité en AAE, les protéines animales sont plus intéressantes sur ce plan nutritionnel par rapport aux protéines végétales.

Les rôles des protéines sont multiples : métabolisme (enzymes), structurel (muscles), défenses immunitaires (immunoglobulines)...On peut considérer que 20 à 30% du métabolisme de base sont liés au renouvellement protéique (synthèse et protéolyse). Ainsi les situations à renouvellement protéique élevé s'accompagnent d'une dépense énergétique augmentée.

3.1.5. *Les vitamines et les oligo-éléments*

a) Les oligo-éléments

les éléments traces regroupent des éléments au rôle essentiel (les oligo-éléments), des éléments toxiques (As,Cd, Hg...) et des éléments au rôle inconnu.

Les oligo-éléments sont absorbés au niveau du tube digestif par simple diffusion et dans certains cas par voie respiratoire. Ce sont des métaux présents dans l'organisme sous des quantités ne dépassant pas 1mg/kg mais ils sont indispensables aux besoins métaboliques cellulaires. Pour ces fonctions, ils sont impliqués dans différentes structures : [30]

- Les métalloenzymes : L'élément est intégré par des liaisons fortes dans la structure moléculaire de l'enzyme. Elles interviennent essentiellement dans des

réactions dites de phase 1 (hydrolyse de liaisons peptidiques, oxydoréduction... voire ont un rôle dans la synthèse et la stabilisation des protéines).

- Les activateurs enzymatiques : l'oligo-élément est très facilement dissociable de la structure enzymatique, il se comporte comme un co-facteur de réaction.
- Les complexes intermédiaires : l'oligo-élément fait partie intégrante d'une structure lui conférant son activité.

Au niveau physiologique, les rôles des oligo-éléments sont variés. Les principaux liens connus qui existent entre eux et les processus physiologiques chez l'homme sont les suivants :

Fonctions	Oligo-éléments impliqués
Croissance	Mn, F, Cu, Zn, Se
Développement sexuel et reproduction	Mn, Zn
Dentition	F, Mo
Gustation	Cu, Zn, Ni
Erythroïèse	Fe, Co, Cu, Mo, Zn
Coagulation	Mn
Métabolisme glucidique	Cr, Mn, Zn
Métabolisme lipidique	Cr, Mn, Cu
Métabolisme cérébral	Cu, Zn, Mn
Hormones thyroïdiennes	I, Cu, Mn
Insuline	Cr
Hormones diverses	Cu, Zn, Mn, Ni
Vitamine B12	Co
Vitamine A	Zn
Vitamine E	Ce, Mo

Tableau IV : Les oligo-éléments et les fonctions physiologiques où ils sont impliqués.

Les oligo-éléments sont essentiels pour la structure de l'organisme (squelette, dents...). Les principales fonctions sont le maintien du rythme cardiaque, de la contractilité musculaire, de la conductivité neuronale et de l'équilibre acido-basique. De plus ils interviennent dans la régulation du métabolisme cellulaire, enzymatique et hormonal.

Une alimentation équilibrée n'entraîne pas de carences d'apports, cependant il a été reconnu de véritables déficits altérant alors toutes les fonctions de l'organisme qui dépendent des oligo-éléments déficitaires. Prenons l'exemple du fer : la carence en fer est la première cause nutritionnelle d'anémie. Sa principale fonction dans l'organisme est d'être un constituant de l'hémoglobine et d'enzymes participant au métabolisme de l'énergie. Une anémie entraîne une faiblesse de l'organisme.

b) Les vitamines

Généralement, on sépare les vitamines en deux groupes : les vitamines hydrosolubles et les vitamines liposolubles.

Parmi les vitamines hydrosolubles on retrouve la vitamine B1 ou thiamine, la B2 ou riboflavine, la B3 ou niacine ou PP, la B6 ou pyridoxine, la B9 ou acide folique, la B12 ou cobalamine et la vitamine C ou acide ascorbique. Elles interviennent dans les métabolismes glucidiques, protéiques et lipidiques, dans la synthèse des acides nucléiques ou encore du collagène.

Les vitamines liposolubles sont les vitamines A, D, E, et K. Elles sont indispensables pour la croissance, la vision, l'absorption du calcium, le rôle antioxydant ou encore anti hémorragique.

Les carences en vitamines peuvent provoquer diverses affections : lésions de la peau si la carence est en B2, anémie et troubles neurologiques pour la B6 et la B12, pellagre pour la B3, douleurs osseuses et fractures spontanées pour la D ou encore déficit en facteurs de coagulation si carence en vitamine K.

Une alimentation variée et équilibrée permet de couvrir la plupart des besoins en vitamines. Toutefois, certaines situations physiologiques ou pathologiques rendent difficile la couverture des apports conseillés. Au contraire, le conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) propose des limites de sécurité en vitamines et minéraux à ne pas dépasser pour prévenir des effets indésirables dus à une surconsommation, notamment par des compléments nutritionnels.

Vitamines	Limites de sécurité en plus de l'apport alimentaire	Correspondance en ANC
Vitamine A (rétinol)	1 000 µg ou 3300 UI	X 1
Vitamine D	25 µg ou 1 000 UI	X 25
Vitamine E	40 mg ou 60 UI	X 4
Vitamine B ₆	5 mg	X 2
Vitamine PP (niacine)	33 mg	X 2
Acide folique	600 µg	X 2
Vitamine C	1 000 mg	X 12
Minéraux	Limites de sécurité y compris l'apport alimentaire	Correspondance en ANC
Sélénium	150 µg	X 2
Zinc	15 mg	X 1
Fluor	0,04 mg/kg de poids corporel	X 2

Tableau V: Limites de sécurité par jour (CSHP 1995)

(ANC : Apports nutritionnels conseillés)

3.2.L'état nutritionnel du cancéreux risque d'être fortement altéré

a) Mise en évidence de l'importance de l'alimentation

Une enquête de l'INCa en 2006 a pu mettre en évidence 5 types de patients dans une étude sur l'alimentation sous chimiothérapie : (1843 patients pris en compte selon 13 variables)

Le groupe des « indemnes » et des « presque indemnes » n'ont pas ou peu de modification de leur alimentation, leur poids est stable. Les « stimulés » représentent 10% des cas ; chez eux l'appétit augmente et entraîne une prise de poids. Cependant on met en évidence un amaigrissement chez 38% des patients chez qui manger devient une difficulté (23%) voire une épreuve (15%).

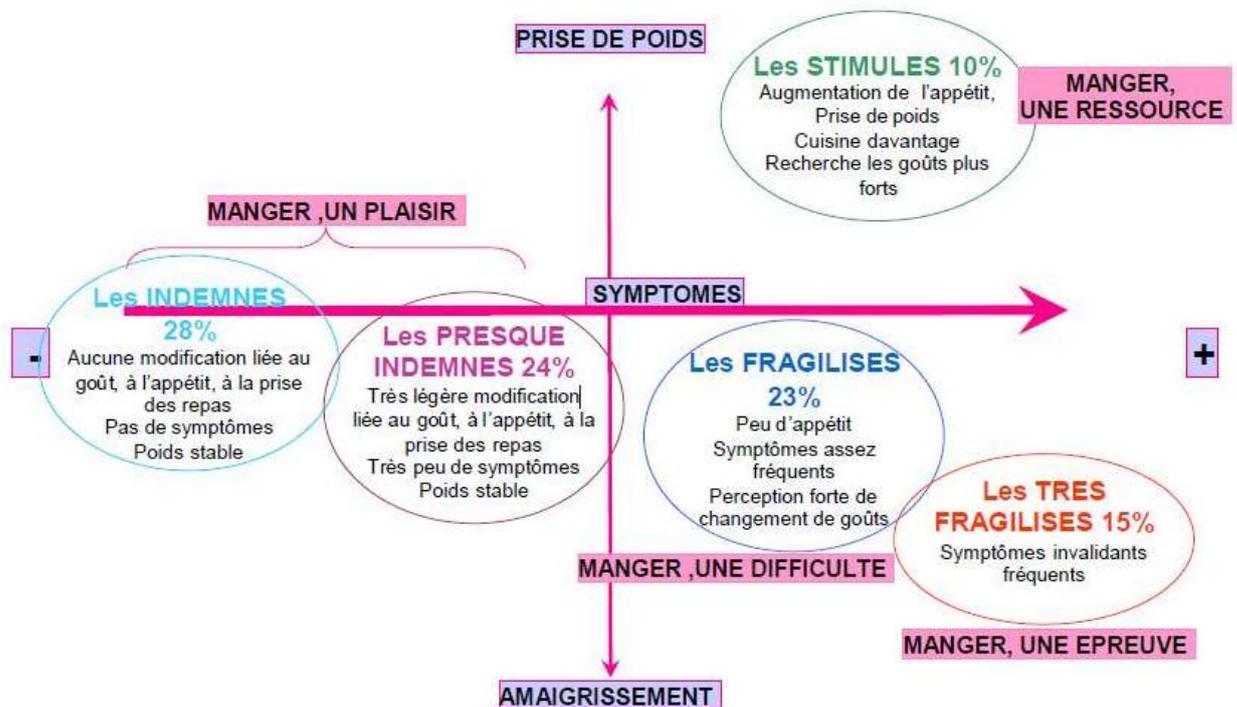


Figure 10 : Les 5 types de patients en fonction de leur alimentation sous chimiothérapie. (INCa)

On met ainsi en évidence que le traitement par chimiothérapie est un facteur de risque de dénutrition, et en conséquence que plus manger est une épreuve, plus les symptômes seront importants.

b) Le malade cancéreux est un sujet à grand risque de dénutrition

De nombreux facteurs tels que le cancer en lui-même avec le déficit protéino-énergétique, l'augmentation des dépenses énergétiques de repos, le syndrome inflammatoire, un syndrome dépressif, des facteurs environnementaux ou des effets secondaires de traitement, contribuent à entraîner l'anorexie. Cette dernière a une place particulière dans la physiopathologie de l'atteinte nutritionnelle au cours des affections néoplasiques, tant sa fréquence est grande (85% de patients à un moment de leur évolution) et son impact important. Le défaut de nutriments spécifiques ou d'énergie nécessaires au métabolisme et aux fonctions cellulaires spécifiques entraîne une réduction des capacités fonctionnelles (fatigue, fatigabilité et donc diminution de l'activité physique avec diminution de la qualité de vie), immunitaires (risque d'infection accru) de cicatrisation et de réparation cellulaire et une majoration du risque thérapeutique : toxicité des chimiothérapies, complications postopératoires...

D'après le dernier rapport des bonnes pratiques diététiques en cancérologie [31], la population à risque de dénutrition concernent différents types de sujets. Les principaux concernés sont :

- Les patients atteints de tumeur de l'appareil digestif, langue, pharynx, œsophage, estomac, intestin, foie, traités par chirurgie et/ou radiothérapie,
- Les patients traités par chimiothérapie (en particulier, chimiothérapie intensive) et souffrant de nausées, vomissements, douleurs abdominales, mucites, infections, anorexie prolongée...
- Les patients dont les champs d'irradiation incluent en partie le tube digestif,
- Les patients dont l'état général est altéré et les sujets âgés.
- Les patients inclus dans les essais thérapeutiques ou les études randomisées car la dénutrition peut influencer les résultats en termes de morbidité et mortalité.

Le patient cancéreux a un statut nutritionnel fragile ; ses apports sont réduits du fait des perturbations impliquées par le cancer lui-même mais aussi par la succession des traitements. De plus, il ne faut pas sous estimer l'existence potentielle d'une composante psychologique qui renforce le risque de dénutrition. Le statut nutritionnel du malade cancéreux est donc à surveiller étroitement et ce le plus tôt possible. Pour se faire, il faut pouvoir évaluer la dénutrition et réaliser une prise en charge adaptée à chaque patient. Nous étudierons ces notions dans la deuxième partie.

PARTIE 2. Evaluation de la dénutrition et prise en charge du patient cancéreux

Le meilleur moyen de traiter la cachexie cancéreuse est de traiter le cancer, mais l'existence du risque de dénutrition ne peut plus être ignorée, et sa prise en charge doit faire partie de la stratégie du traitement du cancer ; [51] il faut mettre en place pour chaque patient une prise en charge individualisée et adaptée, ce qui nécessite tout d'abord de savoir évaluer son état nutritionnel.

D'après les recommandations de l'ANAES (2003), la dénutrition protéino-énergétique « résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères. Il s'agit d'une perte tissulaire involontaire. »

Nous verrons dans cette partie comment mettre en évidence l'état de dénutrition, grâce à des marqueurs biochimiques ou encore par la mise en place de scores, et dans un second temps comment établir une stratégie de prise en charge adaptée. Il ne faut pas oublier que le but de la prise en charge nutritionnelle est de diminuer au maximum les conséquences délétères de la dénutrition.

1. Evaluation de la dénutrition

L'évaluation de l'état nutritionnel a été longtemps négligée, c'est pourquoi il n'existe pas d'outil internationalement reconnu. Cependant, en suivant les bonnes pratiques diététiques, il est possible de réaliser différents dosages de marqueurs biochimiques et de calculer des scores pour orienter le pronostic.

L'exploration de l'état nutritionnel d'un individu se fait selon plusieurs aspects : l'aspect clinique, l'aspect physiologique, les mesures anthropométriques et biologiques. L'examen clinique permet d'identifier l'état de dénutrition ou de le suspecter par l'existence de facteurs de risque. Les autres aspects de l'exploration permettront dans un second temps d'en définir la gravité et de suivre les effets d'une prise en charge.

1.1. Evaluation clinique

1.1.1. L'interrogatoire

L'interrogatoire permet de recueillir des données sur les antécédents médicaux pouvant entraîner des troubles nutritionnels. De plus, l'identification d'un état dépressif sera prise en compte comme un facteur de risque de dénutrition car associé à une perte d'appétit.

Les antécédents chirurgicaux, notamment au niveau du tube digestif, peuvent avoir un rôle sur l'état nutritionnel. L'interrogatoire permet de noter des modifications du régime alimentaire suite à certaines interventions, ayant pu mettre en place un déséquilibre nutritionnel du fait de malabsorption ou d'une modification du temps de transit.

De nombreux médicaments peuvent être mis en cause dans des modifications de l'alimentation : prenons comme exemple une antibiothérapie long cours qui entrainera une modification de la flore digestive, et donc des modifications d'absorption des nutriments. D'autres effets indésirables comme l'anorexie, des diarrhées, un déficit en folates seront mis en évidence sous un traitement par des antimétabolites. L'interrogatoire dressera alors une liste exhaustive de l'historique médicamenteux et du traitement actuel pour mettre en évidence cet éventuel facteur de risque de dénutrition.

1.1.2. Poids et taille

La pesée des malades permet de comparer leur « poids de forme » ou poids habituel à celui obtenu pendant l'examen clinique. Lorsque l'interrogatoire ne permet pas de connaître le poids de forme, on peut utiliser la formule de Lorentz pour trouver le poids idéal.[32] Ce dernier est calculé en fonction de la taille, de l'âge et du sexe :

- Hommes : $Poids\ idéal\ théorique = Taille\ (cm) - 100 - [(Taille\ (cm) - 150) / 4]$
- Femmes : $Poids\ idéal\ théorique = Taille\ (cm) - 100 - [(Taille\ (cm) - 150) / 2,5]$

Une perte de poids de 5% du poids habituel est considérée comme peu importante ; une perte de 5 à 10% est considérée comme potentiellement significative et une perte de plus de 10% est franchement significative.

La cinétique de cette perte est également importante à prendre en compte : une perte pondérale involontaire supérieure à 10% au cours des six derniers mois (ou supérieure à 5% en un mois) constitue un indicateur clinique de dénutrition selon les recommandations de la haute autorité de santé.[33]

Le rapport poids/taille² donne l'indice de masse corporelle (IMC ou BMI selon la terminologie anglo-saxonne pour *Body Mass Index*) ; Le poids est exprimé en kilogrammes et la taille en centimètres. Une classification des dénutritions cliniques en fonction de l'IMC a été proposée par Mc Laren (voir le tableau ci-dessous).

Grades	IMC
I	17,0 à 18,4
II	16,0 à 16,9
III	< 16

Tableau VI: Indice de masse corporelle (IMC) et dénutrition protéino-énergétique (d'après McLaren, 1991)

D'après l'OMS, les limites d'une IMC normal se situent entre 18,5 et 24,9 ; les recommandations de l'HAS indiquent qu'un IMC $\leq 18,5$ et ≤ 20 respectivement chez des patients de moins de 70ans et de plus de 70 ans, sont des critères évoquant l'état de dénutrition.

1.1.3. Inspection physique

L'examen physique peut orienter l'évaluation de l'état nutritionnel : l'inspection s'applique à l'examen de la peau, des muqueuses, des yeux, des phanères, de l'abdomen et à la fonction cardiovasculaire. En effet la sécheresse de la peau et des crevasses, par exemple, évoquent une carence en vitamine A ou acides aminés essentiels ; des ecchymoses sont associées à un déficit en vitamine K. De même, la pâleur des conjonctives et/ou une tachycardie peuvent traduire une anémie.

1.1.4. Mesures anthropométriques

Des mesures anthropométriques simples comme la mesure du pli cutané tricipital (PCT), reflet de la masse grasse, peuvent aussi être réalisées lors de la consultation. Les valeurs normales sont de 10 à 15mm chez l'homme et de 20 à 30mm chez la femme.

1.2. Evaluation biologique

Certains marqueurs biologiques sont utilisés pour dépister la dénutrition : l'albumine est utile en cas de dénutrition progressive ou chronique, mais peut être un défaut en cas de pathologie catabolisante aiguë. C'est pourquoi d'autres marqueurs, comme la transthyrétrine ou la C Reactive Protein (CRP), sont également utilisés car plus sensibles à des variations rapides du catabolisme, à l'état inflammatoire et à l'action de la renutrition.[34]

1.2.1. Albumine

L'albumine est une protéine exclusivement synthétisée par le foie ; elle représente 60% des protéines circulantes. Ces dernières sont le reflet des réserves globales ; une baisse de leurs concentrations sériques est provoquée par une baisse de la synthèse hépatique, elle-même secondaire à la diminution d'apports en acides aminés. (Voir la figure ci-après)

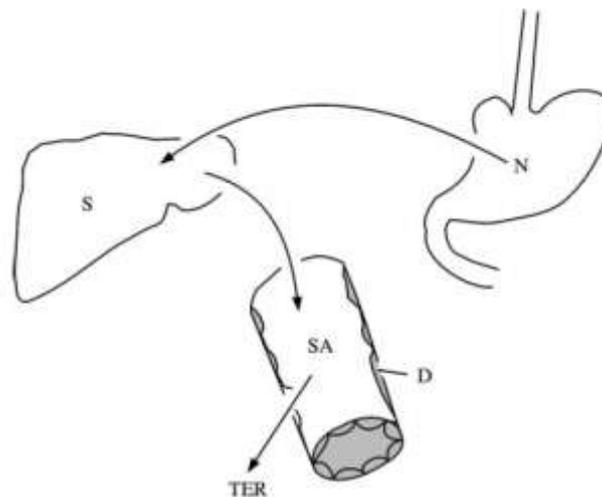


Figure 11: Cause d'hypoalbuminémie [35]

(N : Nutrition ; S : Synthèse ; SA : serum albumine ; TER : extravasation (*transcapillary escape rate*) ; D : dégradation)

L'albumine est le marqueur nutritionnel le plus anciennement utilisé : son dosage participe au diagnostic et pronostic des situations de dénutrition chronique du fait de son temps de renouvellement assez lent (20jours).[36]

Les normales sont comprises entre 38 et 48g/L ; des résultats inférieurs à 30g/L reflètent une dénutrition sévère et prolongée. [33] Les seuils de 20g/L et 25g/L respectivement pour les patients de moins et de plus de 70ans, permettent d'évoquer le diagnostic de dénutrition sévère.

Pour des résultats objectifs et une interprétation correcte, il faut s'assurer qu'il n'y a pas de syndrome inflammatoire, de modifications hémodynamiques (risque d'hémodilution ou hémococoncentration), de syndrome néphrotique, d'une insuffisance hépatocellulaire ou encore qu'il n'y a pas eu d'administration d'albumine.

1.2.2. *Transthyrétine et CRP*

La transthyrétine ou pré-albumine a deux fonctions essentielles : le transport de la vitamine A (forme rétinol) et le transport des hormones thyroïdiennes T3 et T4. Le foie est le principal lieu de sa synthèse. Sa demi-vie courte de deux jours la rend très sensible aux états de dénutrition [37] (Valeurs normales 310 plus ou moins 35 mg/L) ; c'est un marqueur nutritionnel pour le diagnostic et le suivi des états nutritionnels aigus. Ainsi le dosage-test de ce marqueur permet d'identifier précocement les patients malnutris et qui nécessitent un apport complémentaire. [38] L'HAS préconise d'évoquer le diagnostic de dénutrition quand la transthyrétinémie est inférieure à 110mg/L.

La protéine vectrice du rétinol ou RBP (*retinol-binding protein*) est liée à la transthyrétine ; ce complexe ne se forme qu'en présence de vitamine A. Lorsqu'elle n'est pas complexée, la RBP est filtrée par les cellules tubulaires où elle subit un catabolisme ; ceci explique l'augmentation de sa concentration plasmatique lors des insuffisances rénales avancées et sa diminution lors d'une carence en vitamine A. [39]

La protéine C réactive ou CRP n'est pas vraiment un marqueur de l'état nutritionnel, elle est utilisée pour témoigner précocement d'un état inflammatoire. L'IL-6, l'IL-1 et le TNF- α induisent sa synthèse dans les hépatocytes. L'inflammation est liée aux situations

hypercataboliques et d'anorexie, avec en conséquence une dénutrition d'installation rapide. La CRP est donc une aide simple au diagnostic d'un état de dénutrition.

1.2.3. 3-méthylhistidine

Elle provient du catabolisme des protéines d'actine et de myosine, protéines myofibrillaires, et est éliminée dans les urines avec une faible réabsorption tubulaire. Le reflet de la masse musculaire se fait par rapport à la créatininurie des 24 heures comme présenté ci-dessous : [36]

Ce rapport ne dépend ni de l'âge ni du sexe ; il diminue dans les dénitritions chroniques et augmente en cas d'hypercatabolisme protéique. Cependant ce dosage a un coût élevé et nécessite, outre le matériel de laboratoire (chromatographie liquide ou en phase gazeuse), de mettre en place un régime alimentaire les 4 jours le précédent ; il n'est donc pas toujours possible à mettre en place.

1.2.4. Bilan azoté

Le bilan azoté reflète l'équilibre entre les apports et les pertes d'azote : un résultat négatif traduit une perte azotée due à une diminution des apports, à une augmentation des pertes voire aux deux. Cette technique doit être répétée à intervalles réguliers pour évaluer le sens du déséquilibre. [36]

1.2.5. Autres critères biologiques

a) Transferrine

La transferrine peut être utilisée pour mettre en évidence un état de dénutrition [36]; couplée au dosage d'autres protéines, celui de la transferrine permet d'explorer des anomalies du métabolisme protéique : insuffisance hépatocellulaire, syndrome inflammatoire, malnutrition ou encore mettre en évidence une fuite protéique excessive. [40] Cependant ce marqueur n'est interprétable qu'en l'absence de carence martiale. En

effet, la transferrine, protéine de transport du fer, est synthétisée de façon plus active par le foie pour optimiser ses capacités de transport dans le cas d'une anémie. Elle n'est alors plus indiquée comme marqueur nutritionnel.

b) Créatinine

La créatininurie est un marqueur permettant d'évaluer la masse musculaire squelettique ; la créatinine provenant de la transformation de la créatine du tissu musculaire.

Un index créatinine des 24h par rapport au poids de forme, et en fonction du sexe, a été proposé : 23mg/kg chez l'homme et 18mg/kg chez la femme. [41] La fonte musculaire est qualifiée de modérée pour les valeurs comprises entre 90% et 40% de la normale et de critique pour des valeurs inférieures à 40%.

Différentes précautions sont nécessaires pour que le dosage de la créatininurie soit fiable : il faut un recueil précis des urines de 24 heures (faire sur 3 jours consécutifs pour plus de précision) et l'apport protéique doit être stable. Les résultats ne seront pas exploitables en cas d'insuffisance rénale et en présence d'une protéolyse importante.

c) Urée

Une augmentation importante de l'urémie ou une urémie élevée associée à une augmentation modérée de la créatinine, signent un état d'hypercatabolisme protéique.

1.3.Association de marqueurs biochimiques

Pour tenter de remédier au manque de spécificité et/ou à l'insuffisance de sensibilité de chaque marqueur isolé, un index associant plusieurs protéines a été proposé. [42] L'index PINI pour index pronostique nutritionnel et inflammatoire est un calcul basé sur la mesure de protéines de l'inflammation (CRP et orosomucoïde) et de protéines de la nutrition (albuminémie et transthyrétine) :

$$PINI = \frac{\text{CRP} + \text{orosomucoïde}}{\text{albumine} + \text{transthyrétine}}$$

Avec l'orosomucoïde, la CRP et la transthyrétine en mg/L ; l'albumine en g/L.

Le résultat permet de classer le patient dans l'une des cinq catégories ci-après:

- PINI < 1 : patient non infecté, non dénutri
- PINI = 1 à 10 : patient à faible risque
- PINI = 11 à 20 : risque modéré
- PINI = 21 à 30 : haut risque de complication
- PINI > 30 : risque vital

1.4. Scores de risques

La valeur prédictive des paramètres biologiques pris individuellement est insuffisante, il est recommandé d'utiliser des scores de risques combinant plusieurs données, [48] comme le PINI présenté dans le paragraphe précédent. L'indice de Buzby, l'indice de Mullen et le score d'aide décisionnelle à l'assistance nutritive offrent une prédiction de l'évolution clinique plus qu'une évaluation ponctuelle de l'état nutritionnel.

1.4.1. Evaluation globale subjective (méthode de Detsky)

Cette évaluation fondée sur un examen clinique complet est surtout destinée aux patients hospitalisés. Elle permet à l'évaluateur de classer le patient de façon subjective dans une des trois catégories : A : bien nourri ; B : modérément dénutri ; C : sévèrement dénutri ; évaluant ainsi le risque de développer des complications liées à la dénutrition. [43]

Cinq items rassemblent des informations simples : sur la modification du poids (six derniers mois et deux dernières semaines), les modifications des apports diététiques, les symptômes gastro-intestinaux, la capacité fonctionnelle et la maladie (présence d'œdème et ascite, perte musculaire et graisseuse).

1.4.2. *Index de Buzby ou Nutritional Risk Index (NRI)*

Le NRI a été mis au point par Buzby dans le cadre d'une étude pilote visant à déterminer les marqueurs de dénutrition liés à une augmentation de la morbidité postopératoire, en vue d'une étude sur la nutrition parentérale péri-opératoire. [44]

Cet index intègre deux paramètres lourds pour le dépistage de la dénutrition : les variations de poids corporel et l'albuminémie : [34]

Les valeurs interprétatives sont les suivantes :

- NRI > 100 : absence de dénutrition
- 97,50 NRI 100 : risque de dénutrition
- 83,50 NRI 97,50 : dénutrition modérée
- NRI < 83,5 : dénutrition sévère

Pour une lecture rapide du résultat, on peut utiliser des grilles de calculs qui croisent la valeur de l'albumine avec la variation de poids. (Voir en annexe 3)

Ainsi, les patients ayant une perte de poids masquée par des œdèmes mais associée à une hypoalbuminémie sont classés dans la catégorie dénutris.

1.4.3. *Mini Nutritional Assessment (MNA)*

Le MNA est un outil diagnostique précoce de la dénutrition, validé pour les personnes de plus de 65 ans, simple, fiable, non couteux et facile à utiliser. (voir en annexe 4)

Il est constitué de 18 items et de deux parties ; le score maximum est de 30 points. Les six premiers items (mini-MNA) permettent de calculer le score de dépistage ; si ce dernier met en évidence une possibilité de malnutrition (score > 12), il faut continuer l'évaluation en répondant à la deuxième partie. Le score total apprécie alors l'état nutritionnel : de 17 à 23,5 il y a un risque de malnutrition, s'il y a moins de 17 points l'état nutritionnel est côté « mauvais ». [31] [32]

1.4.4. *Indice de Mullen : Pronostic nutritional index (PNI)*

D'après les bonnes pratiques diététiques en cancérologie [31], l'indice de Mullen est d'utilisation plus complexe en pratique quotidienne. Il semble un indicateur pronostique plus fiable et a été récemment recommandé comme le seul indice capable de prédire l'évolution de manière prospective.

Cet indice comporte quatre variables : l'albuminémie (ALB), le pli Cutané Tricipital (PCT), la transferrine (TFN) et l'hypersensibilité retardée (HR) à trois antigènes (0 en l'absence de réaction, 1 si l'induration est < 5 mm pour un test, 2 si l'induration est > 5 mm pour un test). [36]

Il est obtenu par la formule suivante :

$$PNI\% = 158 - 16,6 \text{ ALB (g/dL)} - 0,78 \text{ PCT (mm)} - 0,2 \text{ TFN (mg/dL)} - 5,8 \text{ HR}$$

L'exploitation du résultat se fait comme suit :

- PNI < 30% : risque faible
- 30% < PNI < 60% : risque intermédiaire
- PNI > 60% : risque élevé

1.4.5. *Le SADAN ou Score d'aide décisionnelle à l'assistance Nutritive*

Parmi différents paramètres nutritionnels, ce sont ici ceux qui sont prédictifs d'une nécessité d'assistance nutritionnelle qui sont utilisés : l'ingesta (exprimé en kcal/kg de poids idéal par jour), le poids (en pourcentage du poids idéal), le périmètre musculaire brachial (en pourcentage de la valeur théorique) : [31]

$$SADAN = 826 - (5,2 \times \text{ingesta}) - (3,3 \times \% \text{ poids}) - (2,8 \times \% \text{ PM}) - (4,5 \times \text{albumine en g/l})$$

Une valeur supérieure à 50 signerait la nécessité de mise sous assistance nutritionnelle dans le cas d'une pathologie digestive chronique.

1.5. Récapitulatif de l'évaluation

Les principales recommandations de l'évaluation nutritionnelle sont : [31]

Tout d'abord, les recommandations concernent les données suivantes : la taille, le poids habituel par rapport au poids de forme (trois mois auparavant), le pourcentage de perte et la vitesse d'amaigrissement. Des troubles digestifs et des œdèmes sont également recherchés.

Si la variation de poids est rapide, l'indice de Detsky permet de classer le patient. Si la variation de poids met en évidence un état de dénutrition une surveillance s'impose ; il faudra en déterminer sa fréquence. La surveillance de critères biologiques peut être mise en place, sur prescription médicale.

Ensuite des études multidimensionnelles peuvent être réalisées comme le MNA. Le suivi de l'état de nutritionnel est mis en place par le PINI, l'index de Buzby, l'indice de Mullen et le score d'aide à l'assistance nutritive.

La surveillance de l'efficacité de la prise en charge se fait à l'aide de la mesure régulière du poids et de la recherche d'œdèmes et/ou ascite.

Le rôle des marqueurs biochimiques, des informations cliniques et anthropométriques, du calcul des indices dans le dépistage de la dénutrition est déterminant. Ils peuvent être associés ou non mais sont toujours dépendants de différents paramètres : ils dépendent de l'objectif à atteindre (dépistage, décision d'une thérapeutique nutritionnelle), du contexte (cabinet médical, environnement hospitalier) et de l'expérience de l'évaluateur. Dans tous les cas, une surveillance régulière du patient s'impose, notamment s'il est dénutri ou à risque de dénutrition.

2. Le suivi nutritionnel du patient cancéreux

2.1. Rôle et principes du suivi nutritionnel

L'étude Nutricancer [45] a confirmé la forte prévalence de la dénutrition chez les malades porteurs d'affections néoplasiques : Le but de cette étude a été d'évaluer quelle perception les malades avaient sur leur état nutritionnel, leur appétit et la prise en charge nutritionnelle qui leur était proposée. Comparativement à la perte de poids et aux difficultés alimentaires, la prise en charge nutritionnelle semble encore insuffisante. L'anorexie et la perte de goût sont les causes principales de la réduction des apports alimentaires ; seulement 41% des personnes interrogées disaient avoir reçu un conseil nutritionnel.

Développés par Shils en 1979 [46] le rôle et les principes de l'intervention nutritionnelle chez les patients atteints de cancer sont toujours d'actualité :

- La dénutrition induite par le cancer et son traitement est néfaste pour le patient et complique les traitements suivants.
- La dénutrition n'est pas une réaction obligatoire de l'hôte face au cancer.
- Un programme thérapeutique rationnel nécessite une analyse des facteurs induisant une déplétion chez le patient.
- Chaque patient doit bénéficier d'une évaluation de son statut nutritionnel précoce et régulière.
- Lorsqu'une thérapie nutritionnelle est indiquée elle doit débuter tôt.
- L'application et l'efficacité des programmes thérapeutiques doivent faire partie de l'audit médical et de la prise en charge médicale globale pour les patients hospitalisés ou ambulatoires.
- Les objectifs de la thérapie nutritionnelle sont de soutenir, compléter et remplacer l'alimentation du patient.
- Le statut nutritionnel, la croissance tumorale et le traitement antitumoral sont intimement liés.
- La thérapie nutritionnelle présente potentiellement des difficultés et des bénéfices.

- Une prise en charge nutritionnelle optimale nécessite une approche par une équipe multidisciplinaire composée de médecins, infirmières, diététiciens et pharmaciens qui travaillent avec des moyens matériels de laboratoire adaptés et un soutien administratif et financier.

Le cancer est considéré comme une situation d'agression [47]: toute agression (intervention chirurgicale, traumatisme, infection) est caractérisée par un hypermétabolisme associé à une réaction catabolique intense entraînant une dénutrition avec perte de la masse musculaire d'autant plus active que l'agression est sévère et prolongée.

La spécificité des patients cancéreux est la rapidité avec laquelle apparaissent les troubles nutritionnels : dénutrition ou troubles du transit. Ces troubles sont liés à la pathologie et/ou secondaires aux traitements anticancéreux. De ce fait, les patients doivent bénéficier précocement, avant même la mise en route du traitement dans certains cas, d'une évaluation nutritionnelle pour dépister ceux qui présentent un risque de dénutrition et proposer une prise en charge diététique adaptée. [48]

La démarche de soin diététique est un processus par étapes qui a pour but de garantir des apports nutritionnels conformes aux besoins des personnes et aux exigences thérapeutiques, tout en tenant compte des préférences, des habitudes culturelles et religieuses et des capacités individuelles, en préservant le plaisir de s'alimenter. (Voir la figure ci –après). [49]

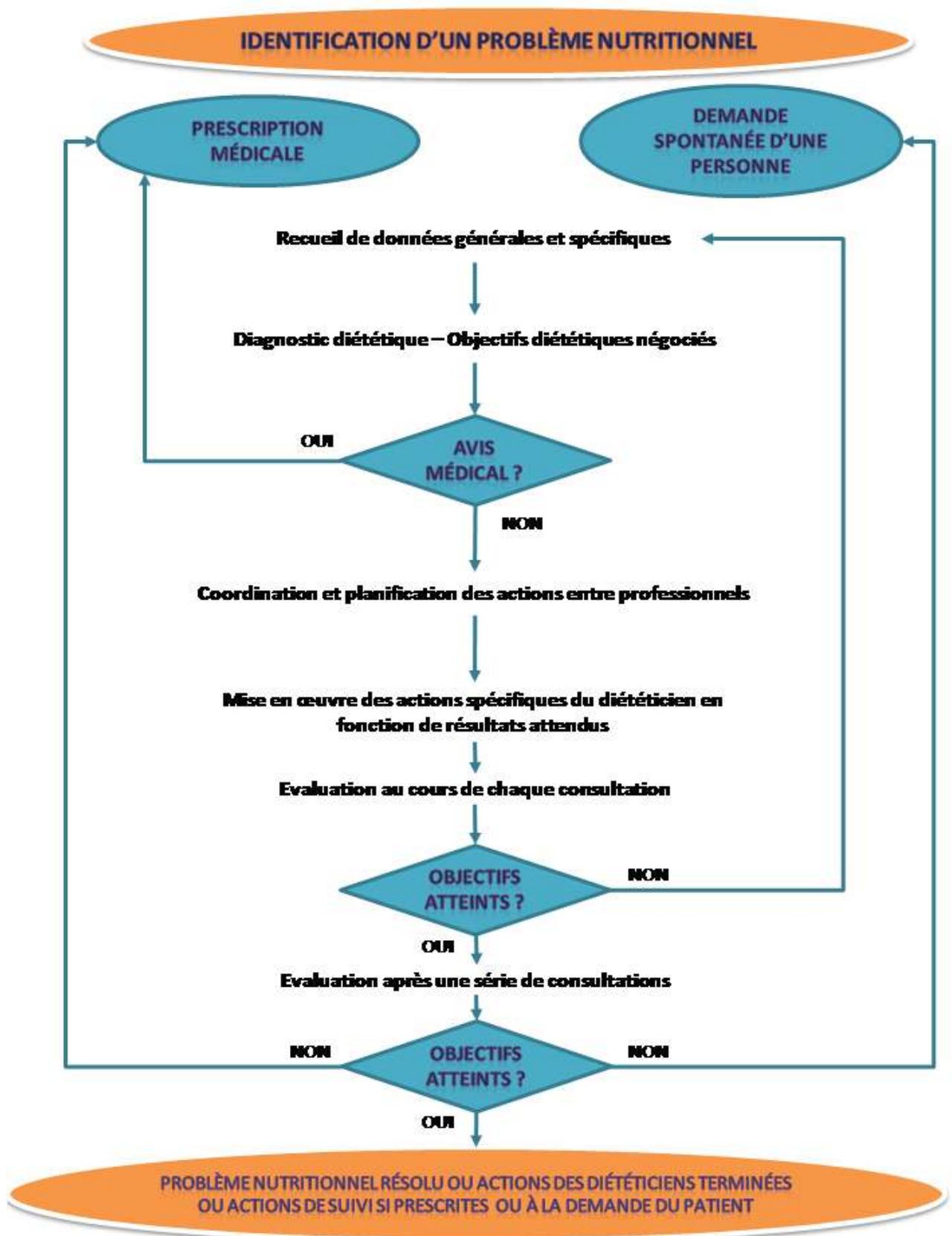


Figure 12: La démarche de soin diététique [49]

2.2. Les consultations de diététique

Selon le texte de loi déposé le 14 novembre 2005 à l'Assemblée nationale, est considéré comme exerçant la profession de diététicien « toute personne qui habituellement dispense des conseils nutritionnels et, sur prescription médicale, participe à l'éducation et à la rééducation nutritionnelle des patients atteints de troubles du métabolisme ou de l'alimentation, par l'établissement d'un bilan diététique personnalisé et une éducation diététique adaptée. Elle contribue à la définition, à l'évaluation et au contrôle de la qualité de l'alimentation servie en collectivité, ainsi qu'aux activités de prévention en santé publique relevant du champ de la nutrition. »

Les résultats des « Standards, options et recommandations » concernant les bonnes pratiques diététiques, [48] concluent que la consultation diététique, réalisée par un diététicien, s'adresse à tout patient atteint de cancer, qu'il ait développé ou non des troubles nutritionnels (prévention ou prise en charge des troubles alimentaires). Il y a trois types d'indications à la consultation diététique : diagnostique (recherche de troubles nutritionnels), préventive (prévention des complications liées au traitement) ou thérapeutique (prise en charge des troubles diagnostiqués).

Une éducation du patient et/ou de son entourage sur le mode alimentaire nouveau et spécifique est à adopter ; la qualité et l'efficacité de la consultation diététique dépendront aussi de l'implication du patient.

La pratique différencie la consultation initiale, des consultations de suivi et de la consultation finale : [48] et [49]

2.2.1. Consultation initiale

Les consultations diététiques ont lieu dans un local aménagé pour protéger l'intimité du patient et équipé pour permettre l'évaluation de son état nutritionnel. Au cours de la consultation initiale, prescrite par le médecin ou à la demande du patient, une évaluation nutritionnelle standard est réalisée en prenant en compte divers paramètres (poids, appétence, existence de troubles digestifs...et utilisation des outils) ; le diététicien donne au patient des conseils écrits et personnalisés (recettes, textures appropriées...) ainsi que les possibilités de le joindre. Ces conseils seront adaptés à chaque consultation.

Recherchant l'adhésion du patient, la consultation prévoit avec lui la définition d'un objectif réalisable. [48]

2.2.2. La consultation de suivi

Elle fait suite à la consultation initiale lorsque le diagnostic diététique montre la nécessité d'une prise en charge nutritionnelle ; elle permet d'assurer un soin diététique complet avec des actions thérapeutiques, éducatives et/ou de prévention complémentaires. Le cycle de suivi est décidé et organisé en accord avec la personne soignée (nombre et fréquence des consultations). [49]

En fonction des difficultés nutritionnelles rencontrées, le diététicien peut être amené à faire appel à d'autres acteurs de soins (médecins, infirmières, orthophonistes, assistantes sociales...). Les recours au médecin sont généralement instaurés pour les cas de douleur, mucite ou oesophagite de grades élevés, demande de pose de sonde naso-gastrique, amaigrissement rapide supérieur à 5 % du poids habituel, troubles digestifs majeurs, difficultés socio-économiques (Assistante sociale), problèmes mécaniques (canules, plaies, etc.) nécessitant l'instauration de soins infirmiers réguliers. [48]

2.2.3. La Consultation finale

La consultation finale termine un ensemble de consultations de suivi par une évaluation globale; un bilan est réalisé par le diététicien. Il est transmis au médecin et à la personne soignée. D'autres consultations peuvent être proposées mais le bilan décrit surtout l'incitation à reprendre contact avec un diététicien ou un médecin si le cas est vraiment nécessaire. [49]

2.2.4. Compte rendu dans le dossier du patient

Le compte rendu de la démarche de soin diététique est retranscrit dans le dossier patient en résumant l'action principale menée au cours de la consultation. Il est ainsi utilisé par tous les professionnels de santé intervenant en relais du diététicien.

2.3. L'intervention des CLAN

Difficile de discuter autour de la nutrition en milieu hospitalier sans citer le rapport de Guy-Grand (1997) [50] qui a étudié la situation : il met en évidence des failles dans la qualité du service de restauration, des défauts dans la formation du personnel hospitalier et le manque d'outils d'évaluation validés et de standards. Le rapport donne des recommandations pour une alimentation hospitalière de qualité notamment grâce à la création d'un Comité de liaison alimentation nutrition (CLAN).

Ces CLAN ont pour missions l'audit de l'existant, la détermination des objectifs propres à chaque établissement en fonction de son recrutement spécifique et de sa structure, tout autant que des cahiers des charges généraux, le suivi et l'évaluation régulière des résultats obtenus. Les CLAN articulent la logistique et le soin en réunissant les acteurs autour du patient pour un suivi de qualité : médecins, infirmiers, aides-soignants, diététiciens, pharmaciens, cuisiniers et aussi les « administratifs » (directeur, directeur financier). Ainsi médecins et diététiciens sont chargés de définir, évaluer et adapter le support nutritionnel. Les infirmiers et aides-soignants contrôlent les ingestats, distribuent les repas et apportent une assistance psychologique. Le pharmacien est lui responsable de l'approvisionnement des produits de nutrition. A Nantes, un CLAN a été créé au CHU.

2.4. Population à fort risque de dénutrition

2.4.1. Les patients concernés par le fort risque de dénutrition

Il semble évident que dans tous les cas où le cancer touche directement le tube digestif, bouche, œsophage, estomac ou intestin, des précautions diététiques sont à prendre du fait du fort risque de dénutrition.

Il faut aussi penser aux cas où la tumeur touche un organe responsable de la digestion/absorption des aliments, comme c'est le cas dans les cancers du pancréas ou hépatiques.

Mais ce n'est pas tout, d'après la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, le fort risque concerne tous les patients suivants :

- les patients atteints de tumeur de l'appareil digestif, langue, pharynx, oesophage, estomac, intestin, foie, traités par chirurgie et/ou radiothérapie.
- les patients traités par chimiothérapie (en particulier, chimiothérapie intensive) et souffrant de nausées, vomissements, douleurs abdominales, mucites, infections, anorexie prolongée, etc.
- les patients dont les champs d'irradiation incluent en partie le tube digestif.
- les patients dont l'état général est altéré et les sujets âgés.
- les patients inclus dans les essais thérapeutiques ou les études randomisées car la dénutrition peut influencer les résultats en termes de morbidité et mortalité.

Ces patients peuvent être hospitalisés, en traitement ambulatoire ou en vue de consultation.

En cancérologie, la prévalence de dénutrition est forte ; il est souhaitable d'assurer un dépistage systématique des sujets à risque.

2.4.2. Cas particulier de la personne âgée

a) Une situation à risque de dénutrition

Avec le vieillissement de la population, la situation du sujet âgé est de plus en plus fréquemment rencontrée en cancérologie et la mise en évidence de dénutrition peut même être à l'origine du diagnostic. [51]

De nombreuses modifications physiologiques liées à l'âge prédisposent le sujet âgé à un état de malnutrition [32] et [52]: altération de l'état dentaire (remplacement par une prothèse), diminution de la régulation de la soif, diminution de la salivation, de la viscosité de la salive, troubles du goût et de l'odorat, diminution de l'acuité visuelle, diminution de la précision des gestes, diminution de la sécrétion acide gastrique et de la sécrétion pancréatique, diminution de l'absorption intestinale et de la motricité intestinale.

Les situations à risque de dénutrition chez la personne âgée doivent être considérées comme une alerte, et surtout si plusieurs facteurs sont associés. [53] Ces situations sont détaillées dans le tableau VII page suivante.

Bien que la perte de poids chez la personne âgée puisse être expliquée par des changements physiologiques, l'ANAES rappelle dans ses dernières recommandations sur la dénutrition protéino-énergétique [52] qu'il existe des facteurs de risque de perte accrue de poids dans cette population, qui sont résumés par les Anglo-Saxons par les moyens mnémotechniques suivants :

- les « 9 D » [54]: *disease (acute and chronic), depression, dementia, diarrhea (malabsorption), dysphagia, dysgeusia, dentition, drugs, dysfunction.*

- le *Meals-on-wheels* de Morley et al. : **Medications, Emotional (depression), Alcoholism/anorexia tardive/abuse, Late life paranoia, Swallowing problems (dysphagia), Oral factors, No money (poverty), Wandering and other dementia-related problems, Hyperthyroidism, hypercalcemia, Enteric problems (malabsorption), Eating problems, Low-salt, low-cholesterol diet, Shopping problems.** [55] et [56]

Le patient âgé atteint de cancer est une situation particulière mais de plus en plus fréquente ; la collaboration entre oncologue et gériatre permet d'identifier les patients susceptibles de

pouvoir bénéficier d'un traitement optimal et de favoriser le maintien d'une bonne qualité de vie.[57]

socio-environnementales	isolement social
	deuil
	difficultés financières
	maltraitance
	hospitalisation
troubles bucco-dentaires	troubles de la mastication
	perte des dents naturelles
	appareillage mal adapté
	sécheresse de la bouche
	candidose buccale
	diminution de la perception du goût
troubles de la déglutition	d'origine ORL
	d'origine neurologique (AVC, démence sévère...)
	secondaires à une déshydratation
troubles psychiatriques	syndromes dépressifs
	psychoses
troubles neurologiques	troubles cognitifs
	syndrome parkinsonien
	troubles de la vigilance
traitement médicamenteux au long cours	polymédication (>5)
	sécheresse de la bouche, dysgueusie iatrogène
	diurétiques
	corticoïdes
	psychotropes
affection aiguë ou décompensation d'une pathologie chronique	pathologie infectieuse
	fracture avec impotence fonctionnelle
	intervention chirurgicale
	douleur chronique
	constipation sévère
dépendance pour les actes de la vie quotidienne	dépendance pour l'alimentation
	dépendance pour la mobilité
Régimes restrictifs	sans sel
	amaigrissant
	diabétique
	hypocholestérolémiant
	sans résidu au long cours

Tableau VII: Situations à risque de dénutrition chez les personnes âgées [53]

b) L'évaluation gériatrique standardisée (EGS)

Elle permet d'évaluer à la fois les risques encourus par le traitement et de faire le point sur les pathologies associées, l'état cognitif et thymique, ainsi que sur le mode de vie du patient.[58]

En plus de l'évaluation nutritionnelle par le MNA, présenté précédemment (voir 1.4.1), l'EGS permet par exemple d'évaluer la comorbidité : insuffisance cardiaque, atteinte rénale, neuropathie etc., retrace au mieux les antécédents médicaux et réévalue les traitements. L'index de Charlson donne l'espérance de vie en fonction de l'âge et de la comorbidité associée. [59]

De même, la motilité est testée par le « get Up and Go test minuté » [60] : le patient se lève, parcourt 3 mètres, fait demi-tour, vient se rasseoir. La notation de la motilité se fait en fonction du temps chronométré pour l'épreuve et le risque de chute.

D'autres tests peuvent être réalisés pour évaluer l'état fonctionnel : les activités de base de la vie quotidienne (hygiène corporelle, continence, habillage, alimentation, déplacement) et la capacité de vivre en autonomie pour faire ses courses, son ménage, jardiner... Le Mini Mental Statuts (MMS) de Folstein est aussi réalisable, il évalue les fonctions cognitives notamment dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

L'oncogériatrie et l'EGS participent à la décision de stratégie thérapeutique : l'intervention nutritionnelle a ainsi sa place aux côtés de l'intervention fonctionnelle (maintien de l'autonomie) et cognitive ; mais également pour traiter une dépression, pallier aux déficits sensoriels, revoir les prescriptions médicamenteuses afin de limiter la polymédication et le risque iatrogène, stabiliser au mieux les pathologies chroniques du patient ou encore limiter le risque de chute. [56]

Pour être complète, l'évaluation nutritionnelle doit comporter une analyse de la composition corporelle et des conséquences fonctionnelles sur la qualité de vie, la force musculaire ou bien les fonctions immunitaires. [61]

3. Conséquences délétères de la dénutrition

3.1. Approche fonctionnelle de l'état nutritionnel

L'approche fonctionnelle est intéressante pour se rendre compte de l'état nutritionnel, car elle est l'ultime intégration des différents paramètres nutritionnels. [62]

3.1.1. Impact de la dénutrition sur la fonction musculaire

La dénutrition a un impact au niveau de la structure et de la fonction du tissu musculaire. La mobilisation des acides aminés et la diminution de l'activité physique concourent à la diminution de la masse des muscles.[63] L'altération affecte tous les muscles, ainsi au niveau pulmonaire apparaît la diminution de la force diaphragmatique et de la capacité d'endurance. De la même façon, la diminution du volume cardiaque et de sa contractibilité peuvent être l'origine d'une insuffisance cardiaque.

3.1.2. Impact de la dénutrition sur la fonction immunitaire

Il existe une interrelation étroite entre l'état nutritionnel et l'immunité ; la dénutrition altère les défenses immunitaires et expose donc aux maladies infectieuses ou parasitaires. De plus l'infection, de par la stimulation du système inflammatoire et les modifications du métabolisme provoquées, est source de dénutrition. [63]

La dénutrition protéino-énergétique altère simultanément l'immunité cellulaire et l'immunité à médiation humorale ; ce déficit immunitaire est responsable d'infections prolongées et répétées, et d'une inefficacité des vaccinations. [64] La dénutrition a un tel impact que les tests immunitaires sont utilisés pour quantifier le degré de dénutrition [65] Chez les sujets hospitalisés, selon Schneieder *et al.*, une dénutrition sévère, mesurée par l'indice de risque nutritionnel de Buzby, augmente le risque d'infection nosocomiale de 400 %. [66]

Le système immunitaire, comme tout autre système, a besoin de protéines, d'énergie, d'oligoéléments et de vitamines pour assurer normalement ses fonctions qui reposent sur des mécanismes de division et d'activation cellulaire, de synthèse protéique et des activités

enzymatiques nombreuses. En cas de carence, la fonction immunitaire est donc touchée [67]

Le déficit protéique joue un rôle prépondérant ; Il conditionne en effet la prolifération des lymphocytes B et T, en particulier, en présence des antigènes bactériens, diminue la production des anticorps. Il diminue également la sécrétion par les macrophages des interleukines. [64]

a) Déficits en vitamines

Le déficit en vitamines perturbe les systèmes enzymatiques mis en œuvre dans les réactions inflammatoires et immunitaires, d'où des conséquences sur ces mécanismes de défense contre l'infection.

La vitamine A est nécessaire à la différenciation cellulaire en général, au maintien de l'intégrité des épithéliums, aux fonctions de reproduction et à la vision. Cette vitamine liposoluble intervient au niveau de l'immunité des muqueuses en favorisant la production d'immunoglobulines A sécrétoires. Son déficit entrave la production d'anticorps lors d'une stimulation antigénique, modifie la répartition des sous-populations lymphocytaires et perturbe les fonctionnalités des lymphocytes B et T. [63] et [67]

La vitamine C possède une activité anti-oxydante qui est nécessaire au chimiotactisme et à la phagocytose des cellules phagocytaires. De par son action, sa carence peut donc entraîner des anomalies de l'immunité cellulaire. [67]

Les propriétés anti-oxydantes de la vitamine E, en association à la vitamine C, préviennent des dommages liés au stress oxydatif.

Les vitamines du groupe B interviennent de façon large dans les réactions métaboliques, ce qui laisse penser que leur carence peut aussi avoir des répercussions sur l'immunité. [63]

b) Déficits en oligo-éléments

Des oligo-éléments tels que le zinc, le sélénium, le cuivre et le fer sont aussi impliqués dans l'immunité et l'inflammation. [63]

Le déficit en zinc est d'autant plus important dans les situations d'hypercatabolisme, par pertes urinaires accrues. Cette carence altère l'immunité en entraînant une lymphopénie et une atrophie thymique.

Quant au sélénium, il intervient comme anti-oxydant et anti-inflammatoire en réduisant la propagation des radicaux libres de l'oxygène, et en contrôlant la production des prostaglandines et des leucotriènes.

c) Déficits en acides aminés

En dehors d'une utilisation importante des acides aminés par le foie et par la tumeur, il existe fréquemment des troubles du métabolisme de la glutamine. [68] Cet acide aminé est non seulement moins disponible pour l'hôte mais son métabolisme est également perturbé par une inhibition de la glutaminase intestinale. Les muqueuses sont d'autre part colonisées par des cellules immunitaires (cellules présentatrices d'antigène, lignées lymphocytaires T, B), mobiles entre un site inducteur principal, les plaques de Peyer, et des sites effecteurs diversifiés et produisant des molécules effectrices et régulatrices originales (Immunoglobulines A sécrétoires, cytokines, chemokines) [69] ; Les conséquences sont importantes au niveau du maintien de la trophicité intestinale (rôle « barrière » de l'épithélium) et de la réponse immunitaire (substrat énergétique des cellules de l'immunité).

Remarquons que la glutamine est un acide aminé non essentiel ; cependant la synthèse endogène ne suffit pas à combler son utilisation, notamment du fait de la déplétion musculaire.

D'une façon générale, les déficits en acides aminés essentiels ont des répercussions sur la fonction immune. Pour exemple citons le tryptophane qui est indispensable à la production normale d'anticorps ; sa carence altère l'immunité cellulaire. Un déficit en phénylalanine altère aussi la production normale d'anticorps, lors d'une stimulation antigénique. [63] La carence en leucine, isoleucine ou valine (acides aminés soufrés) compromet la synthèse de glutathion fortement impliqué dans l'activité des systèmes anti-oxydants, et perturbe les fonctionnalités lymphocytaires. [70]

d) Acides gras

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont les précurseurs des éicosanoïdes, puissants médiateurs de l'inflammation et de la réaction immunitaire. Leur synthèse se fait dans la cellule : la voie de la cyclo-oxygénase conduit aux prostaglandines E et la voie des lipo-oxygénases produit les leucotriènes B.

Schématiquement, les AGPI de la série n-6 conduisent aux leucotriènes B₄ et aux prostaglandines E₂, fortement pro-inflammatoires et immunodépresseurs. Ceux dérivant des AGPI de la série n-3 sont les leucotriènes B₅ et les prostaglandines E₃, moins inflammatoires et moins immunodépresseurs.[63] De ce fait, l'évolution vers des éicosanoïdes plus ou moins inflammatoires et immunodépresseurs dépend du rapport n-6/n-3 et de la richesse en AGPI dans l'alimentation.

3.1.3. Impact de la dénutrition sur l'intestin

Les relations entre nutrition et tube digestif concernent d'une part l'estomac, et d'autre part l'intestin grêle et le colon.

Les deux principales fonctions de l'intestin sont d'une part une fonction nutritionnelle liée à la digestion et à l'absorption des nutriments, et d'autre part une fonction de défense contre les antigènes d'origine alimentaire, bactérienne, virale ou parasitaire.[71] Ces deux fonctions sont altérées dans la dénutrition protéino-énergétique, et on note une atteinte très marquée de l'intestin avec perte de masse importante. Les atteintes de la muqueuse affectent plus préférentiellement les villosités que les cryptes, conséquence de la diminution de la vitesse de renouvellement des entérocytes. Parallèlement, le ralentissement du péristaltisme et la diminution des défenses immunitaires locales favorisent la colonisation bactérienne. [68]

Au niveau gastrique, la muqueuse comprend différents types de cellules qui ont un rôle spécifique. Dans la partie profonde des glandes fundiques, les cellules principales assurent la synthèse, le stockage et l'excrétion des pepsinogènes tandis que les cellules pariétales sont responsables de la sécrétion d'acide chlorhydrique.[71] Or en cas de dénutrition, l'hypochlorhydrie est fréquente avec atrophie de la muqueuse du fundus et diminution de

l'activité pepsique. [68] Pourtant l'acide chlorhydrique en association avec le facteur intrinsèque est nécessaire à la protection de la vitamine B12 et à son absorption. De même les pepsinogènes, proenzymes activées en pepsines, hydrolysent des protéines alimentaires. C'est ainsi que l'on met en évidence le cercle vicieux de la dénutrition.

3.1.4. Impact de la dénutrition sur d'autres fonctions

L'impact de la dénutrition doit être élargi aux principales fonctions de l'organisme, car leur intégrité influence directement l'état nutritionnel : les performances du tube digestif (déglutition, péristaltisme de l'œsophage au colon, continence anale, etc.), du système endocrinien (contrôle glycémique, régulation thyroïdienne, etc.) ainsi que les performances sécrétoires (intestinales et extra-intestinales) et absorbatives.

La fonction rénale est évaluée par la clairance de la créatinine, reflétant plus précisément la filtration glomérulaire.

La fonction hépatique est appréciée par le dosage des transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine. Elle est primordiale pour évaluer la capacité de clairance métabolique et la tolérance au support nutritionnel, en particulier parentéral. [62]

3.2. Conséquences de la dénutrition en terme de pronostic

La dénutrition et la perte de poids sont cliniquement reliées aux complications du cancer. [72] Il existe une relation directe entre l'état nutritionnel du patient cancéreux (cachexie et perte de masse maigre) et l'apparition de co-morbidités. [73]

3.2.1. Dénutrition et augmentation de la mortalité

Chez le patient porteur d'un cancer bronchique, en fonction de facteurs liés au malade (âge avancé, bronchopneumopathie chronique obstructive sous-jacente...) et au traitement proposé (chimiothérapie, pneumonectomie...), des actions de prévention doivent être discutées comme la vaccination antipneumococcique et anti *Haemophilus influenzae* car ces infections entraînent une mortalité non négligeable. [79]

L'IMC et le MNA sont utilisés pour le dépistage et le suivi de la dénutrition ; or une perte de 10% de l'IMC est corrélée à un risque élevé de mortalité. De même un score abaissé au MNA est lié à un taux de mortalité accru. [74] [75]

On peut ainsi facilement mettre en évidence un lien entre la dénutrition et l'augmentation de la mortalité ; le taux de mortalité est même proportionnel au niveau de dénutrition observé. [76]

Pour les 3 047 patients inclus dans 12 protocoles de chimiothérapie de l'étude de Dewys et al., quel que soit le type de tumeur, une perte de poids dans les six mois précédant la chimiothérapie est associée à un moins bon pronostic dans neuf protocoles de manière significative.[77]

D'après le bulletin du cancer de juin 2009, plusieurs hypothèses pourraient être suggérées : la dénutrition serait le marqueur d'une maladie plus agressive, d'une capacité diminuée à répondre à la chimiothérapie ou bien d'un risque plus élevé de toxicité. La réponse proposée évoque que la dénutrition est, probablement, un facteur de moindre traitement des patients. [19]

3.2.1. *Dénutrition et apparition de comorbidités*

La dénutrition est source de pathologies secondaires, et les complications les plus fréquemment observées concernent les pathologies infectieuses. La dénutrition est un facteur aggravant de l'insuffisance respiratoire chronique et de l'insuffisance rénale chronique/aiguë. De plus, certains déficits cognitifs et des défaillances cardio-vasculaires peuvent également être induits par l'insuffisance d'apports en certains nutriments (vitamine B, micro-nutriments anti-oxydants) [76]

Les conséquences de la malnutrition sont la déminéralisation osseuse et les chutes, les fractures et les escarres, mais également confusion et dépression. [78]

a) Spirale de la dénutrition

Pour mettre en évidence le lien entre l'anorexie, la dénutrition et l'apparition de comorbidités, nous pouvons prendre l'exemple de la spirale de la dénutrition chez le sujet

âgé décrite par Monique Ferry. Au cours de cette *spirale infernale*, on observe successivement en boucle les dégradations suivantes : déficit immunitaire, infections urinaires et respiratoires, hypoalbuminémie, troubles psychiques, risques iatrogènes, escarres, chutes, fractures, état grabataire ; Le point de départ étant une pathologie et/ou anorexie entraînant un état de dénutrition et un amaigrissement. (Voir la figure 13)

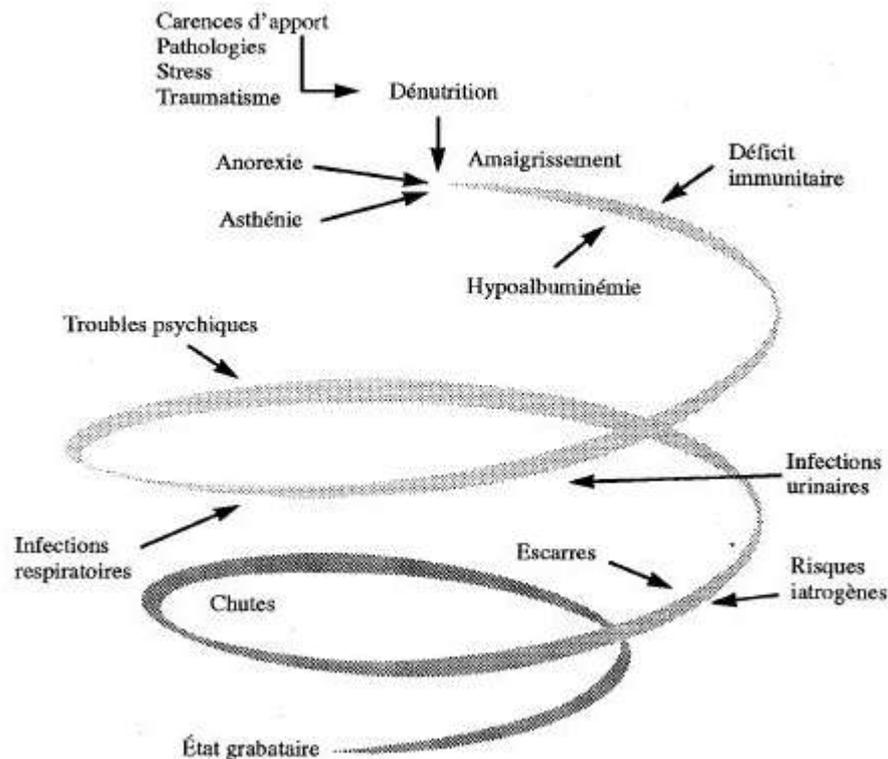


Figure 13: Spirale de la dénutrition (d'après M. Ferry)

b) Complications infectieuses

La fréquence des pathologies infectieuses est proportionnelle au niveau de malnutrition observée : 30% pour des patients au taux d'albuminémie de 32g/L et 70% pour des patients au taux de 22g/L. [76]

En chirurgie lourde, la dénutrition sévère s'accompagne d'une morbidité infectieuse supérieure. [19]

Dans l'exemple du cancer bronchique, les infections respiratoires sont très fréquentes, et le diagnostic est souvent difficile car plusieurs étiologies sont possibles : le cancer lui-même,

la chimiothérapie ou la radiothérapie... En parallèle du traitement anti-cancéreux, le patient subira, selon les cas, une exploration bronchique avant la mise en place d'une thérapeutique. Les germes en cause sont souvent les mêmes que dans les infections respiratoires communautaires, mais rappelons qu'outre les infections respiratoires à bacilles Gram négatif (traitées par pénicilline A), les infections opportunistes peuvent aussi être évoquées.[79]

c) Chutes et escarres

Chutes et fractures du col du fémur, escarres surviennent d'autant plus souvent que la malnutrition est grande. [76] La diminution de la force musculaire, la déminéralisation osseuse et la polymédication (vertiges d'origine iatrogènes) sont à l'origine de l'augmentation du risque de chutes et de fractures.

Une fracture est source d'immobilité ; or l'immobilisation prolongée est un facteur favorisant la survenue des escarres.

d) Troubles vasculaires

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), définie par l'existence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou d'une embolie pulmonaire (EP), survient chez 4 à 20 % des patients atteints de cancer et constitue une des principales causes de décès chez ces patients.

Les TVP touchent jusqu'à 30% les patients atteints de tumeurs cérébrales ; La prise en compte des risques hémorragiques intracrâniens est la cause principale de la réticence des médecins à l'utilisation des anticoagulants. [80]

Mais la survenue de troubles vasculaires pose des problèmes thérapeutiques ; ceux-ci sont notamment liés au fait du risque accru d'accidents hémorragiques graves et d'échecs thérapeutiques. La prévention par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) puis relais par antivitamines K pourrait être à envisager. Les cas à prendre en compte sont surtout les patients âgés, les patients infectés, neutropéniques ou immobilisés. [80]

Dans certains types de cancers, l'utilisation d'anticoagulants (HBPM à doses élevées) pourraient non seulement prévenir des troubles vasculaires, mais aussi allonger la survie des patients.[81]

e) Troubles psychologiques et asthénie

La dénutrition s'accompagne d'une fatigabilité musculaire avec asthénie qui réduit l'activité du patient. [82] Environ 60 à 96% des patients cancéreux présentent une asthénie ; elle est persistante dans de nombreux cas à distance des traitements. L'asthénie est multifactorielle et multidimensionnelle avec des facteurs biologiques, psychologiques, sociaux et personnels. [83]

Certaines causes organiques doivent être systématiquement recherchées (comorbidités, anémie) et corrigées. Mais le cancer est une maladie dont la survenue va profondément déstabiliser la vie du patient, et la réaction psychologique face au diagnostic peut souligner un état dépressif.

La dépression se caractérise en effet par une tétrade symptomatique :

- des troubles de l'humeur : ennui, anhédonie
- un trouble de contenu des pensées : perte de l'estime de soi, incompréhension des autres, pessimisme avec la notion d'incurabilité
- une inhibition psychomotrice : se traduisant par une fatigue intense et par un ralentissement moteur et psychique
- des signes de retentissement somatique : troubles du sommeil, troubles du comportement alimentaire. [84]

Dans ce dernier cas, l'asthénie est liée à la dépression et des antidépresseurs peuvent être à envisager.

3.3.Métabolisme et toxicité

Il est particulièrement important connaître l'état de dénutrition, car la fenêtre thérapeutique des médicaments anticancéreux est étroite. La dénutrition chronique s'associe en particulier à des modifications au niveau de l'absorption, de la liaison protéique, du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale ou biliaire des

médicaments. Les molécules utilisées, fortement liées aux protéines plasmatiques, dont la concentration est abaissée en cas de malnutrition, seront davantage présentes sous la forme libre circulante, avec une efficacité variable et une toxicité augmentée. De même les différentes voies du métabolisme hépatique et, notamment l'expression des isoenzymes du cytochrome P450 sont altérées, d'où des modifications de la cinétique d'élimination des médicaments métabolisés par ces voies. [19]

La prévention ou la correction de la dénutrition sévère doit également pouvoir optimiser les résultats du traitement en radio-chimiothérapie en limitant la nécessité de réduction des doses ou de retard de cures.[85]

3.4. Diminution qualité de vie

Face à la maladie et aux traitements, la vie des patients est bouleversée. Dans le cas de la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein, il a été démontré que le risque nutritionnel est corrélé à une altération de la qualité de vie. [86]

La qualité de vie est évaluée par un auto-questionnaire (questionnaire européen QLQ-C30) qui s'intéresse à l'état physique, fonctionnel, cognitif, émotionnel et social du patient. (voir en annexe)

Chez 271 patients recevant une radiothérapie pour des tumeurs ORL, œsophagiennes, gastriques, colorectales, Ravasco *et al.* ont émis l'hypothèse que la part imputable à la dégradation de la qualité de vie est de 30 % pour la dénutrition, au même niveau que la part liée à la localisation tumorale elle-même.[87]

Le prolongement des hospitalisations, du fait de la dénutrition, peut être perçu comme une moindre qualité de vie par le patient. De plus, la dénutrition peut entraîner un trouble de l'image corporelle.[19]

3.5. Evaluation du type de risque nutritionnel

Le diagnostic du type de malnutrition se fait à partir de paramètres simples, que l'on peut classer dans un tableau comme celui-ci-dessous (tableau VIII) : [78]

Paramètres quantitatifs	Dénutrition	Cachexie	Dénutrition et cachexie
Poids	↓	→	↓
IMC	↓	→	↓
Albumine plasmatique	↓ ou →	↓	↓↓
CRP plasmatique	→	↑↑	↑↑

Tableau VIII: Type de malnutrition [78]

Cependant certains seuils sont définis : en effet quand on ne peut pas mesurer la taille, 40kg est la limite inférieure de poids, même chez une femme âgée de petite taille. De même pour un IMC inférieur à 21 chez la personne âgée. La limite inférieure de l'albuminémie à 35 g/L et la variation rapide et ample de la CRP, supérieure à 10 ou 20 mg/L, sont également les seuils d'alarme de ces paramètres, mettant en évidence l'état de dénutrition.

Mais il faut bien distinguer l'évaluation du statut nutritionnel du risque nutritionnel. Ce dernier est un concept intégrant la dynamique de la pathologie et du traitement actuels, du capital de santé initial et du potentiel de guérison.

Une appréciation du risque a été proposée par L. Genton et *al.* sous la forme d'une approche quadriaxiale :

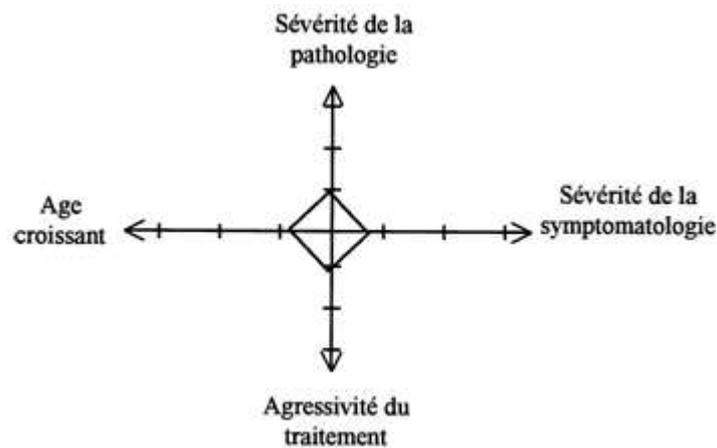


Figure 14: surface nutripathologique (L. GENTON et *al.*)

En fonction de l'évolution des 4 paramètres (âge, sévérité de la pathologie, sévérité de la symptomatologie et agressivité du traitement) on peut tracer une nouvelle surface sur les axes, afin de suivre l'évolution du risque.

3.6. Augmentation dépenses de santé

D'après le bulletin du cancer de juin 2009, les conséquences économiques de la dénutrition se mesurent en termes d'allongement des durées d'hospitalisation et des coûts des traitements. Dans l'enquête Interclan des CRLCC de 2007, la durée moyenne de séjour est de 13 ± 17 jours chez les sujets non dénutris, et de 17 ± 36 jours chez les dénutris modérés et de 20 ± 18 jours en cas de dénutrition sévère. La prise en charge nutritionnelle permet d'écourter la durée d'hospitalisation et de réduire les coûts.

Par ailleurs, les complications, liées directement ou indirectement à la dénutrition, accaparent des ressources humaines et matérielles.

L'existence du risque nutritionnel ne peut plus être ignorée, et son dépistage doit faire partie de la prise en charge du cancer dès le diagnostic et dans l'optique du projet thérapeutique global envisagé.

PARTIE 3. Nutrition clinique et cancer

D'après l'OMS, l'alimentation a pour but « d'entretenir un état de santé florissant, assurer la perpétuité de la race humaine sans dégénérescence, autoriser le travail avec un rendement optimum ». La nutrition clinique est un traitement curatif ou préventif de la dénutrition ; elle vise à équilibrer et si possible positiver les bilans d'énergie et la balance azotée.

Le choix de la technique de nutrition se fait selon le schéma suivant :

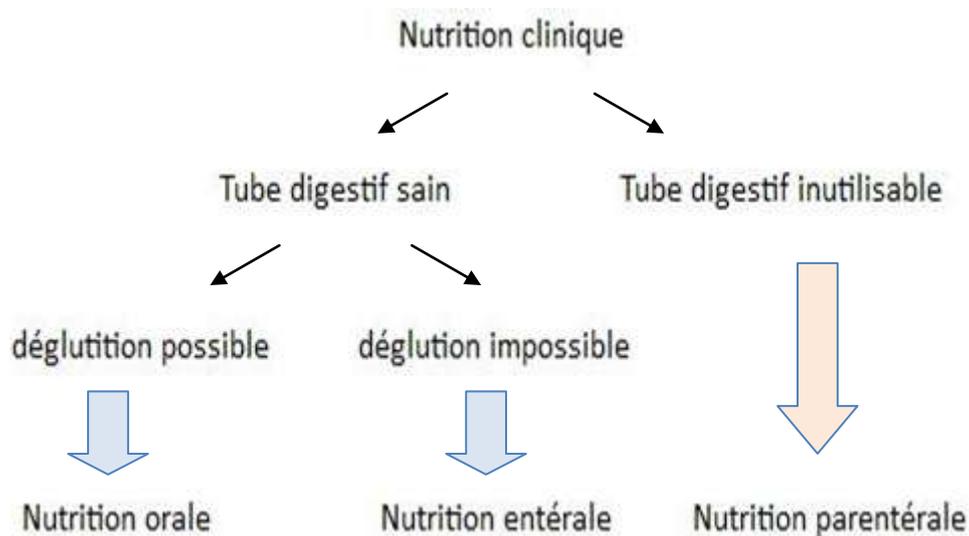


Figure 15: Choix d'une technique de nutrition

Si l'état nutritionnel est altéré et la prise alimentaire très diminuée, la nutrition orale et la nutrition entérale peuvent éventuellement être associées.

1. Bénéfices attendus des stratégies nutritionnelles

La stratégie nutritionnelle s'articule en trois paliers en fonction de la gravité de l'état du patient, de l'estimation du pronostic et des objectifs à atteindre : [88]

1.1. Améliorer le pronostic

La stratégie nutritionnelle permet d'améliorer le pronostic en prévenant la survenue de la malnutrition. Ainsi, la tolérance et la réponse aux traitements seront meilleures.

1.2. Eviter les complications

L'apparition d'escarres et d'infections, entre autres, sont des complications fréquentes de la pathologie cancéreuse. Une stratégie nutritionnelle sera alors intéressante à mettre en place pour éviter ces complications. L'alimentation sera à adapter en fonction des désirs du patient et en tenant compte de sa culture.

1.3. Assurer un confort relatif

Quand l'état nutritionnel est très altéré, on peut maintenir la symbolique du repas si le patient le souhaite. Sinon une nutrition artificielle peut être mise en place, par sonde nasogastrique et hydratation par perfusion. Dans certaines situations palliatives, mieux vaut oublier les calories pour un maintien de la qualité de vie du patient, en privilégiant le plaisir.

Hydratation et déshydratation ont des avantages et des inconvénients à connaître afin de mettre en place la bonne stratégie : un état déshydraté entraîne la confusion par exemple, mais une hydratation prolonge inutilement la vie.

2. L'alimentation et l'enrichissement alimentaire

2.1. Principe de l'enrichissement alimentaire

Les diététiciennes encouragent les patients à enrichir leur alimentation. De ce fait, un petit volume sera très calorique. Cette méthode est notamment intéressante chez les patients qui ont moins d'appétit et qui ne mangent que par petites quantités. [89]

L'enrichissement peut se faire d'une part dans les purées, potages, sauces, œufs brouillés, gratins etc., et d'autre part dans les yaourts, riz au lait, jus de fruits, compote, crème... Les aliments utilisés pour enrichir les préparations sont variés :

- Poudre de lait
- Fromage fondu ou râpé

- Lait entier
- Lait concentré sucré ou non
- Blanc d'œuf battu
- Crème fraîche
- Beurre
- Jaune d'œuf
- Huile
- Biscuits secs écrasés
- Croûtons, biscotte, pain
- Poudre de fruits oléagineux
- Tapioca, vermicelle

Pour enrichir les aliments en protéines, mieux vaut préférer les protéines d'origine animale (viandes, poissons, œufs, produits laitiers) à celles d'origine végétale, car elles sont de meilleure digestibilité et contiennent tous les acides aminés conditionnellement indispensables.

Parallèlement à l'enrichissement alimentaire, il est important de veiller à une bonne hydratation.

2.2. Exemple d'une alimentation enrichie fractionnée

Après enquête alimentaire, voici un exemple d'alimentation sur une journée, chez un patient du centre Jean Bernard de la clinique Victor Hugo (Le Mans) :

Petit déjeuner	Déjeuner	Dîner
<ul style="list-style-type: none"> - café au lait demi écrémé + 1 sucre - 2 biscottes beurrées 	<ul style="list-style-type: none"> - ½ part de viande ou poisson - ½ part de légumes - 1 part de fromage - 1 tartine de pain - Matière grasse 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 bol de potage - 1 laitage fruité - 1 compote - 1 tartine de pain

D'après cet exemple, l'apport calorique s'élève à 817 kilocalories (Protéines = 30g, 15 % de l'AET ; Lipides = 33g, 36 % de l'AET ; G = 100g, 49 % de l'AET)

Une alimentation enrichie fractionnée a été mise en place (voir ci après). Cette stratégie permet d'apporter 1415 Kilocalories (protéines : 60.5g, 17 % AET ; lipides : 57g, 36% AET ; glucides : 165g ; 47% AET) soit une alimentation 1,7 fois plus calorique qu'auparavant, et sans réelle contrainte pour le patient.

Petit déjeuner	Déjeuner	Dîner
<ul style="list-style-type: none"> - Café + lait en poudre + 1 sucre - 2 biscottes beurrées - 10h : 1 laitage 40% + sucre 	<ul style="list-style-type: none"> - 1/2part de Viande ou Poisson - 1/2part de légumes ± gruyère - 1 part fromage - 1 tartine de pain - Matière grasse 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 bol de potage enrichi - 1 laitage enrichi sucré - 1 compote - 1 tartine de pain

A 16h : +1 fruit + 3 biscuits secs

A 22h : 1 laitage lait entier + sucre

Tableau IX: Exemple de nutrition enrichie fractionnée sur 24h (M. Le Roy)

2.3. Adapter l'alimentation aux spécificités des patients

3.2.1. Troubles sensoriels

De nombreux témoignages mettent en évidence des troubles sensoriels ; on peut en citer quelques uns :

- « Je n'aime plus le café »
- « Les fruits sont trop sucrés »
- « J'avais une envie d'œuf sur le plat pour le dîner, puis une fois devant mon assiette ça ne me disait plus rien »
- « J'ai des envies de salé au point d'avoir envie de sucer du gros sel »
- « Le poisson a goût de farine »

- « La compote a goût de poivre »
- « Le cuisinier a fait tomber la salière dans le hachis Parmentier hier soir »
- À leur compagne : « tu ne cuisines plus comme avant ... »

L'atteinte des bourgeons du goût explique ces remarques. Les troubles quantitatifs sont l'hypoguesie ou l'hyperguesie, entraînant les remarques du « trop salé », « trop sucré ». D'autres troubles sont qualitatifs et entraînent une distorsion de la perception : la fantoguesie est par exemple à l'origine d'un « goût métallique » en permanence dans la bouche.

3.2.2. *Ecouter les constats des patients*

Pour éviter une dénutrition due à une sélection des aliments et/ou à une crainte des repas (atteinte du plaisir de manger), il faut adapter l'alimentation à la spécificité de chaque patient.[90]

D'après M. Le Roy (diététicienne au centre Jean Bernard, clinique V. Hugo au Mans), il existe quelques mesures simples à mettre en place en fonction des situations. Pour chaque patient, on note ce qu'il faut éviter et au contraire, ce qu'il faut privilégier pour assurer une alimentation riche et équilibrée. (voir le tableau IX ci-après)

En cas de dégoût pour un aliment, il est conseillé de changer les habitudes alimentaires et de tester des aliments qui n'étaient pas forcément appréciés auparavant. En cas de dégoût de la viande, compenser par la viande blanche, le poisson, les œufs et des produits laitiers. Penser également à la présentation de plats tels les pizzas, quiches, soufflés au fromage etc. Il faut d'autre part penser à associer les légumes secs et les produits laitiers avec des céréales : pâtes et lentilles par exemple, ou bien riz au lait, semoule au lait...

CONSTAT	A EVITER	A PRIVILEGIER
<p><i>GOUT AMER OU METALLIQUE CONSTANT EN BOUCHE</i></p>	<p>Utilisation d'ustensiles en métal</p> <p>Aliments en conserves</p>	<p>Boire des jus de fruits ou boissons aromatisées entre les repas.</p> <p>Sucer des bonbons.</p> <p>Avant un repas, se rincer la bouche (eau gazeuse + citron) manger un fruit cru.</p>
<p><i>TOUS LES ALIMENTS SONT FADES</i></p>	<p>Préparations sans sucre, sans sel ou allégées</p>	<p>Utiliser des épices, thym, persil, ail, jus de citron, poivre, moutarde, origan, basilic, menthe.</p> <p>Sauces béchamel, sauce tomate...</p> <p>Aliments au goût prononcé : fromage fermenté, charcuterie, jambon cru ou fumé...</p>
<p><i>LES ALIMENTS SONT ACIDES TROP SALES/TROP SUCRES</i></p>	<p>Aliments naturellement acides/salés/sucrés</p> <p>Boissons sucrées, sel fin et gros sel</p>	<p>Ajouter crème fraîche, lait ou sauce béchamel (pour diminuer le goût prononcé)</p> <p>Aliments doux, sans sucre ajouté, sans sel</p>
<p><i>LES ODEURS SONT INSUPPORTABLES</i></p>	<p>Aliments à forte odeur</p> <p>Modes de cuisson qui dégagent une forte odeur</p>	<p>Ne pas cuisiner, s'éloigner de la cuisine, aérer la cuisine, fermer les portes</p> <p>Consommer des repas froids ou tièdes</p>

Tableau X: Adaptation de l'alimentation suivant les constats des patients (d'après [90])

3.2.3. *Troubles du transit*

Des diarrhées peuvent être secondaires aux chimiothérapies, radiothérapies etc. Il faut veiller à une bonne réhydratation (2 litres d'eau par jour) ; elle sera fractionnée en eau de source, bouillon, tisane, soda dégazéifié, sirop...

Au niveau de l'alimentation, on adaptera les repas en évitant les sources de fibres, lait et laitages, aliments gras, boissons glacées, café, épices. Au contraire, on favorisera les fruits et légumes cuits sans peau (selon tolérance), les féculents, le pain blanc, les fromages à pâte cuite ou crèmes dessert à base de lait de soja enrichies en calcium ou de lait à teneur réduite en lactose. Préférer les modes de cuisson sans matière grasse et matière grasse crue.

L'alitement prolongé ou un traitement morphinique sont quant à eux responsables de constipation. Choisir dans ce cas une eau de boisson riche en magnésium et consommer des jus de fruits. L'alimentation est à enrichir en fibres. De plus, il est conseillé de manger agrumes et pruneaux, de préférence le matin, avec un grand verre d'eau froide. [90]

3.2.4. *Cas du patient nauséeux*

En cas de nausées/vomissements la stratégie nutritionnelle s'organise autour du fractionnement des repas, qui seront consommés froids ou tièdes. Les conseils associés sont de manger lentement et de bien mastiquer, ainsi que de boire par petites quantités et régulièrement autour des repas. Conseiller également de rester en position assise dans l'heure suivant la prise du repas et de sucer des bonbons à la menthe.

3.2.5. *Troubles des muqueuses buccales et/ou de la déglutition*

Avant tout il faut s'assurer d'une bonne hygiène buccale, état de la bouche et des dents avant le traitement. L'utilisation de bains de bouche complètera le brossage des dents, qui s'effectue avec une brosse souple. En cas de bouche sèche, maintenir une humidité en brumisant de l'eau ou en suçant des bonbons pour stimuler la sécrétion de salive.

Au niveau de l'alimentation, il faut alors jouer sur les textures : en cas de mucite ou de dysphagie importante, privilégier les liquides ; en cas de trouble de la déglutition mixer les préparations. Ces mesures limitent le temps de contact entre l'aliment et les muqueuses,

diminuent les efforts de mastication/déglutition et pallient au manque de salive. Pour l'hydratation, penser à l'eau gélifiée. [90]

3.2.6. *Soigner l'environnement du repas*

Le cadre du repas est aussi important que le repas en lui-même : il faut maintenir une ambiance agréable (ne pas manger seul), ne pas fumer avant le repas, avoir une activité physique modérée avant le repas (si possible)...

La « vue » est un véritable avant-goût, et c'est en soignant la présentation des plats que l'envie de manger sera stimulée : persil, rondelle de citron, jolie nappe etc.

Pour éviter d'être gêné par les odeurs, faire préparer les plats par une autre personne et éviter les sons tels le bruit de la cocotte minute, du micro-ondes ou en hospitalisation le bruit du chariot-repas qui arrive dans le couloir. [90]

De plus, il convient de définir des plages horaires de repas, afin qu'elles soient favorables aux prises alimentaires. Le dîner doit être servi le plus tard possible pour limiter le temps écoulé entre le repas du soir et le petit déjeuner, et donc limiter la durée du jeûne nocturne. Des collations et en-cas doivent être disponibles dans les services de soin pour répondre à l'appétit fluctuant des patients cancéreux, pour multiplier les prises alimentaires et maintenir une certaine souplesse dans les horaires.

Dans la mesure du possible, les examens d'investigation, les traitements de radiothérapie, les soins devraient être programmés en fonction des horaires des repas pour éviter au patient de manquer des repas faute d'organisation et de communication. [91]

Si, malgré tout, ces conseils au niveau alimentaire ne suffisent pas et que le poids continue de diminuer, mais que l'apport par voie orale reste possible, l'alimentation enrichie sera complétée par une nutrition clinique orale.

3. Nutrition clinique orale

La nutrition clinique orale a pour but d'enrichir l'alimentation facilement. La complémentation orale est basée sur la prise de préparations, par voie orale, chez une personne bénéficiant de fonctions digestives hautes intactes et ne présentant pas de troubles de la déglutition en complément de l'alimentation normale.

La dispensation des produits de nutrition clinique par voie orale s'accompagne également d'explications claires au patient concernant les objectifs de cette complémentation, de la place comme thérapeutique de soutien et des moyens de consommation dans les meilleures conditions possibles ; le but est d'obtenir l'adhésion du patient pour une meilleure observance. [92]

L'une des difficultés de l'alimentation orale en cancérologie est la fréquence des nausées et vomissements au cours des traitements, en particulier des chimiothérapies. Les nausées et vomissements peuvent être à l'origine d'aversion alimentaires prolongées ou définitives. Pour éviter l'aversion définitive, l'introduction des compléments de nutrition clinique est préférable avant ou après un cycle de chimiothérapie, et non pas pendant. [92]

Il existe une grande variété de produits pour compléter l'alimentation, ceci permet de proposer un large choix au patient : boissons lactées aromatisées à divers parfums, riches en protéides et en calories (ou « hyperprotéinés, hypercaloriques »), crèmes dessert, potages, jus de fruits.

3.1.Choix des produits

Les suppléments nutritifs oraux ou ADFMS (aliments destinés à des fins médicales spécialisées) sont des « aliments spécialement traités ou formulés et destinés à répondre aux besoins nutritionnels des patients, et qui ne peuvent être utilisés que sous contrôle médical. Ils sont destinés à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées ; ou dont l'état de santé détermine d'autres besoins nutritionnels

particuliers qui ne peuvent être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ». [93]

Les laboratoires proposent un large choix : le praticien choisira le produit le mieux adapté au patient en fonction des critères suivants : [94]

- La composition modulaire ou polymérique des produits. Les produits modulaires sont réservés à des pathologies spécifiques.
- L'apport calorique : produits « normo » ou « hyper » protidiques
- L'apport en lactose ou non (adaptés en cas de diarrhées ou d'intolérance au lactose)
- L'apport en gluten (adaptés en cas de maladie cœliaque)
- L'apport en fibres
- La saveur : salée ou sucrée
- La texture : liquide ou crème selon les problèmes de déglutition)
- L'osmolarité
- La présentation : briquettes, bouteilles...
- Le goût, les arômes.

3.2.Schéma d'administration

Les produits de nutrition orale ne remplacent pas les repas, ils seront pris de préférence à distance de ces derniers, en collation ou en plusieurs prises sur la journée. Ainsi l'alimentation classique est fractionnée en trois repas principaux (qui peuvent être déjà enrichis) auxquels s'ajoutent une, deux ou trois collations par jour de saveurs, textures et composition variées.

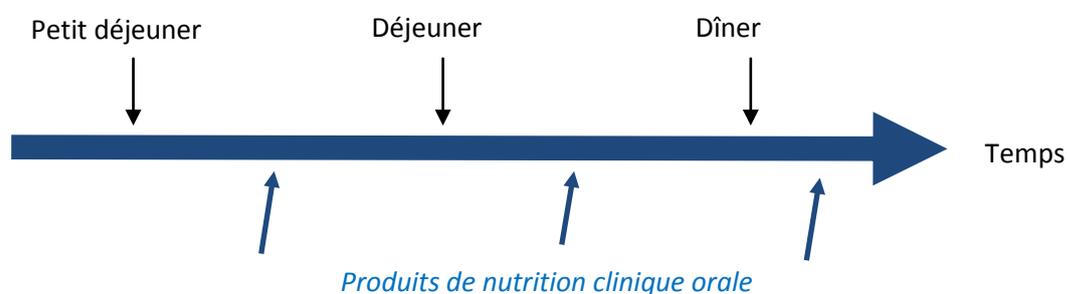


Figure 16: Exemple de schéma d'administration de compléments nutritionnels oraux

Si nécessaire, un produit de nutrition clinique peut remplacer un élément d'un repas : une crème hyperprotéinée par exemple à la place d'un yaourt classique. Une unité ouverte doit être conservée au réfrigérateur et consommée dans les 24 heures. [94]

3.3. Conseils d'utilisation

Les conseils du pharmacien lors de la dispensation des compléments de nutrition orale (CNO) sont nombreux. Ils s'orientent autour des produits, facilitant la prise en jouant sur les textures mais aussi en améliorant l'aspect visuel : [94], [95]

- Les produits sont concentrés, il faut conseiller de boire lentement et par petites quantités (Penser à utiliser une paille si besoin) ;
- Disposer le produit dans la vaisselle habituelle, ne pas consommer dans le conditionnement ;
- S'assurer que la personne peut ouvrir le conditionnement ;
- Varier les textures et les arômes ;
- Penser à épaissir les produits (avec de la gélatine par exemple) ou à modifier le goût vanille en ajoutant un peu de café soluble, de l'extrait de caramel ou du sirop de fruit ;
- Améliorer l'aspect visuel en ajoutant des pépites de chocolat, des coulis de fruits, biscuits à la cuillère... ;
- Eviter d'associer le moment de prise avec un soin douloureux (soin d'escarre par exemple).

Certains points sont aussi importants à rappeler lors de la délivrance de compléments de nutrition orale. Une meilleure acceptabilité est obtenue si les produits sont présentés comme une composante importante des traitements médicaux. Dans un but de préserver l'appétit, il est recommandé que les CNO soient consommés à au moins 1h30 d'écart avec un repas. Si des CNO liquides ou crèmes sont prescrits lors d'un repas, ils doivent être rajoutés au repas et non remplacer un plat si cela est possible. Ces derniers sont souvent mieux acceptés frais, alors que d'autres tolèrent un réchauffement modéré au bain marie.

Il sera d'autre part important d'évaluer si les CNO sont bien pris, et aux horaires prévus. La réévaluation de l'état nutritionnel s'imposera, pour mettre en évidence une souhaitable

amélioration de celui-ci. [96] On peut schématiser des derniers éléments du conseil à la délivrance dans la figure suivante :

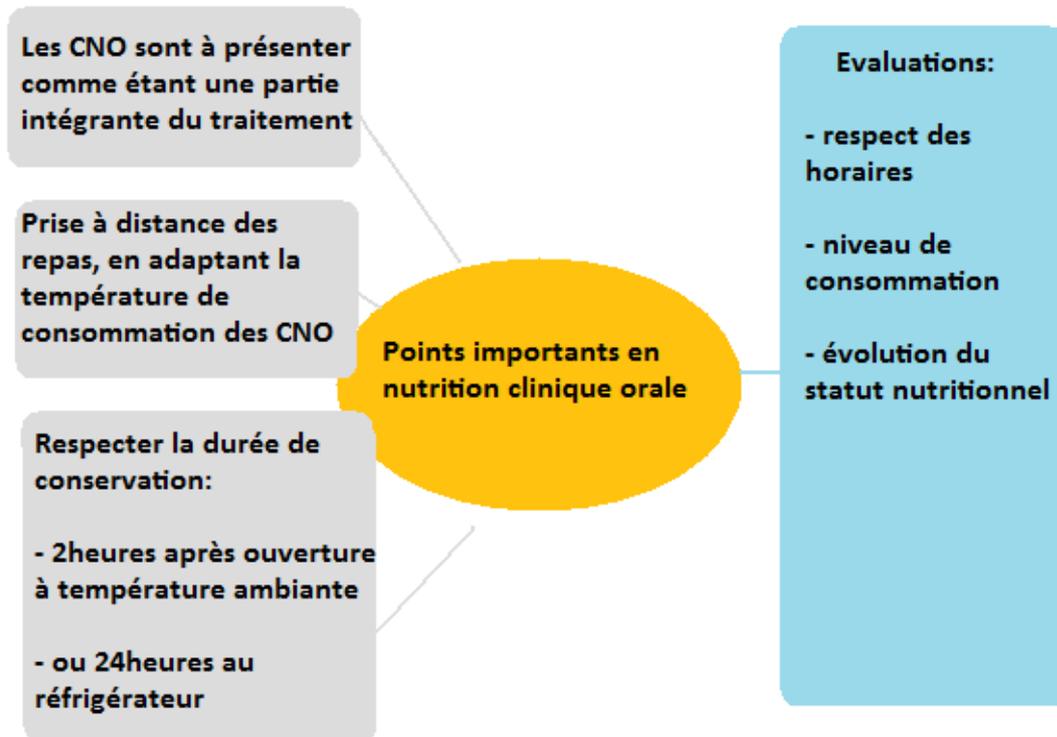


Figure 17: Points importants à rappeler lors d'une prescription des compléments nutritionnels oraux
(CNO : Compléments de nutrition orale)

3.4. Les produits de complémentation orale pour le patient cancéreux

Les produits polymériques sont classés selon l'apport énergétique et protéique : les produits isocaloriques apportent 1 kcal/mL, au-delà de cet apport ils sont dits hyper caloriques (Appellation HC). Les produits dont l'apport protéique représente moins de 20% de l'apport énergétique total sont dits normoprotéiques, au-delà ils sont dits hyperprotéiques. (Appellation HP).

Dans la situation d'hypercatabolisme du cancer, les produits choisis seront souvent hyperprotéinés et hypercaloriques, ou « HP/HC ».

Au sein des gammes certains produits seront à privilégier en fonction de l'état du patient. Par exemple dans la gamme Clinutren Solutions® de Nestlé Nutrition, Clinutren® FIBRES est enrichie en fibres pour les patients souffrant de constipation. Au contraire, on choisira des boissons sans lactose en cas de diarrhée. De plus, certaines textures sont plus crémeuses pour s'adapter aux troubles de la déglutition. Dans ce dernier cas, des poudres épaississantes et de l'eau gélifiée (aromatisée ou non) sont à conseiller (Clinutren® INSTANT THICKENER et Clinutren® THICKENED DRINK). En revanche, les textures crémeuses sont à proscrire en cas de nausées. [95]

En cas de perte modérée de poids, La complémentation se fait à hauteur de 2 Clinutren® par jour ; en cas de perte importante de poids conseiller 3 Clinutren® par jour.

Certains produits sont quant à eux spécifiquement formulés pour répondre à l'état pathologique du cancer : ils sont enrichis en pharmaconutriments tels l'arginine, glutamine et acides gras spécifiques (du groupe des n-3). [92]

En conservant l'exemple de Nestlé nutrition, Clinutren® PROTECT (HP/HC) est présenté comme aidant à réduire la durée et la sévérité des mucites chez les patients en chimiothérapie/radiothérapie, en cas de dénutrition avérée ou de risque de dénutrition. Cette prise en charge nutritionnelle spécifique s'explique par la présence de glutamine (7g apportés par portion de 230mL), et s'effectue à raison de deux rations par jour. Le protocole d'administration débute 5 à 7 jours avant le premier cycle de chimio/radiothérapie et se poursuit au moins 14 jours après le dernier cycle. Ce produit est sous forme d'une solution à boire (saveur vanille ou tropical), plus adaptée lors de la période de nausées, et s'obtient en ajoutant 180 mL d'eau à 75g de poudre, puis agiter pour homogénéiser. Pour une meilleure efficacité sur la mucite, garder le mélange en bouche avant de l'avaler. [95]

Nestlé nutrition propose également ORAL IMPACT®. Ces solutions HP/HC prêtes à boire en briquettes de 237mL (arôme vanille, « Tropic » et café), sont indiquées en nutrition péri-opératoire des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée. Elles sont enrichies en arginine (4,2g d'arginine libre par briquette), acides gras Omega-3 (1,1g par briquette en EPA et DHA) et ARN (0,43g par briquette).

Le protocole de prise en charge nutritionnelle en péri-opératoire s'adapte à l'état nutritionnel :

- Chez le patient dénutri : débiter 7 jours avant la chirurgie à hauteur de 1000kcal/j soit 3 briquettes par jour, et continuer au moins 7 jours après à hauteur de 1500kcal/j (soit 4 à 5 unités par jour).
- Chez le patient non dénutri, idem avant chirurgie mais Oral Impact peut être arrêté après la chirurgie.

Pour une meilleure utilisation, servir frais et agiter avant ouverture.[95]

Chez Nutricia, Fortimel CARE® (HP/HC) est enrichi en acides gras Omega-3 (1,194g d'EPA par bouteille de 200mL). A raison de 3 collations par jour, il participe à l'amélioration du statut nutritionnel du patient cancéreux avant, pendant et après le traitement par radio/chimiothérapie et chirurgie. La solution à boire existe sous 2 arômes : orange-citron ou cappuccino.[97]

Remarque : depuis l'arrêté de décembre 2009, une nouvelle nomenclature est en application pour les produits de nutrition orale : les conditions de prise en charge sont élargies à tous les patients dénutris. Le montant du remboursement est valorisé en fonction de l'apport en protéines puis en calories. Le remboursement est plus important pour les hyperprotéinés, et le prix limite de vente est égal au prix de remboursement.

3.5. Les compléments oraux à faible teneur en polyamines

Les polyamines sont présentes en plus ou moins grande quantité dans l'alimentation courante (voir le tableau X). Il s'agit de petites molécules issues du métabolisme des acides aminés et du cycle de l'urée : putrescine, spermidine et spermine.

Il a été démontré *in vivo* que la prolifération des cellules cancéreuses est dépendante des polyamines apportés par l'alimentation. L'approche nutritionnelle aurait alors un fort potentiel thérapeutique puisqu'une alimentation pauvre en polyamines se révèle capable de réduire la croissance tumorale et sa dissémination métastatique ; des essais cliniques en

phase II sont en cours pour le cancer de la prostate d'une part et pour des cancers digestifs et gynécologiques d'autre part. [98]

Aliments	Exemples d'aliments pauvres en polyamine	Exemples d'aliments riches en polyamines
<i>Poissons, coquillages et viandes</i>	Cabillaud, colin, thon lardons, jambon blanc	Huîtres, moules, rosette, paté de foie de canard
<i>Fruits et légumes</i>	Carottes, asperges, ananas, kiwi, pomme	Brocolis, petit pois, bananes, oranges
<i>boissons</i>	Café, cidre, limonade	Jus d'ananas, mélanges multifruits
<i>fromages</i>	Emmental, mozzarella	Comté, roquefort

Tableau XI: Exemples d'aliments riches et pauvres en polyamines (d'après [97])

D'autre part, les polyamines peuvent être considérés comme des modulateurs allostériques positifs des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate). Rappelons que les opioïdes induisent un effet analgésique via une inhibition de la nociception. A côté de ces systèmes, il en existe qui facilitent la nociception et sont capables d'augmenter la sensibilité à la douleur, conduisant à des hyperalgésies; Limiter les polyamines dans l'alimentation permet de limiter l'activation des processus de sensibilisation latente à la douleur. [99]

Pour répondre à ces nouveautés en recherche thérapeutique, NUTRIALYS® MEDICAL NUTRITION a développé les produits Castase® et Castase® 400 qui sont des boissons classées parmi les ADDFMS , pour les besoins nutritionnels du patient cancéreux. Castase® est une boisson normocalorique (250mL, 265kcal), disponible en 4 saveurs (biscuit, fraise, café, légumes). La composition est riche en acides gras Omega 3, à très faible teneur en polyamines, sans gluten et sans lactose. Castase 400 présente les mêmes caractéristiques de composition mais est hypercalorique et hyperprotéinée (400kcal, 20g de protéines pour 250mL) et est disponible en vanille et chocolat. Ils peuvent constituer la seule source d'alimentation du

patient et bénéficient d'une prise en charge LPPR en cas de dénutrition chez le patient cancéreux.

En pratique, l'éviction des aliments appartenant à la liste « rouge » des aliments riches en polyamines, n'est pas conseillée aux patients, car de nombreux aliments de cette liste tels les brocolis, l'ail, les champignons, les lentilles...sont très sains et sont même recommandés par le Docteur David Servan Schreiber qui a écrit « Anticancer ». Un peu de recul est nécessaire avant la généralisation de cette méthode.

4. La nutrition entérale

La nutrition entérale a pour objectif de délivrer les nutriments au patient, les électrolytes et l'hydratation nécessaires de façon adaptée à son état nutritionnel, au traitement en cours et à sa pathologie cancéreuse.

La nutrition clinique entérale par sonde est mise en place lorsque la déglutition est impossible ou que la nutrition orale s'est révélée insuffisante. Elle préserve la physiologie du tube digestif et des organes associés, et est bien tolérée.

4.1.Mise en place de la nutrition entérale

Lorsqu'un patient est incapable de maintenir une alimentation orale couvrant 2/3 des besoins pendant plus de 7 à 10 jours, une nutrition entérale doit être mise en place si le tube digestif est fonctionnel. En cas d'occlusion digestive basse, la nutrition entérale est contre-indiquée.

La nutrition entérale est considérée comme traitement adjuvant. Elle peut être prescrite à titre préventif ou dans le but de pallier l'aggravation d'une dénutrition déjà existante. La nutrition entérale peut enfin être délivrée au stade palliatif chez des patients sans traitement actif. Il est recommandé de mettre en place une nutrition entérale chaque fois que le traitement carcinologique risque de conduire à une dénutrition sévère en particulier lors du traitement des tumeurs des voies aérodigestives supérieures. La nutrition entérale doit être privilégiée dans les cas suivants : alimentation orale à risque, alimentation orale nulle ou insuffisante, optimisation de la prise en charge des patients avant le traitement. [100]

Pour une bonne adhésion, il est essentiel que le patient et son entourage aient des informations claires et adaptées à la situation. Être nourri de façon artificielle est une source de stress et d'angoisse. Ainsi, des conseils pratiques et un soutien sont nécessaires car voir les habitudes familiales bouleversées, la vie sociale modifiée ou de perdre le plaisir de manger... sont autant de craintes qui apparaissent pour le patient et ses proches. La sonde nasale par exemple peut poser le problème de l'esthétisme, et le fait d'avoir une sonde donne aussi l'impression que la maladie s'aggrave. [101]

Les explications porteront notamment sur l'intérêt de la mise en place de la nutrition entérale, le nom des produits utilisés, les quantités de produit à prendre et les horaires, le temps de passage, le passage de l'eau pour une hydratation quotidienne, l'utilisation du matériel à usage unique, les éventuelles complications et comment les éviter. [101]

Cependant, lorsque la question de la nutrition se pose et quand l'on souhaite étudier l'efficacité d'une méthode de nutrition, plusieurs niveaux (souvent complémentaires) peuvent être évalués, comme en témoigne la figure ci-après. Quelle que soit l'efficacité potentielle, elle décroît en cas de mauvaise tolérance. Et cette dernière dépend pour beaucoup du savoir faire des personnes qui l'administrent.

La démonstration d'une efficacité nutritionnelle peut être un prérequis à la démonstration de l'efficacité clinique. Les niveaux de preuve s'appuient sur des paramètres simples tels que le poids ou des marqueurs anthropométriques (penser aussi aux scores nutritionnels). L'appétit et la force musculaire sont également à évaluer car le patient en bénéficie directement. Les paramètres immunitaires suggèrent un bénéfice potentiel sur les complications infectieuses de la dénutrition.

D'autre part, l'efficacité dépend de facteurs telles la sévérité de la maladie initiale, de la comorbidité et aussi du hasard. L'influence des thérapeutiques spécifiques est aussi très importante.[102]

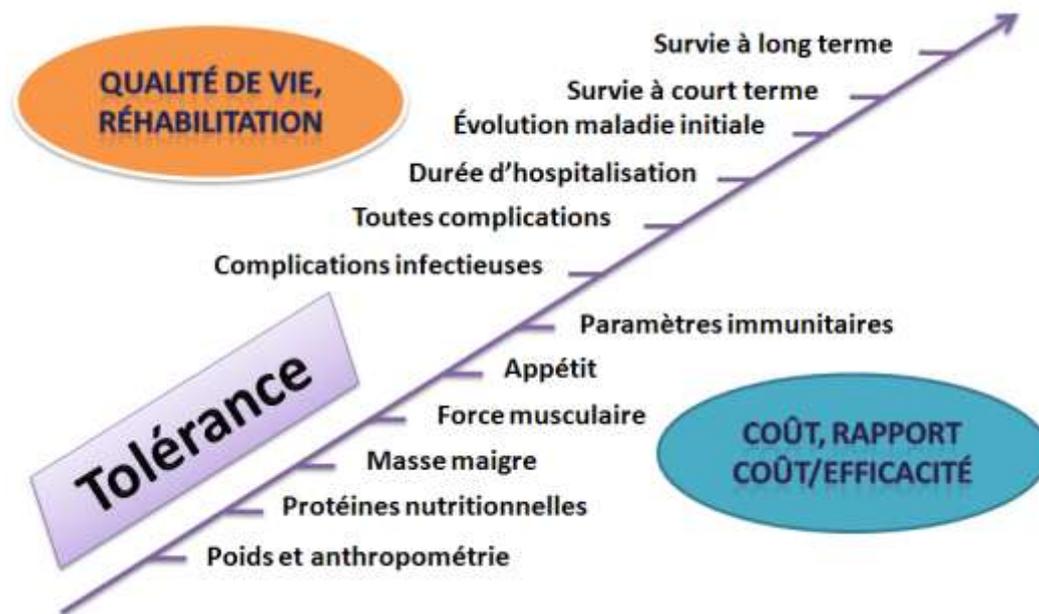


Figure 18: Niveaux d'efficacité de l'assistance nutritionnelle. D'après [102]

Certaines mesures sont importantes dans la mise en place pratique de la nutrition entérale, afin d'en améliorer la tolérance et l'efficacité. Ainsi pour éviter tout risque de reflux et de fausse-route, le patient ne doit pas être couché pendant l'administration du produit et dans l'heure qui suit. Il peut cependant rester en position semi-allongée, le buste devant rester surélevé. En effet, la pneumopathie d'inhalation est une complication grave liée au reflux du liquide nutritif dans les voies respiratoires, elle est favorisée par des troubles de la vidange gastrique. Elle se présente sous la forme d'une dyspnée, d'une fièvre et d'anomalie à la radiographie pulmonaire et peut entraîner l'arrêt de la nutrition clinique provisoirement. [94] et [103]

En nutrition entérale au long cours, la flore intestinale est déséquilibrée : il y a une modification du ratio entre les bactéries aérobies et anaérobies. [103] Apporter un peu de levures de temps à autre évite ce déséquilibre. Pour éviter la diarrhée, il faut éviter l'utilisation d'un produit trop osmolaire et/ou trop froid. Au contraire, en cas de constipation, maintenir une hydratation suffisante et si possible une activité physique. Si besoin, choisir un laxatif doux, type Lactulose®, éventuellement associé à des suppositoires s'il existe des troubles de l'évacuation. [94]

De plus, il est impératif de passer de l'eau en plus des produits dans la sonde pour atteindre les besoins liquidiens (environ 2,5 litres par jour).

4.2. Les produits de nutrition entérale

Les produits de nutrition entérale sont liquides et se présentent sous forme de poches prêtes à l'emploi. Ils sont classés selon les mêmes principes que ceux de la nutrition orale : modulaires/mélangés, hyper/normocaloriques, hyper/normoprotidiques, avec ou sans fibres.

Il existe en plus une classification selon le degré de polymérisation des nutriments, distinguant ainsi les mélanges polymériques et les mélanges « semi-élémentaires ». Les nutriments qui composent les mélanges polymériques sont peu ou pas dégradés alors que dans les mélanges « semi-élémentaires » les nutriments sont partiellement hydrolysés : on y trouve des oligopeptides, des triglycérides à chaînes moyennes et des disaccharides. [94] et [103]

Les produits polymériques doivent être utilisés en première intention chez la majorité des patients. [100] Il ne semble exister aucun avantage à utiliser des produits élémentaires ou semi-élémentaires lorsque le tube digestif est normal, d'autant plus que la vidange gastrique est alors plus lente, ce qui majore le risque d'inhalation (du fait de la stase gastrique). Ces produits sont à réserver aux patients qui présentent une malabsorption.

Les produits polymériques présentent différentes compositions nutritionnelles comme en témoigne le tableau ci-dessous ; le choix du produit est réalisé par le médecin et le diététicien.

Produits référencés	Volume (ml)	Energie /500 ml	P (g)	N (g)	G (g)	L (g)	Na (g)	Fibre (g)	Eau (ml)	Indications
SONDALIS ISO	500	500 kcal 1 kcal/ml	19	3	63	20	0,3	/	427	Situations normocataboliques : perte de poids entre 5 et 10% du poids habituel. Débuter une nutrition entérale.
SONDALIS FIBRES	500	500 kcal 1 kcal/ml	19	3	63	20	0,3	7,5	420	Situations normocataboliques avec NE de longue durée. Troubles du transit.
SONDALIS 1.5	500	750 kcal 1,5 kcal/ml	28	4,5	94	30	0,45	/	391	Situations hypercataboliques : nutrition péri-opératoire, en cours de traitement de chimiothérapie/ radiothérapie.
SONDALIS 1.5 FIBRES	500	750 kcal 1,5 kcal/ml	28	4,8	94	30	0,5	7,5	335	Situation hypercatabolique avec NE de longue durée. Troubles du transit.
SONDALIS HP	500	750 kcal 1,5 kcal/ml	37,5	6	85	29	0,4	/	389	Situations hypercataboliques avec besoins protéino-caloriques majorés : dénutrition sévère, escarre, brûlés, en cours de traitement de chimiothérapie/ radiothérapie, cicatrisation post chirurgicale.

Tableau XII: Exemples de choix de produits polymériques (M. Le Roy)

L'enrichissement en fibres des mélanges polymériques peut régulariser le transit intestinal, car l'apport de fibres alimentaires en alimentation entérale permet de maintenir l'équilibre de la flore intestinale ; mais cette adjonction augmente la viscosité du produit. [103]

L'apport calorique doit être de 35 à 45 kcal/kg/jour de poids actuel chez un patient en situation stable. L'apport hydrique recommandé est de 40 mL/kg/jour. [100]

4.3. Le matériel

4.3.1. Les sondes

Les produits de nutrition clinique liquides sont instillés au moyen d'une sonde d'alimentation qui peut être nasogastrique, nasojejunale, de gastrostomie ou de jéjunostomie.

Dans le cas d'une nutrition entérale prévue pour une durée maximum d'un mois, une sonde nasogastrique est introduite par le nez, poussée dans l'oesophage, puis dans l'estomac. Une sonde nasojejunale est plutôt indiquée chez un patient ayant des risques majeurs d'inhalation (reflux gastro-oesophagien ou antécédents chirurgicaux) et en cas de pancréatite aiguë. [100]

Une sonde de gastrostomie est introduite directement dans l'estomac au niveau d'une stomie, lorsqu'une nutrition de longue durée est envisagée ou qu'une chirurgie est programmée. Une sonde de jéjunostomie est généralement mise en place au cours d'une chirurgie de l'abdomen. En cas de nutrition gastrique définitive, la sonde peut être remplacée par un bouton de gastrostomie.[94] et [101]

4.3.1. Pompe

Le produit peut passer par simple gravité, la hauteur entre la poche et la sonde devant être de 90 cm minimum. Le produit reste dans son emballage d'origine. Le débit est alors réglé manuellement avec la molette de la tubulure, mais il n'est jamais régulier. Il est recommandé qu'il soit plus faible en jéjunostomie qu'en gastrostomie.

Grâce à l'utilisation de pompes électriques, la vitesse d'écoulement est maîtrisée et donc permet de limiter les reflux gastro-œsophagiens ou les diarrhées. [101] Le débit est augmenté de façon progressive et est adapté à la position de la sonde, à la tolérance, à l'état nutritionnel et à la pathologie du patient. [100]

4.4. Nutrition entérale en périopératoire

En préopératoire de chirurgie digestive lourde, les patients sévèrement dénutris (patients ayant une perte de poids supérieure à 10 % au cours des 6 derniers mois) peuvent bénéficier d'une nutrition artificielle préopératoire de 5 à 10 jours (réduction de 10 % de la morbidité postopératoire), permettant de diminuer les complications majeures. [100] et [104]

En postopératoire, la nutrition artificielle est également indiquée en cas de chirurgie lourde et de dénutrition sévère ou lorsque l'alimentation orale est susceptible de ne pas couvrir les besoins nécessaires (diminution des apports, augmentation des besoins). De nombreux patients se trouvent dans ce cas après des chirurgies telles les pancréatectomies, gastrectomies, oesophagectomies, résections intestinales étendues, chirurgie lourde buccopharyngée, etc. [100] Dans ces cas, la nutrition entérale diminue le risque de complication, favorise la cicatrisation de la plaie et permet une récupération plus rapide. Elle réduit ainsi aussi la durée du séjour à l'hôpital. [101]

4.5. Nutrition entérale en période de chimio/radiothérapie

Une nutrition entérale peut être recommandée au cours d'une chimiothérapie intensive.

De même une nutrition entérale est souvent proposée au cours d'une radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la bouche, de la gorge ou de l'œsophage. En effet des effets secondaires des traitements risquent de provoquer une dénutrition: diminution de la salive, altération du goût, douleurs importantes lorsque le patient avale sa salive ou des aliments, infections de la bouche, perte d'appétit. [101]

La nutrition entérale peut alors faire partie du protocole thérapeutique : nutrition comme traitement adjuvant facilitant la réalisation du traitement. Elle peut aussi débuter avant la mise en œuvre du traitement, pour la renutrition d'un patient ayant un mauvais état nutritionnel initial [100]

4.6. Choisir de préférence la nutrition entérale à la voie parentérale

Lorsqu'une nutrition artificielle est indiquée, il faut en principe préférer la voie entérale à la voie parentérale chaque fois que le tube digestif est fonctionnel et utilisable. En effet d'après les bonnes pratiques, la nutrition entérale semble en effet aussi efficace que la nutrition parentérale. De plus en postopératoire, la nutrition entérale précoce réduirait d'environ 17 % le risque de complications infectieuses par rapport à la nutrition parentérale [100]

5.6.1. *La nutrition parentérale*

La nutrition parentérale est une nutrition par voie veineuse (périphérique ou centrale) qui, moins physiologique que la nutrition entérale, n'est indiquée qu'en présence d'un intestin non fonctionnel ou inaccessible par voie entérale. [105]

Elle est généralement mise en place lorsque la nutrition orale est insuffisante ou en cas de contre-indication formelle à la nutrition entérale. Ces dernières sont :

- l'occlusion digestive basse (intestin grêle ou colo-rectum)
- le refus d'un patient correctement informé et compétent, car cette technique nécessite pour sa mise en œuvre et sa surveillance la coopération du patient
- le doute sur l'existence d'une pathologie digestive relevant de la chirurgie (perforation digestive, ischémie digestive). [100]

Les différents constituants d'une nutrition parentérale, lipides, glucides, acides aminés, peuvent être administrés en flacons séparés (méthode à l'ancienne), en mélange binaires (glucides et acides aminés) ou ternaires (glucides, acides aminés et lipides), éventuellement à reconstituer. [105] Des vitamines et oligoéléments sont à ajouter au moment de l'administration. Il existe des poches à 2 ou 3 compartiments complètes prêtes à l'emploi, ce qui limite les manipulations et donc le risque de contamination.

Les complications de la nutrition parentérale ne sont pas à négliger ; elles peuvent être classées en deux grandes catégories, techniques et métaboliques. Les complications techniques sont mécaniques (secondaires aux cathéters par exemple) et infectieuses, secondaires au risque septique lié à la présence du cathéter veineux. Les complications métaboliques ou nutritionnelles sont liées à une nutrition passive et se traduisent par exemple par des complications hépatobiliaires. [103]

5.6.2. *Les avantages théoriques de la nutrition entérale*

Les avantages théoriques suivants sont rattachés à la nutrition entérale :

- maintien de l'intégrité structurelle et fonctionnelle (sécrétions endocrines et exocrines, immunocompétence) du tube digestif ;
- maintien de la flore digestive ;
- maintien de l'immunité systémique ;
- amélioration de la perfusion intestinale ;
- réduction du risque d'ulcère de stress en cas d'agression ;
- meilleure assimilation des nutriments par rapport à la nutrition parentérale ;
- risque moindre de complications infectieuses et métaboliques qu'en cas de nutrition parentérale ;
- facilité de mise en œuvre relative par rapport à la nutrition parentérale (autonomie, retour à domicile) ;
- possible réduction de la réponse inflammatoire après chirurgie majeure (par rapport à la nutrition parentérale)
- réduction des coûts par rapport à la nutrition parentérale.

Cependant, la nutrition entérale peut être difficile à mettre en œuvre et ne pas couvrir les besoins nutritionnels et hydriques de certains patients. Une nutrition parentérale associée peut dans ce dernier cas être nécessaire pour compléter les apports. Enfin, en cas d'incertitude sur les possibilités de réaliser une nutrition entérale chez les patients instables, une attitude pragmatique peut se justifier et faire choisir une nutrition parentérale temporairement [100]

L'alimentation fait partie intégrante de confort et de la qualité de vie. Elle permet de faire face à la maladie en conservant un minimum d'autonomie. L'état nutritionnel du patient est un facteur pronostic important qu'il ne faut certainement pas négliger. Même si tous les moyens nécessaires doivent être mis en œuvre pour favoriser l'alimentation du patient, il ne faut tout de même pas s'orienter vers un acharnement alimentaire.

Les objectifs de l'alimentation doivent rester variables en fonction de la pathologie, du stade de la maladie et de l'état nutritionnel. Il demeure essentiel de tenir compte en priorité des désirs du patient, de ses habitudes alimentaires et culturelles mais aussi des changements induits par la maladie.

CONCLUSION

Le diagnostic d'un cancer est à l'origine de réactions émotionnelles de la part du patient et de sa famille, mais il y a aussi une réaction immédiate du côté du corps médical. Cette dernière se traduit par la mise en place de stratégies thérapeutiques pour lutter contre le cancer.

La cachexie cancéreuse est un phénomène complexe aboutissant à l'épuisement des réserves et donc à l'altération du statut nutritionnel. En effet de nombreuses perturbations, médiées notamment par des cytokines, sont imputables au cancer : les anomalies métaboliques, entraînant un hypercatabolisme, sont associées à l'inadéquation des apports par rapport à la dépense énergétique, ce qui conduit à la cachexie. L'anorexie est étroitement liée à cette dernière car les apports alimentaires sont limités par des troubles psychologiques, des obstacles mécaniques, des troubles sensoriels, la douleur...

L'arsenal thérapeutique peut déployer de la chirurgie, de la chimiothérapie, de la radiothérapie, soit autant de traitements susceptibles d'être à l'origine de l'aggravation du statut nutritionnel. Ceci s'explique notamment du fait des troubles digestifs engendrés et de l'augmentation des dépenses énergétiques nécessaires à la cicatrisation et/ou complications éventuelles. De plus, les traitements se font généralement par plusieurs cures, cette succession augmente donc d'avantage le risque de diminuer les apports. Enfin, l'hospitalisation est elle-même un facteur de dénutrition lié au changement des habitudes des repas, des horaires, d'un jeûne imposé pour un examen...

On met ainsi en évidence que le statut nutritionnel du patient cancéreux est à risque d'une altération rapide, du fait de la maladie elle-même mais aussi du fait de la succession des traitements. Pour le maintien de la stratégie thérapeutique, il est donc nécessaire de pouvoir évaluer cet état. Pour se faire, des évaluations cliniques et biologiques permettent de suivre l'évolution de données anthropométriques simples et de marqueurs biologiques spécifiques. L'association de marqueurs permet alors d'utiliser des scores de risques tels le « Mini Nutritional Assessment » ou « L'évaluation globale subjective » afin de réaliser une surveillance régulière du patient.

Que ce soit en prévention ou bien pour restaurer l'état nutritionnel déjà altéré, les consultations de diététiques, réalisés par un diététicien, s'adresse à tout patient atteint de cancer et ce, le plus tôt possible. Le but du suivi nutritionnel est de limiter l'impact de la dénutrition et notamment sur les fonctions immunitaires, musculaires, et digestives. Par ailleurs, le but est aussi de maintenir la qualité de vie en termes d'état physique, fonctionnel, cognitif, émotionnel et social. Les conséquences de la dénutrition se traduisent par une augmentation de la mortalité et de l'apparition de comorbidités, nécessitant d'espacer les cures de traitement et donc diminuant l'efficacité thérapeutique. Il faut éviter de tomber dans cette spirale de la dénutrition, ayant pour point de départ l'altération de l'état nutritionnel et conduisant à l'état grabataire du fait de dégradations en boucle.

Les bénéfices attendus des stratégies nutritionnelles sont différents en fonction de la gravité de la pathologie : améliorer le pronostic en améliorant la tolérance et la réponse aux traitements, éviter les complications de type escarres ou infections, et enfin assurer un confort relatif lorsque l'état est très altéré.

Au sujet des conseils nutritionnels à donner au patient, on lui expliquera le principe de l'alimentation enrichie fractionnée, adaptée lorsque l'appétit diminue et permettant de s'alimenter suffisamment mais par petites quantités. Il faut noter que l'alimentation s'adapte aux spécificités de chaque patient : en fonction des troubles sensoriels, des troubles de déglutition, troubles du transit, de ses goûts et de sa culture... L'environnement du repas est également à prendre en considération afin qu'il se déroule dans les meilleures conditions.

Si malgré ces conseils le statut nutritionnel est altéré, on peut proposer d'enrichir l'alimentation par la nutrition clinique orale. Cette technique met à disposition du patient des aliments qui sont dits « destinés à des fins médicales spécialisées » du fait de leur composition hypercalorique et/ou hyperprotéinée. Ces compléments nutritionnels s'adaptent également à chaque patient en de par la variation des compositions, parfums, textures.

Si la déglutition devient impossible, par exemple suite à cure de chimiothérapie ou de radiothérapie d'un cancer ORL, ou que la complémentation orale est toujours insuffisante, une nutrition entérale peut être envisagée. Cette dernière est également mise en œuvre en péri-opératoire, pour diminuer le risque de complication et favoriser la cicatrisation. Quant à la nutrition parentérale, elle est généralement mise en place en cas de contre-indication à la

nutrition entérale. En effet, ce n'est pas la méthode à privilégier car elle est beaucoup moins physiologique et constitue une porte d'entrée à des infections.

Cette thèse a pour but de mettre en évidence l'importance de la surveillance de l'état nutritionnel dès le diagnostic du cancer, et de mettre en place différentes stratégies de nutrition pour éviter son altération ou le rétablir. Veiller à l'état nutritionnel n'a pas seulement pour but de maintenir un confort relatif au patient, on peut le considérer comme un véritable traitement adjuvant des thérapeutiques mises en place. Grâce au maintien du statut nutritionnel, la mortalité et le risque d'apparition de comorbidités diminuent, permettant une meilleure tolérance des traitements et donc espérer un meilleur pronostic. Les pharmaciens d'officine ont le rôle de le rappeler au patient et à sa famille, en conseillant les compléments nutritionnels oraux et en encourageant les consultations diététiques.

ANNEXES

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Altrétamine (Hexastat®)-HMM	Agent alkylant	Myélosuppression dose limitante. Neutropénie, thrombopénie, N & V. Neurotoxicité (sommolence, confusion, troubles sensitifs)	ADK ovarien réfractaire
Aziathioprine (Imurel®)	Antimétabolite analogue purinique transformé <i>in vivo</i> en 6 mercaptopurine	Myélosuppression dose limitante. N & V, diarrhée, fièvre, myalgies	Hémopathies, transplantation rénale et arthrite rhumatoïde
Bléomycine (Bléomycine®)-Bléo	Antibiotique antitumoral : cassure des brins d'ADN	Toxicité pulmonaire avec risque de fibrose irréversible; fièvre, rashes cutanés, myélosuppression, N & V	Tumeurs germinales, MdH, carcinomes épidermoïdes. Agent sclérosant des épanchements néoplasiques
Busulfan (Myléran®, Busilvex®)-BSF	Agent alkylant	Myélotoxicité cumulative. N & V. Maladie veino-occlusive à fortes doses. Troubles de la vision, confusion, somnolence	Leucémie myéloïde chronique, greffe de moelle (hautes doses)
Capécitabine (Xéloa)	Antimétabolite (prodrogue active per os)	Toxicité médullaire, érythrodysesthésie palmoplantaire	ADKs métastatiques du sein et du colon
Carboplatine (Carboplatine®, Paraplatine®)-Carbo, CBDCA	Agent alkylant atypique entraînant des cross-links entre les brins d'ADN, avec rupture de brin lors de la replication	Toxicité médullaire (thrombopénie)	ADK ovarien, cancer du testicule, carcinomes ORL, cervico-utérins et bronchopulmonaires
Carmustine (BiCNU®)-BCNU, Bischloronitrosourée	Agent alkylant indépendant du cycle, nitrosourée	Myélosuppression lente et cumulative. N & V. Hyperpigmentation, toxicité rénale	Tumeurs cérébrales primitives, myélome multiple, MdH. LMNH
Chlorambucil (Chloraminophène®)	Agent alkylant indépendant du cycle	Myélosuppression. N & V	LLC, LMNH de faible grade, maladie de Waldenström, myélome multiple

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Cisplatine (Cisplatine®)-DDP, DDP, Cisplatinum,	Agent alkylant atypique	Néphrotoxicité limitante. Neuropathie périphérique douloureuse. N & V. Ototoxicité cumulative	Presque toutes les formes de tumeurs solides et de lymphomes
Cyclophosphamide (Endoxan®)-CTX, CPM, Cy	Agent alkylant de référence, indépendant du cycle cellulaire	Toxicité médullaire (neutropénie), N & V. Cystite hémorragique à doses élevées	Nombreuses tumeurs solides épithéliales et lymphomateuses
Cytarabine (Aracytine®)-AraC, Cytosine Arabinoside	Agent antimétabolite qui s'incorpore à l'ADN lors de la phase S, bloquant la replication	Myélosuppression souvent sévère touchant les trois lignées. N & V. Érythème cutané desquamatif. Kératoconjonctivite. Ataxie dose-dépendante pouvant être irréversible	Leucémie aiguë myéloïde et lymphoïde, LMNH
Dacarbazine (Déticène®)-DTIC	Agent alkylant atypique, méthylant la guanine, indépendant du cycle	Toxicité médullaire : N & V sévères. Fièvre et syndrome grippal	Mélanome malin, MdH, sarcomes, neuroblastomes
Dactinomycine (Cosmegen®)-Actinomycine D, ACT-D	Antibiotique antitumoral bloquant la transcription en se fixant à l'ADN	Myélosuppression dose-limitante. N & V, érythème cutané, acné, hyperpigmentation cutanée	Tumeur de Wilms, sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, tumeurs germinales, tumeurs trophoblastiques, LAM
Daurubicine (Cérubidine®)-Rubidomycine	Antibiotique antitumoral, classe des anthracyclines, agent intercalant	Médicament vésicant obligeant à des précautions d'administration. Toxicité médullaire dose limitante. Alopecie, N & V et mucite buccale. Cardiomyopathie rare pour une dose cumulée < à 400 à 500 mg/m ²	Leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques
Docétaxel (Taxotère®)	Taxane semi-synthétique inhibant la formation du fuseau mitotique en empêchant la polymérisation de la tubuline conduisant à la mort des cellules en mitose	Myélosuppression systématique et dose limitante. Alopecie, anasarque. Neuropathie périphérique fréquente. Réaction d'hypersensibilité prévenue par les corticoïdes	Cancer du sein métastatique, cancer bronchopulmonaire non à petites cellules. ADK ovarien. Carcinomes épithéliaux divers

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Doxorubicine (Doxorubicine®)-Adriamycine	Antibiotique antitumoral, classe des anthracyclines, agent intercalant	Agent très vésicant, précautions d'administration évitant toute extravasation. Myélosuppression systématique dose limitante. Cardiotoxicité cumulative significative au-delà de 400-500 mg/m ² réduite par le dexrazoxane (Cardioxane®). Effets cardiaques aigus rares mais imprévisibles. N & V, diarrhée, rashes cutanés, alopecie fréquente	Grande variété de cancers : sein, sarcomes, MdH, tumeurs pédiatriques, LMNH, ovaire
Epirubicine (Farmorubicine®)	Antibiotique antitumoral, classe des anthracyclines, agent intercalant	Myélosuppression systématique et dose limitante. Alopecie. Risque de nécrose en cas d'extravasation. N & V. Stomatite. Toxicité cardiaque peu fréquente	Chimiothérapie adjuvante après traitement local des cancers du sein
Estramustine (Estracyt®)	Association d'un oestrogène et d'un alkylant	N & V, impuissance, céphalées, gynécomastie	Cancer de la prostate
Etoposide (Etoposide®) VP-16, Etopodophyllotoxine	Alcaloïde végétal inhibant la topoisomérase II. Partiellement dépendant du cycle cellulaire	Myélosuppression (leucopénie) systématique et dose limitante. N & V, stomatite. Pas d'alopecie marquée	Tumeurs germinales, cancer bronchopulmonaires à petites cellules, lymphomes, tumeurs cérébrales
Floxuridine (FUDR®)-FdUR, Fluorodéoxyuridine	Antimétabolite analogue du nucléotide pyrimidique cycle dépendant	Administré en bolus intra-artériel, la myélosuppression est minime. Diarrhée, stomatite, N & V, cholestase	Infusion intra-artérielle pour les ADKs digestifs métastatiques au foie
Fludarabine (Fludara®)-FAMP	Antimétabolite analogue du nucléotide purique. Partiellement cycle dépendant	Neurotoxicité (cécité corticale, somnolence, coma, démyélinisation) à doses élevées. Myélosuppression moyenne limitante	Leucémie lymphoïde chronique, LMNH de faible grade

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
5-Fluorouracil (Fluorouracile®)-5-FU	Antimétabolite pyrimidique inhibant la thymidylate synthétase, partiellement cycle dépendant	Toxicité digestive (mucite, diarrhée). Myélosuppression diminuée par l'administration parentérale continue. Dermite toxique et syndrome main-pied. Rarement ataxie cérébelleuse et ischémie myocardique	ADKs coliques, rectaux, pancréatiques, mammaires. Présent dans de nombreux protocoles de polychimiothérapie pour des néoplasies diverses. Utilisable en topique pour les carcinomes cutanés superficiels et diffus
Gemcitabine (Gemzar®)	Antimétabolite analogue d'un nucléoside inhibant la synthèse de l'ADN. Cycle dépendant	Toxicité médullaire moyenne, N & V, fièvre	ADKs pancréatiques avancés, cancer du sein métastatique, cancer de la vessie
Hydroxy-urée (Hydrea®)-Hydrocarbamide	Antimétabolite cycle dépendant inhibant la ribonucléotide réductase indispensable à la formation de déoxyribose pour la synthèse de l'ADN	Myélosuppression habituelle dose limitante. Rashes cutanés, fièvre	Leucémie myéloïde chronique et autres maladies myéloprolifératives; Formes avancées et/ou réfractaires de mélanomes malins, cancers ovariens, ORL ou utérins
Ifosfamide (Holoxan®)	Agent alkylant indépendant du cycle	Myélosuppression, cystite hémorragique et neurotoxicité centrale (léthargie, coma, épilepsie) dose limitantes. Le Mesna prévient la cystite	Tumeurs germinales récidivantes, nombreuses autres tumeurs comme les sarcomes, les LMNH, la MdH, les ADKs du sein et de l'ovaire
Irinotécan (Campto®)-CPT-11	Inhibiteur de la topoisomérase I partiellement cycle dépendant. Camptothécine semi-synthétique	Myélosuppression (neutropénie), diarrhée, N & V, rashes cutanés, alopecie	ADKs colorectaux récidivants ou réfractaires. Cancers du poumon, de l'ovaire, LMNH
L-Asparaginase (Kidrolase®)	Enzyme naturel d'origine bactérienne (E. coli) clivant l'asparagine acide aminé essentiel indispensable à la division cellulaire	Réaction d'hypersensibilité pouvant être grave nécessitant un test à faible dose. Coagulopathie fréquente. N & V, anorexie, insuffisance rénale labile. Confusion, asthénie, pancréatite, fièvre	Leucémies aiguës myéloïde et lymphoïde, leucémies myéloïde et lymphoïde chroniques, LMNH

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Lomustine (Bélustine®)-CCNU	Agent alkylant, classe des nitrosurées, indépendant du cycle	Toxicité médullaire dose limitante et cumulative. N & V. Fibrose pulmonaire à long terme	Tumeurs cérébrales primitives, MdH. Mélanome, myélome multiple, LMNH et ADK du sein
Méchloréthamine (Caryolysine®)-Moutarde azotée, HN2	Agent alkylant indépendant du cycle	Agent fortement vésicant avec risque élevé de nécrose tissulaire si extravasation. Myélosuppression dose limitante. N & V, alopecie, stérilité	Hémopathies malignes diverses et certaines tumeurs de l'enfant. Utilisation topique pour les lymphomes T
Melphalan (Alkérán®) sarcolysine, I-PAM	Agent alkylant indépendant du cycle	Myélosuppression dose limitante prolongée et cumulative. Diarrhée, stomatite	Myélome multiple. ADK ovarien. Conditionnement à la greffe de moelle, perfusion de membre
Mercaptopurine (Purinethol®), 6-mercaptopurine, 6-MP	Antimétabolite analogue purinique essentiellement phase S dépendant	Myélosuppression marquée et dose limitante. N & V, diarrhée, anorexie, stomatite. Risque rare d'hépatopathie fulminante	Leucémie aiguë lymphoblastique et autres hémopathies malignes
Méthotrexate (Méthotrexate®) Améthoptérine, MTX,	Antimétabolite antifolate bloquant la synthèse des nucléotides en inhibant la dihydrofolate réductase. Dépendant du cycle	Myélosuppression dose limitante, stomatite, diarrhée. Réactions cutanées, fibrose pulmonaire, insuffisance rénale réversible, encéphalopathie surtout après hautes doses, administration intrathécale ou irradiation cérébrale simultanée	Grande variété de néoplasies : leucémies aiguës, lymphomes, ADK du sein, de la vessie, ORL, sarcomes
Mitomycine C (Amétycine®)	Antibiotique antitumoral inhibant la synthèse de l'AFN et de l'ARN	Agent vésicant obligeant à des précautions d'administration. Myélosuppression fréquente dose limitante avec nadir retardé à 4 semaines. N & V, stomatite, rashes, fièvre. Rarement maladie veino-occlusive, syndrome hémolytique et urémique, pneumopathie interstitielle	ADKs gastriques et pancréatiques. Cancers du sein et du poumon

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Idoxantrone (Novantrone®)-DHAD, 2-hydroxy-anthracène-dione	Antibiotique antitumoral classe des anthracyclines	Myélosuppression (neutropénie) dose limitante. N & V, stomatite, diarrhée. Faible cardiotoxicité, dose dépendante	Leucémie aiguë myéloblastique, carcinome prostatique. ADK du sein, LMNH, hépatocarcinome
Ixabipatine (Eloxatine®)	Agent alkylant atypique entraînant des cross-links entre et à l'intérieur des brins d'ADN, conduisant à l'apoptose au-delà d'un certain niveau de dommage à l'ADN	Neurotoxicité : neuropathie périphérique transitoire à effet cumulatif, dose limitante. Toxicité médullaire moyenne, asthénie, N & V, diarrhée, stomatite, réactions d'hypersensibilité. Laryngospasme rare	ADKs colorectaux métastatiques association avec le 5FU et la leucovorine
Paclitaxel (Paclitaxel®, Taxol®)	Taxane d'origine naturelle inhibant la dépolymérisation de la tubuline du fuseau conduisant à l'apoptose des cellules en division	Agent vésicant en cas d'extravasation. Myélosuppression (neutropénie) fréquente et dose limitante. Mucite, neuropathie périphérique cumulative mais aussi aiguë, algique, survenant pendant plusieurs jours après chaque administration. Effets cardiovasculaires (hyper ou hypotension, arythmie). Hypersensibilité réduite par les corticoïdes et les antihistaminiques. Alopecie complète, N & V, diarrhée	Traitement adjuvant, de première et deuxième ligne des ADKs du sein et de l'ovaire. Cancer du poumon, ORL et de la vessie
Pentostatine (Nipent®)	Antimétabolite analogue purinique inhibant l'adénosine déaminase, partiellement cycle dépendant	Myélosuppression dose limitante avec lymphopénie sévère. Anémie et thrombopénie fréquentes. N & V, fièvre, asthénie, anorexie, diarrhée, stomatite. Risque rare d'hépatite, de nécrose rénale tubulaire et de troubles neurologiques centraux	Leucémie à tricholeucocytes. LMNH et leucémie lymphoïde chronique
Plicamycine (Mithramycine®)	Antibiotique antitumoral partiellement cycle dépendant	Agent vésicant si extravasation. Thrombopénie et troubles de la coagulation doses limitants. N & V, stomatite, diarrhée, rashes cutanés. Nécrose cutanée rare	Traitement de l'hypercalcémie maligne. Tumeurs germinales et leucémie myéloïde chronique en crise blastique

Nom générique (nom commercial) abréviation	Classe médicamenteuse	Effets secondaires principaux	Indications
Vinblastine (Velbé®)-VLB, Vincleucoblastine	Vinca-alkaloïde inhibant la polymérisation de la tubuline et par voie de conséquence la mitose. Cycle dépendant spécifique de la phase G2	Agent vésicant demandant des précautions d'administration. Myélosuppression (neutropénie) dose limitante. Neuropathies périphériques moins fréquentes qu'avec la vincristine. N & V, constipation. Rares syndromes de sécrétion inappropriée d'ADH ou d'angor	Grand nombre de néoplasies diverses : MdH, LMNH, tumeurs germinales, ADK du sein
Vincristine (Oncovin®)- Leucocristine, VCR	Vinca-alkaloïde inhibant la polymérisation de la tubuline et par voie de conséquence la mitose. Cycle dépendant spécifique de la phase G2	Agent vésicant demandant des précautions d'administration. Neuropathie périphérique cumulative dose limitante, atteinte viscérale ou centrale moins fréquente. Myélosuppression moyenne, N & V, constipation	MdH, LMNH, leucémies aiguës, rhabdomyosarcome, tumeur d'Ewing, neuroblastome, tumeur de Wilms et diverses autres néoplasies
Vinorelbine (Navelbine®)- 5'- noranhydrovinblastine, NVB	Vinca-alkaloïde semi-synthétique inhibant la polymérisation de la tubuline et par voie de conséquence la mitose. Cycle dépendant spécifique de la phase G2	Agent vésicant demandant des précautions d'administration. Myélosuppression (neutropénie) dose limitante. Neuropathie périphérique moins marquée qu'avec la vincristine	ADK du sein en récurrence, cancer du poumon non à petites cellules en combinaison avec le platine

Nom générique (nom commercial) abréviation	Classe médicamenteuse	Effets secondaires principaux	Indications
Procarbazine (Natulan®)-N- methylhydrazine	Agent alkylant indépendant du cycle	Myélosuppression systématique dose limitante. N & V, rashes, photosensibilisation cutanée, anorexie, diarrhée, stomatite, pneumopathie interstitielle	MdH, LMNH, myélome multiple, tumeurs cérébrales primitives, mélanome et cancer du poumon
Streptozocine (Zanosar®)	Agent alkylant, indépendant du cycle	N & V, douleurs intestinales. Néphrotoxicité dose limitante. Myélosuppression modérée	Cancers pancréatiques insulaires métastatiques, tumeurs carcinoïdes avancées, cancers pancréatiques
Témozoïomide (Temodal®)	Agent alkylant particulier d'action voisine de celle de la dacarbazine mais franchissant la barrière hémato-cérébrale	Myélosuppression dose limitante pouvant être cumulative. N & V, céphalées, asthénie	Astrocytomes de haut grade en évolution, autres gliomes et mélanome malin métastatique
Téniposide (Téniposide®)-VM-26, PTG	Inhibiteur de la topoisomérase II d'action équivalente à celle de l'étoposide	Myélosuppression (neutropénie) systématique et dose limitante. N & V, alopecie	Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant. Diverses néoplasies notamment cancer du poumon épidermoïde
Thioguanine (Lanvis®)- 6-TG	Antimétabolite analogue purinique dépendant du cycle	Leucopénie et thrombopénie fréquentes dose limitantes. N & V, stomatite, diarrhée	Leucémie aiguë myéloblastique et autres leucémies
Thiotépa (Thiotépa®) Triéthylène- thiophosphoramidate, TSPA	Agent alkylant indépendant du cycle cellulaire	Myélosuppression (neutropénie) dose limitante et cumulative. N & V, anorexie, diarrhée, stomatite. Administration intravésicale entraîne hématurie, dysurie	ADK du sein, de l'ovaire, MdH, LMNH. Traitement intravésical des formes superficielles de cancers vésicaux
Topotécan (Hycamtin®, Campto®)	Camptothécine semi-synthétique inhibant la topoisomérase I nécessaire à la transcription et à la réplication	Myélosuppression (neutropénie) dose limitante. N & V, diarrhée, céphalées, asthénie, fièvre	ADK ovarien réfractaire ou en récurrence. Carcinome bronchique à petites cellules en récurrence. Leucémies myéloïdes

Annexe 1: Médicaments cytotoxiques anticancéreux et leurs effets secondaires principaux.

N. DALY-SCHVEITZER (2008) - Médicaments anticancéreux cytotoxiques – *in-* Suivi médical du patient traité pour un cancer. De l'annonce du traitement au suivi à long terme en médecine de ville - Pages 42 à 47

Index de Risque Nutritionnel^(3,4)
(BUZBY)
Prendre la valeur inférieure approchant du taux d'albumine.

Albumine (g/l) Variation poids (%)	41	39	37	35	33	31	29	27
0	104,0	100,9	97,9	94,9	91,8	88,8	85,8	82,7
1	103,6	100,5	97,5	94,4	91,4	88,4	85,3	82,3
2	103,1	100,1	97,1	94,0	91,0	88,0	84,9	81,9
3	102,7	99,7	96,7	93,6	90,6	87,5	84,5	81,5
4	102,3	99,3	96,2	93,2	90,2	87,1	84,1	81,0
5	101,9	98,9	95,8	92,8	89,7	86,7	83,7	80,6
6	101,5	98,4	95,4	92,4	89,3	86,3	83,2	80,2
7	101,1	98,0	95,0	91,9	88,9	85,9	82,8	79,8
8	100,6	97,6	94,6	91,5	88,5	85,5	82,4	79,4
9	100,2	97,2	94,2	91,1	88,1	85,0	82,0	79,0
10	99,8	96,8	93,7	90,7	87,7	84,6	81,6	78,5
12	99,0	95,9	92,9	89,9	86,8	83,8	80,7	77,7
14	98,1	95,1	92,1	89,0	86,0	83,0	79,9	76,9
16	97,3	94,3	91,2	88,2	85,2	82,1	79,1	76,0
18	96,5	93,4	90,4	87,4	84,3	81,3	78,2	75,2
20	95,6	92,6	89,6	86,5	83,5	80,4	77,4	74,4

Normal
Dénutrition modérée
Dénutrition sévère

(3) Anaes. Service des recommandations professionnelles. Septembre 2003

(4) Nitenberg G et al. Manuel de nutrition clinique de l'adulte en réanimation. Société de Réanimation de Langue Française. Ed Elsevier Paris. 2005 pp 15-17.

Annexe 2: Index de Buzby (D'après plaquette Baxter "Prise en charge de la dénutrition" 2009)

Évaluation de l'état nutritionnel

M.N.A^{TM*} (Mini Nutritionnel AssessmentTM)

1. Questionnaire de «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 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie	<input type="text"/>
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="text"/>
C	Motricité	0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="text"/>
D	Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?	0 = oui 2 = non	<input type="text"/>
E	Problèmes neuropsychologiques	0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique	<input type="text"/>
F	Indice de Masse Corporelle (IMC = poids/(taille) ² en kg/m ²)	0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="text"/>

2. Score de «dépistage» (max. 14 points)

- **12 pts ou plus** > normal (pas besoin de continuer l'évaluation)
- **11 pts ou moins** > possibilité de malnutrition : faire le M.N.ATM intégral

ADDITION
DES SCORES

*Validés auprès des plus de 65 ans.

©1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland,
Trademark Owners





Evaluation de l'état nutritionnel Mini Nutritional Assessment MNA™

Nom:	Prénom:	Sexe:	Date:
Age:	Poids, kg:	Taille en cm:	Hauteur du genou, cm:

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 mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?
0 = anorexie sévère
1 = anorexie modérée
2 = pas d'anorexie

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

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

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

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

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

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

12 points ou plus normal pas besoin de continuer l'évaluation
11 points ou moins possibilité de malnutrition – continuez l'évaluation

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

K Consomme-t-il?
• Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui non
• Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses? oui non
• Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille? oui non
0,0 = si 0 ou 1 oui
0,5 = si 2 oui
1,0 = si 3 oui

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

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

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

O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)
0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition

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

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

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

Evaluation globale

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

H Prend plus de 3 médicaments
0 = oui 1 = non

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

Evaluation globale (max. 16 points)

Score de dépistage

Score total (max. 30 points)

Ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology*. Supplement 2:215-28.
Rubenstein LZ, Harbor J, Guigoz Y and Vellas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly". Vellas B, Garry PJ and Guigoz Y, editors. Nestlé Nutrition Workshop Series, Clinical & Performance Programmes, vol. 1. Karger, Bâle, in press.
© 1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

Appréciation de l'état nutritionnel

de 17 à 23,5 points risque de malnutrition

moins de 17 points mauvais état nutritionnel

Annexe 4:MNA Complet (Nestlé Nutrition)

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

Annexe 5: questionnaire européen sur la Qualité de vie QLQ-C30

(http://urologie-chu-mondor.aphp.fr/_recherche/protocoles/QoL.pdf mars 2010)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 : G. NITENBERG, B. RAYNARD (2007) - Physiopathologie de la cachexie cancéreuse- *in* - Traité de nutrition artificielle de l'adulte – N. Canot, D. Barnoud, S. Schneider, M.P. Vasson, M. Hasselmann, X. Lerverve – Springer - Pages 747 à 76

2 : B. RAYNARD, C. EVEN - Conséquences nutritionnelles et métaboliques des cancers digestifs – *in* - Progrès en hépato gastro-entérologie ; Nutrition en pathologie digestive – A. piquet, X. Hebuterne - DOin - Pages 17 à 21

3 : Dictionnaire Garnier-Delamare. 29^{ème} Edition. Maloine.

4 : M.P. VASSON, A. JARDEL – adipocyte, cellule endocrine – *in* - Principes de nutrition pour le pharmacien - Lavoisier - Page 296.

5 : G. MASKARINEC, C. WOOLCOTT, J.S. STEUDE, AA FRANKE, R.V. COONEY (2010) - The relation of leptin and adiponectin with breast density among premenopausal women – European Journal of cancer prevention - Volume 19 – Pages 55 à 56.

6 : W.K. HOU *et al.* (2007) - Adipocytokines and breast cancer risk - Chinese Medical Journal – Volume 18 – Pages 1592 à 1596.

7 : F. BOZZETI *et al.* (2009) – ESPEN Guidelines on parenteral nutrition : Non surgical oncology - Clinical nutrition.

8 : C. BING *et al.* (2002) - Expression of uncoupling proteins-1, -2 and -3 mRNA is induced by an adenocarcinoma-derived lipid-mobilizing factor - British Journal of Cancer – Volume 86 – Pages 612 à 618.

9 : R.J.E SKIPWORTH, M. DAHELE, K.C.H FEARON (2006)– Diseases associated with cachexia: cancer – *in* - Pharmacotherapy of cachexia – Chapitre 7 - Pages 122 à 125 – Taylor&Francis Group.

10 : A. MICHAEL CALIGIURI (2007) – The biology and cancer cachexia and the role of TNF- α - *in* - Cytokines in the genesis and treatment of cancer - Chapitre 16 - Pages 292 à 296 - Humana Press.

11 : <http://ecole-de-la-dénutrition.com> (octobre 2009)

12 : <http://www.sante.gouv.fr> (2004) point sur la douleur : la douleur en questions (chapitre 11 - douleur cancéreuse - Pages 50 à 53)

-
- 13 : E.PICHARD (2004) - Evaluation de la douleur en oncologie- *in* - Douleurs en oncologie - P. Poulain - John Libbey - Page 13.
- 14 : M. DUCREUX (2004) - Douleurs digestives et carcinose péritonéale - *in* - Douleurs en oncologie - P. Poulain - John Libbey - Pages 45 à 51.
- 15 : X. HEBUTERNE (2009) - Nutrition of cancer patient: time to care – Oncologie – Volume 11- Pages 187 à 189.
- 16 :S. DAUCHY, P. ROUBY (2004) – Prise en charge psycho-oncologique – *in* - Douleurs en oncologie - P. Poulain. - John Libbey - Pages 61 à 67..
- 17 : J.F. BIARD, C. BOBIN-DUBIGEON, S. PLESSARD, J. AUBRY (2008) - Module cancérologie, 4^{ème} année. Faculté de pharmacie Nantes.
- 18 : K.K. SANKHALA *et al.* (2009) - Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: a focus on aprepitant - Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – Volume 12 - Pages 1607 à 1614.
- 19 : W. KAIKANI, P. BACHMANN (2009) - Conséquences d'une comorbidité trop souvent négligée en cancérologie : la dénutrition - Bulletin du cancer - Volume 96 - Numéro 6 - Pages 659 à 664.
- 20 : N. DAILY-SCHVEITZER (2008) - Effets secondaires hématologiques des traitements – *in* - Suivi médical du patient traité pour un cancer. De l'annonce du traitement au suivi à long terme en médecine de ville – Masson - Pages 80-85.
- 21 : J. LAFAYETTE – (2003) - Érythropoïétine et anémie : quand la qualité de vie et la survie s'opposent - Bulletin du Cancer - Volume 90 - Numéro 12 – Page 1033.
- 22 : J.F. LATOUR (2006) - Séance thématique. Pratiques pharmaceutiques en cancérologie : de l'hôpital à l'officine ; Facteurs de croissance hématopoïétiques – Annales Pharmaceutiques Françaises – Volume 64 – Page 6.
- 23 : e-cancer.fr - Cancer info : guide « comprendre la radiothérapie » (Octobre 2009)
- 24 : arc-cancer.net/La-radiotherapie/article/La-radiotherapie.html - Traitements et soins du cancer : la radiothérapie (octobre 2009)
- 25 : HAUTE AUTORITE DE SANTE (2009) - Cancer des voies aérodigestives supérieures - Guide médecins ; Affections de longue durée - ALD 30 - Pages 20 à 21.
- 26 : e-cancer.fr - Cancer info : Les types de chirurgie et leurs buts. (novembre 2009)

-
- 27 : M. CAMPONE, D. BERTON-RIGAUD, E. BOURBOULOUX, A. LE POURHIET (2007) - Avantages et inconvénients des thérapies orales pour les patients – Eurocancer, centre gauducheau Nantes.
- 28 : L. CHEVALLIER (2005) - Nutrition : principes et conseils : les recommandations - Abrégés Massons - 2^{ème} édition - Pages 49 à 50.
- 29 : M.P. VASSON, A. JARDEL - nutrition et diabète – *in* -Principes de nutrition pour le pharmacien - Edition TEC&DOC- Lavoisier - Page 319.
- 30 : A. PINEAU (2008) - Cours de nutrition « Les oligo-éléments » - 4^{ème} année de pharmacie, Faculté de Nantes.
- 31 : P. BACHMANN *et al.* (2002) – Bonne pratiques diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle – Nutrition Clinique et Métabolisme – Volume 16 – Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS et la FNCLCC - Pages 97 à 124.
- 32 : J.F. ZAZZO (1998) - Evaluation clinique – *in* - Exploration de l'état nutritionnel - C. Cynober et C. Aussel - Editions médicales internationales - Pages 27 à 44.
- 33: RAPPORT ANAES (2003) - Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés - service des recommandations professionnelles.
- 34 : F. ZIEGLER, P. DECHELOTTE (1998) - Dépistage de la dénutrition en pathologie digestive – *in* - Exploration de l'état nutritionnel - Cynober et C. Aussel - Editions médicales internationales - Pages 1 à 14.
- 35 : P.E. BALMER (2001) - Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia - Clinical Nutrition - Volume 20 – Pages 271 à 273.
- 36 : J.C. MELCHIOR *et al.* (2007) - Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel - *in* - Traité de nutrition artificielle de l'adulte – N. Canot, D. Barnoud, S. Schneider, M.P. Vasson, M. Hasselmann, X. Leverage – Springer - Pages 415 à 432.
- 37 : J.A. ALEXANDRE (2004) - Pré-albumine - Biologie clinique -Volume 90 – Page 750.
- 38 : MURRAY A. POTTER, G. LUXTON (2002) - Transthyretin measurement as a screening tool for protein calorie malnutrition in emergency hospital admissions - Clinical chemistry and laboratory medicine – Volume 40 – Pages 1349 à 1354.
- 39 : A.M. SPIEKERMAN (1993) - proteins used in nutritional assessment – Journal of laboratory and clinical medicine – Volume 13 – Pages 353 à 369.
- 40 : M.C. REVENANT - Transferrine - Biologie clinique - Volume 90 – Page 910.

41 : L. CYNOBER, C. AUSSELC (2004) - Exploration biologique du statut nutritionnel – Nutrition clinique et métabolisme – volume 18 – Pages 49 à 56.

42 : Y. INGENGLEEK, Y.A. CARPENTIER (1985) - A pronostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients - International Journal for Vitamin and Nutrition Research – Volume 55 - Pages 91 à 101.

43 : A.S. Detsky *et al.* (1987) - What is subjective global assessment of nutritional status? - Journal of Parenteral and Enteral Nutrition - Volume 11- Numéro 1- Pages 8 à 13.

44 : C. CHAMBRIER - Nutrition artificielle péri-opératoire – *in*- Progrès en hépato gastro-entérologie ; Nutrition en pathologie digestive – M.A. piquet et X. Hebuterne - Dupas - Pages 45 à 47

45 : X. HEBUTERNE *et al* (2007) - Effets des cancers sur l'état nutritionnel et la prise alimentaire: la perception des malades - Nutrition clinique et métabolisme – Volume 21 - Page 31 à 46

46 : M.E. SHILLS (1979) - Principles of nutritional therapy –Cancer -. Volume 43 – Pages 2093 à 2102.

47 : SOCIETE FRANCAISE D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION (conférence de consensus) (1998) - Nutrition de l'agressé - Nutrition clinique et métabolisme – Volume 12 – Pages 3 à 127.

48 : FNLCC (2000) –Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique en cancérologie : la consultation ; Standards, Options et recommandations

49 : HAUTE AUTORITE DE SANTE (2006)- Recommandations pour la pratique clinique. La consultation diététique réalisée par un diététicien

50 : B. GUY-GRAND (1997)- Alimentation en milieu hospitalier : rapport de mission à Monsieur le Ministre chargé de la santé

51 : B. RAYNARD, J. GACHET (2009) - Nutrition du sujet âgé cancéreux – *in* - Traité de nutrition de la personne âgée -SPRINGER.

52 : HAUTE AUTORITE DE SANTE (2003) – Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés ; Pratique des recommandations professionnelles

53 : RAYNOUD-SIMON (2009) - Dénutrition de la personne âgée : épidémiologie et conséquences – *in* - Traité de nutrition de la personne âgée – SPRINGER – Pages 166 à 174

-
- 54 : J.I. WALLACE, R.S.SCHWARTZ (1997)- Involuntary weight loss in elderly outpatients: recognition, etiologies, and treatment – Clinics in Geriatric Medicine – volume 13 - Numéro 4 – Pages 717 à 735.
- 55 : J.E. Morley et *al.* (1999) - Anorexia of aging, leptin, and the Mini Nutritional Assessment - Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Programme - Volume 1 – Pages 67 à 77.
- 56 : J.E. Morley (1996) - Anorexia in older persons: epidemiology and optimal treatment - Drugs Aging – Volume 8 – Numéro 2 - Pages 134 à 155
- 57 : O. GUERIN (2009)- Prise en charge nutritionnelle en oncogériatrie - Nutrition clinique et métabolisme - Volume 23 - Numéro 1- Pages 16 à 18
- 58 : M. RAINFRAY (2007) - Evaluation gérontologique standardisée – *in* - Cancer du sujet âgé – Springer - Pages 35 à 41
- 59 : M.E. CHARLSON et *al.* (1987) - A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation - Journal of Chronic Disease - Volume 40 – Pages 373 à 383
- 60 : D. PODSIALO, S. RICHARDSON (1991) - The Timed “Up and Go”. A test of basic functional mobility for frail elderly persons – Journal of the American Geriatric Society - Pages 142 à 148
- 61 : S. ANTOUN, V.E. BARACOS - Comment dépister la dénutrition au cours du cancer - Nutrition et cancer – Oncologie - Volume 11 - Pages 211 à 217.
- 62 : L. GENTON, P. MAJNO, C. RAGUSO, D.B. HANS, C. PICHARD (2002) - Intégration de l'évaluation nutritionnelle à l'examen médical lors de l'admission à l'hôpital –Réanimation – Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS - chapitre 11 – Pages 392 à 405
- 63 : M. HASSELMANN, P. SCHLOSSMACHER, C. KUMMERLEN (2001) - Nutrition et immunité - *in* Traité de nutrition clinique de l'adulte – A. Basdevant, M. Laville, E. Lerebours – Médecines-sciences Flammarion - chapitre 10 – pages 81 à 88.
- 64 : W. KAIKANI, P. BACHMANN (juin 2009) - Conséquences d'une comorbidité trop souvent négligée en cancérologie : la dénutrition – Bulletin du Cancer - volume 96 - Centre régional Léon-Bérard, Lyon.
- 65 : M.S. HUHMANN, DA. AUGUST (2008) - Review of American Society for parenteral and enteral nutrition (ASPEN) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: Nutrition Screening and assessment - Nutr Clin Pract - volume 23 – pages 182 à 188
- 66 : J.F. ZAZZO (1993) - Oligoéléments, vitamines et immunité. Nutrition Clinique et Métabolisme -7- Pages 121-129.

67 : J.P. VIARD, H. ZYLBERBERG - Nutrition, immunité et maladies infectieuses – Endocrinologie Nutrition - volume10 – pages 401 à 410. Service d'immunologie clinique, INSERM U25, hôpital Necker. Paris

68 : J.P. DE BANDT (1998) - Physiopathologie de la dénutrition - *in* exploration de l'état nutritionnel - Pages 1 à 26 - L. Cynober et C. Aussel - Editions médicales internationales

69 : M.C. BENE, GILBERT C. FAURE (novembre 2000) - Immunité innée et cognitive aux interfaces muqueuses - Revue Française des Laboratoires- numéro 327 – Pages 49 à 55 – laboratoire d'immunologie CHU medecine - Nancy

70 : RF. GRIMBLE, GK. GRIMBLE (1998)- Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids, and polyamines – Nutrition – volume 14 – Pages 605 à 610.

71 : E. LEREBOURS, G. SAVOYE, P. DUCROTTE – Physiologie du tube digestif - *in* Traité de nutrition clinique de l'adulte – A. Basdevant, M. Laville, E. Lerebours – Médecines-sciences Flammarion – chapitre 5 – Pages 35 à 44.

72 : K. MULLIGAN, A.S. BLOCH (1998) - Energy expenditure and protein metabolism in human immunodeficiency virus infection and cancer cachexia – Seminars in Oncology. - Volume 25 –Pages 82 à 89.

73 : U.G. KYLE *et al.* (2001) - Contribution of body composition to nutritional assessment at hospital admission in 995 patients: a controlled population study - British Journal of Nutrition- Volume 86 - Pages 725 à 731

74 : GARROUSTE (2004)- Body mass index : an additional pronostic factor in ICU patients - Intensive Care Medicine – Chapitre 30 – Pages 437 à 443

75 : M. SECHER, M.E. SOTO, H. VILLARS, C. GOINEAU, G. ABELLAN VAN KAN, B. VELLAS – Le MNA en pratique clinique et en recherche : réflexion après vingt ans d'existence – *in* Traité de nutrition de la personne âgée – X. Hebuterne, A. Aix, A. Raynaud-Simon, B. Vellas – Springer – chapitre 18 –Pages 159 à 163

76 : ANAES (2004) (D'après les recommandations) - Dénutrition, une importante source de complications - Professions Santé infirmier infirmières – Numéro 58 - Page 26

77: W. DEWYS, C. BEGG, P.T. LAVIN, P.R. BAND, J.M. BENNET, J.R. BERTINO *et al.* (1980) - Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients - American Journal of Medicine - Eastern cooperative oncology Group- volume 69 – Pages 491 à 497.

78 : T. CONSTANS (octobre 2006) – Repères en gériatrie – Volume 8 – Pages 365 à 367

-
- 79 : M. MERAD-TAOUFIK, S. ANTOUN, P. RUFFIE (avril 2008) - Fièvre et complications infectieuses chez un patient porteur d'un cancer bronchique- Revue de Pneumologie Clinique – Volume 64, Numéro 2 – Pages 99 à 103
- 80 : D. FARGE-BANCEL, L. FLOREA, L. BOSQUET, P. DEBOURDEAU (2008) - Traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez le cancéreux – Pathologie Biologie – Elsevier Masson - chapitre 58 – Pages 220 à 228.
- 81 : G. MEYER (mars 2008) – Les anticoagulants allongent-ils la survie des patients cancéreux ? - Pathologie Biologie – Numéro 58 – Pages 233 à 238.
- 82 : FNCLCC – Dossier formation (octobre 2004) – Conséquences de la dénutrition en cancérologie - Revue de l'infirmière – Numéro 104
- 83 : M. PAVIC, P. SEVE, H. ROUSSET, P. DEBOURDEAU (juin 2008) – Prise en charge de l'asthénie associée au cancer- La presse médicale – Volume 37 – Numéro 6P1 - Pages 957 à 966.
- 84 : M. MAILLE (décembre 2005) – Alimentation et cancer : dimension psychologique – Revue de l'infirmière - Hors série Formation Cancer et Nutrition.
- 85 : S. LECLEIRE, P. DECHELOTTE (2004)- Nutrition du patient cancéreux : la pratique clinique- Cahiers de Nutrition et de Diététique – Volume 39 – Numéro 4 – Pages 247 à 252.
- 86 : R. BAHLEDA, E.TOURNAY, C.WIDAKOWICH, A. REY, F. ANDRE, G.NITENBERG, B. RAYNARD, S. ANTOUN (2007) - Impact de la chimiothérapie sur le statut nutritionnel et la qualité de vie au cours du traitement pour cancer du sein – Nutrition clinique et métabolisme – volume 21 –page 72.
- 87 : P. RAVASCO, I. MONTEIRO-GRILLO, P.M. VIDAL, M.E. CAMILIO (2004) - Cancer: disease and nutrition are key determinants of patient's quality of life. Support Care Cancer- Volume 12 - Pages 246 à 252.
- 88 : C. OLIVIER (2009) – cours de Nutrition, 5^{ème} année UFR pharmacie Nantes.
- 89 : <http://www.www-sante.com/le-lien-entre-la-denutrition-et-le-cancer/> (mars 2010)
- 90 : M. LE ROY (2009) – conférence « Journées Régionales de cancérologie » à La Chapelle s/Erdre (44)
- 91 : FNCLCC (2000) - Bonnes pratiques de diététiques en cancérologie : la prestation alimentaire – standards, options et recommandations.
- 92 : B. RAYNARD (2005) – Les compléments nutritionnels oraux en cancérologie (en dehors de la période péri-opératoire) – Nutrition clinique et métabolisme – Volume 19 – Pages 102 à 105

93 : DIRECTIVE CE 1999/21 de la commission du 25 mars 1999 relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales – JO français du 13 octobre 2000

94 : ANDRE (2009) – Les denrées alimentaires à l’officine, aspects réglementaires et cliniques – Cours de diététique UFR Pharmacie Nantes

95 : M. SERRA (2010) - Conférence « Evaluation de la dénutrition et prise en charge à l’officine » - CERP Nantes

96 : J.C. DESPORT *et al.* (2008) – Les produits de complémentation orale chez l’adulte – Pratiques en nutrition – Numéro 14 – pages 15 à 18

97 : http://www.nutricia-sur-le-net.com/nutricia_pathologie/apports_fortimel_care.php (mars 2010)

98 : I. LESTIENNE-DELOZE (2009) – Contre le cancer : réduire les polyamines de l’alimentation – Nutrition infos – Numéro 7 – Pages 50 à 53.

99 : C. ROY *et al.*(2007) – La teneur en polyamines de l’alimentation influence la sensibilité à la douleur chez le rat – Douleurs – Volume 28 – Pages 92 à 93.

100 : FNCLCC (2005)- Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique en cancérologie : la nutrition entérale – standards, Options, Recommandations.

101 : S. BRUSCO *et al* (2007) – Comprendre la nutrition entérale – Guide Standard, option, recommandation, guide d’information et de dialogue. <http://www.sor-cancer.fr> (mars 2010)

102 : X. HEBUTERNE (2001) – nutrition artificielle : indications, modalités et résultats – gastroentérologie clinique et biologique – Volume 25 – Pages 48 à 57

103 : X. HEBUTERNE, S. SCHNEIDER (2001) – Nutrition entérale : techniques, nutriments, modalités, indications et complications - *in* Traité de nutrition clinique de l’adulte – A. Basdevant, M. Laville, E. Lerebours – Médecines-sciences Flammarion – chapitre 40 – Pages 405 à 421.

104 : C. CHAMBRIER (2005) – Support nutritionnel préopératoire : qui ? quand ? comment ? - nutrition clinique et métabolisme – Volume 19 – Pages 106 à 110.

105 : B. MESSING (2001) – nutrition parentérale - *in* Traité de nutrition clinique de l’adulte – A. Basdevant, M. Laville, E. Lerebours – Médecines-sciences Flammarion – chapitre 41 – Pages 423 à 427

NOM – PRENOM : THEBAULT Julie

TITRE DE LA THESE : Prise en charge diététique du patient cancéreux

RESUME DE LA THESE :

Le second Plan Cancer a prévu, d'ici 2012, d'améliorer la connaissance sur le risque nutritionnel et la prise en charge nutritionnelle des personnes atteintes de cancer. Cette présente étude illustre à quel point la cachexie cancéreuse doit être perçue comme un phénomène complexe aboutissant non seulement à l'épuisement des réserves mais aussi, par voie de conséquence à l'altération du statut nutritionnel. En effet, il apparaît que le patient cancéreux est particulièrement sujet à un risque de dénutrition, non seulement du fait de sa pathologie mais également des traitements lourds mis en place. Dès lors, L'importance de ce suivi nutritionnel ne doit pas être sous évaluée car il présente un lien étroit avec la mortalité et l'apparition de comorbidités. La mise en place de l'évaluation régulière de celui-ci, ainsi que des consultations diététiques associées, sont à l'origine d'un changement des apports alimentaires qui s'opèrent via une alimentation enrichie fractionnée ou via une méthode de nutrition clinique orale, entérale voire parentérale. Bien que restants dépendants de l'état clinique, les bienfaits escomptés sont nombreux. On y compte notamment l'assurance d'un confort relatif, la diminution de l'apparition de complications ou encore une amélioration de la tolérance aux traitements.

Mots clés :

CANCER - CACHEXIE - EVALUATION NUTRITIONNELLE

DENUTRITION - NUTRITION CLINIQUE

JURY :

Président : M. Jean Marie Bard, Professeur de Biochimie à la faculté de pharmacie de Nantes

Directeur de thèse : M. Christophe Olivier, Maître de conférences de Toxicologie

Membre du jury : Mme Pascale Rousseau, Docteur en Pharmacie