

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2007

THESE N° 3126/1

EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DE LA DENUTRITION
DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU C.H.U. DE
LIMOGES : ETUDE PROSPECTIVE SUR 345 PATIENTS.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 5 octobre 2007

PAR

Carole AUCLAIR
Née le 15-01-1978 à Guéret, Creuse (23)

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Luc LABOUREY

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU
M. le Professeur Jean-Pierre BESSEDE
M. le Professeur Daniel BUCHON
M. le Professeur Pierre CLAVERE
M. le Professeur Jean-Claude DESPORT
M. le Docteur Jean-Luc LABOUREY

Présidente
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

1.9.2006

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : **Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX**
ASSESEURS : **Monsieur le Professeur Marc LASKAR**
 Monsieur le Professeur Denis VALLEIX
 Monsieur le Professeur PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (SUR 31.8.2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

MELLONI Boris		PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)		PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques		BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)		NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S.)		CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie		ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François		ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PILLEGAND Bernard	(SUR 31.8.08)	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
PIVA Claude	(SUR 31.8.08)	MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile		BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie		EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (CS)		BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves (C.S.)		MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)		GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)		O.R.L.
STURTZ Franck		BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TREVES Richard		RHUMATOLOGIE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre		ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)		CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (CS)		NEUROLOGIE
VALLEIX Denis		ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)		BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (CS)		EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)		MEDECINE INTERNE

VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PETIT Barbara	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
RONDELAUD Daniel	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A notre présidente du jury, Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole,

Pour vos conseils pour ce travail, mais aussi pour votre disponibilité et pour tout ce que vous m'avez enseigné lors de mon stage dans votre service.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BESSEDE Jean-Pierre,

Pour m'avoir honorée en acceptant de participer à ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BUCHON Daniel,

Pour votre investissement auprès des internes de médecine générale et pour avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mes remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur CLAVERE Pierre,

Pour m'avoir honorée en acceptant de participer à ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur DESPORT Jean-Claude,

Pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

Au directeur de ce travail, Monsieur le Docteur LABOUREY Jean-Luc,

Pour ta disponibilité, ton optimisme, ton aide précieuse, pour ce travail et durant mon premier stage d'interne.

Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

TABLE DES MATIERES

<i>Remerciements</i>	7
I. Introduction	10
II. Données actuelles sur la dénutrition en cancérologie et sa prise en charge, basées sur une revue de la littérature.	11
A. Les causes de la dénutrition	11
1. Etiologies dues au cancer lui-même	11
a - Réduction des apports alimentaires	11
b - Perturbations métaboliques du patient cancéreux	16
c - Modifications des dépenses énergétiques	25
2. Effets secondaires des traitements antinéoplasiques	26
a - Chirurgie	26
b - Chimiothérapie	27
c - Radiothérapie	28
d - Autres traitements	29
B. Les conséquences de la dénutrition en cancérologie	30
C. L'évaluation nutritionnelle	32
1. Les données cliniques	32
2. Les paramètres anthropométriques	33
a - Le poids	33
b - L'indice de Quetelet	34
c - Les autres mesures anthropométriques	34
3. L'évaluation globale subjective	35
4. L'évaluation des capacités fonctionnelles	37
5. Les données biologiques	37
a - Les paramètres sanguins : les protéines circulantes	37
b - La créatininurie des 24 heures et l'index créatininurie/taille	40
6. Les scores clinico-biologiques	41
a - L'indice de Buzby	41
b - L'indice de Mullen	42
7. Les explorations fonctionnelles et instrumentales	42
D. Prise en charge nutritionnelle	43
1. Les modalités	43
a - L'alimentation orale	43
b - La nutrition artificielle	47
2. Les indications	50
a - En période péri-opératoire	51
b - Au cours des radiothérapies et chimiothérapies	52
c - Cas particulier des cancers ORL	52
3. Les perspectives thérapeutiques d'avenir	54
a - Le concept d'immunonutrition	54
b - Les médicaments "anti-cachectisants"	57
III. Etude prospective portant sur l'évaluation nutritionnelle et la prise en charge de la dénutrition dans le service d'oncologie médicale du chu de limoges.	58
A. Introduction	58
B. Patients et méthodes	58

1. Patients	58
2. Données enregistrées	59
3. Proposition d'intervention nutritionnelle	60
C. Statistiques	61
D. Résultats à la CS _{initiale}	61
1. Données générales	61
2. Résultats nutritionnels	62
a - Données globales	62
b - Analyse statistique	65
3. Analyses de survie	65
E. Résultats à la CS _{finale}	66
1. Données générales	66
2. Résultats nutritionnels	67
3. Analyses de survie	69
IV. Discussion	71
A. Prévalence	71
B. Critères nutritionnels recueillis	72
C. Résultats	75
V. Conclusion	77
<i>Bibliographie</i>	78
<i>Annexes</i>	82
<i>Serment d'hippocrate</i>	84

I. INTRODUCTION

La dénutrition, définie par une perte de poids variable, est fréquemment associée à la maladie cancéreuse et fait partie intégrante de son évolution. Elle représente même souvent le premier signe d'appel amenant au diagnostic [1].

Sa prévalence dépend de la localisation tumorale et de l'extension métastatique, variant de 20 % des patients atteints d'un cancer du sein à 80% des patients porteurs d'un cancer digestif proximal [2, 3]. D'autres critères entrent en compte dans la prévalence de la dénutrition, tels que l'âge de l'individu, le type et la taille de la tumeur, ainsi que les thérapeutiques antinéoplasiques [4].

L'importance des répercussions de la dénutrition justifie la mise en oeuvre de thérapeutiques spécifiques. Leur succès s'appuie sur une connaissance précise de ses mécanismes physiopathogéniques et sur une évaluation précoce de l'altération de l'état nutritionnel des malades [5].

Dans une première partie, nous nous proposons, sur la base d'une revue de la littérature, de déterminer les causes de la dénutrition en cancérologie puis de décrire le retentissement de celle-ci sur la qualité de vie des patients, la morbi-mortalité ou la réponse positive au traitement. Nous insisterons ensuite sur l'intérêt d'une évaluation nutritionnelle des sujets cancéreux, ainsi que sur les outils utilisables dans la pratique quotidienne, puis nous évoquerons les solutions pour la prise en charge de cette dénutrition. Enfin, nous aborderons quelques perspectives d'avenir en matière de thérapeutique nutritionnelle carcinologique.

Dans une seconde partie, nous exposerons le déroulement et les résultats d'une étude prospective d'évaluation nutritionnelle et de prise en charge de la dénutrition, réalisée entre mars 2004 et septembre 2004, portant sur 345 patients hospitalisés dans l'unité conventionnelle d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges.

Dans une troisième partie, nous discuterons les résultats de cette étude, puis nous tenterons d'élaborer des pistes en vue d'améliorer la prise en charge de la dénutrition chez les patients cancéreux.

II. DONNEES ACTUELLES SUR LA DENUTRITION EN CANCEROLOGIE ET SA PRISE EN CHARGE, BASEES SUR UNE REVUE DE LA LITTERATURE.

A. LES CAUSES DE LA DENUTRITION

La dénutrition en cancérologie est d'origine multifactorielle. Elle résulte des effets systémiques et locaux de la tumeur, mais se trouve également aggravée par les conséquences nutritionnelles des traitements antinéoplasiques [2]. Schématiquement, il existe deux grandes voies menant du cancer à la cachexie : la réduction des apports nutritionnels et les troubles métaboliques (fig. 1).

1. ETIOLOGIES DUES AU CANCER LUI-MEME

a - REDUCTION DES APPORTS ALIMENTAIRES

La réduction des apports alimentaires est présente chez 15 à 40% des patients au début de la maladie et peut toucher 80% d'entre eux lors d'un cancer avancé [6]. Plusieurs causes s'associent fréquemment chez un même malade.

L'anorexie est le principal facteur responsable de la réduction des apports alimentaires mais sa physiopathologie chez le sujet cancéreux reste encore incomplètement connue. Des travaux récents suggèrent une dérégulation dans la commande centrale et périphérique de la prise alimentaire, par le biais de diverses substances [6, 7].

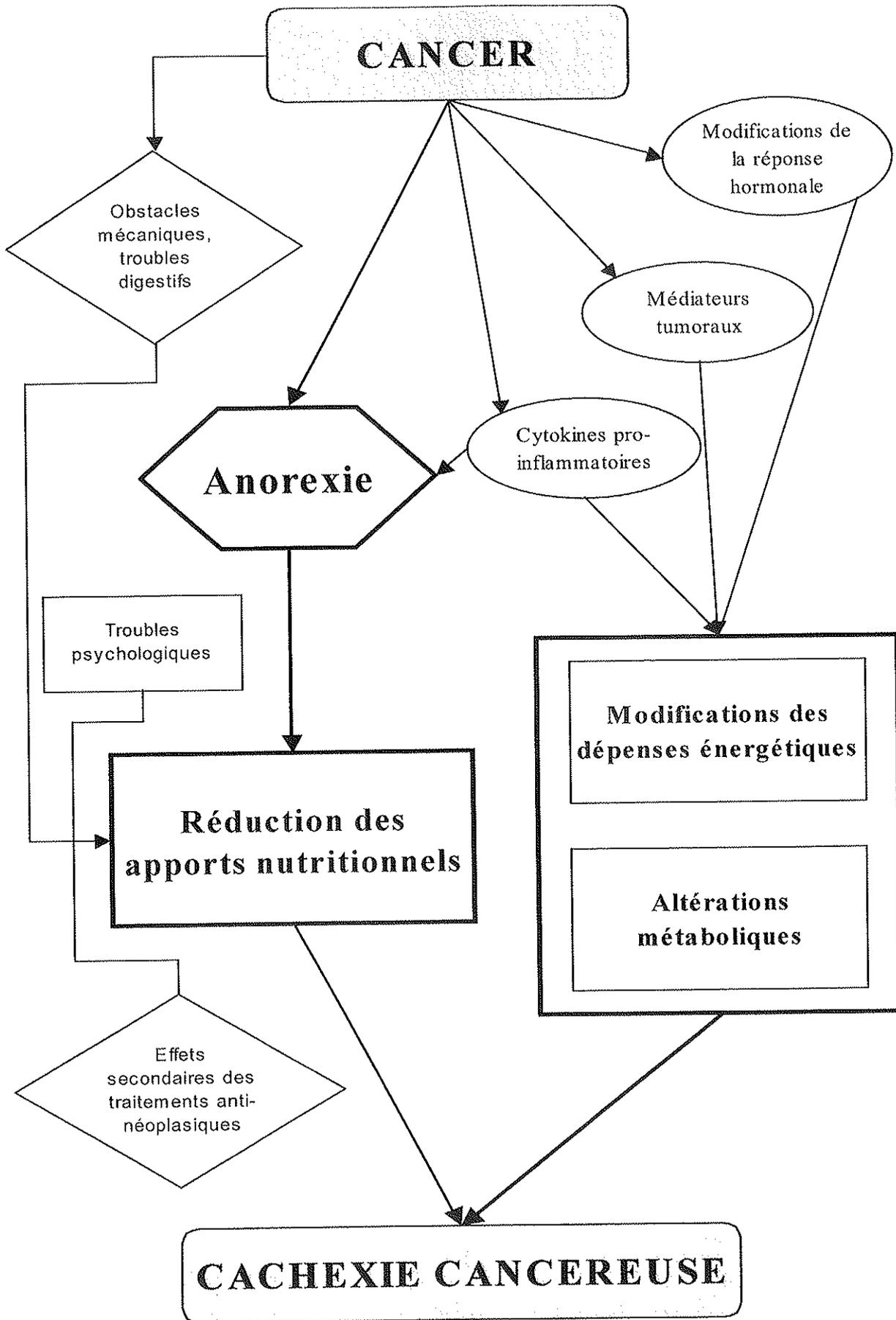


Figure 1- Principales causes de la cachexie cancéreuse.

Physiologiquement, la prise alimentaire est une fonction complexe qui intègre, au niveau hypothalamique, des informations venant de l'extérieur (sensorielles), du système nerveux central et de la périphérie (foie, tube digestif) [8]. Ces informations sont influencées par le statut adipeux, les repas, le processus de digestion, l'état métabolique et nutritionnel, etc... La régulation des apports alimentaires fait appel à de nombreux messagers : neuromédiateurs (sérotonine, adrénaline, noradrénaline, etc...), neuropeptides, peptides digestifs (ghréline, peptide tyrosine-tyrosine), hormones (insuline, leptine, cholécystokinine, etc...), cytokines, etc...

Dans les conditions normales, des signaux périphériques envoient des informations à deux types de populations neuronales situées au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus postéro-ventral [9, 10] :

- **La voie Neuropeptide Y/Agouti-related peptide (NPY/AgRP) qui stimule la prise alimentaire.**
- **La voie propiomélanocortine/cocaine and amphetamine regulated transcript (POMC/CART) qui inhibe la prise alimentaire.**

Ces voies neuronales vont agir sur des neurones de second ordre au niveau de l'hypothalamus latéral et ventro-médian **pour influencer respectivement faim et satiété** [10].

Dans l'anorexie du malade cancéreux, les mécanismes physiologiques centraux contrôlant l'appétit sont perturbés, soit par des messages périphériques défectueux, soit par défaut d'intégration des signaux au niveau hypothalamique (fig. 2). Des travaux récents se sont attachés à comprendre ces mécanismes physiopathologiques et à rechercher le rôle de certains médiateurs, impliqués dans les dérégulations du contrôle de la prise alimentaire observées au cours du cancer [11].

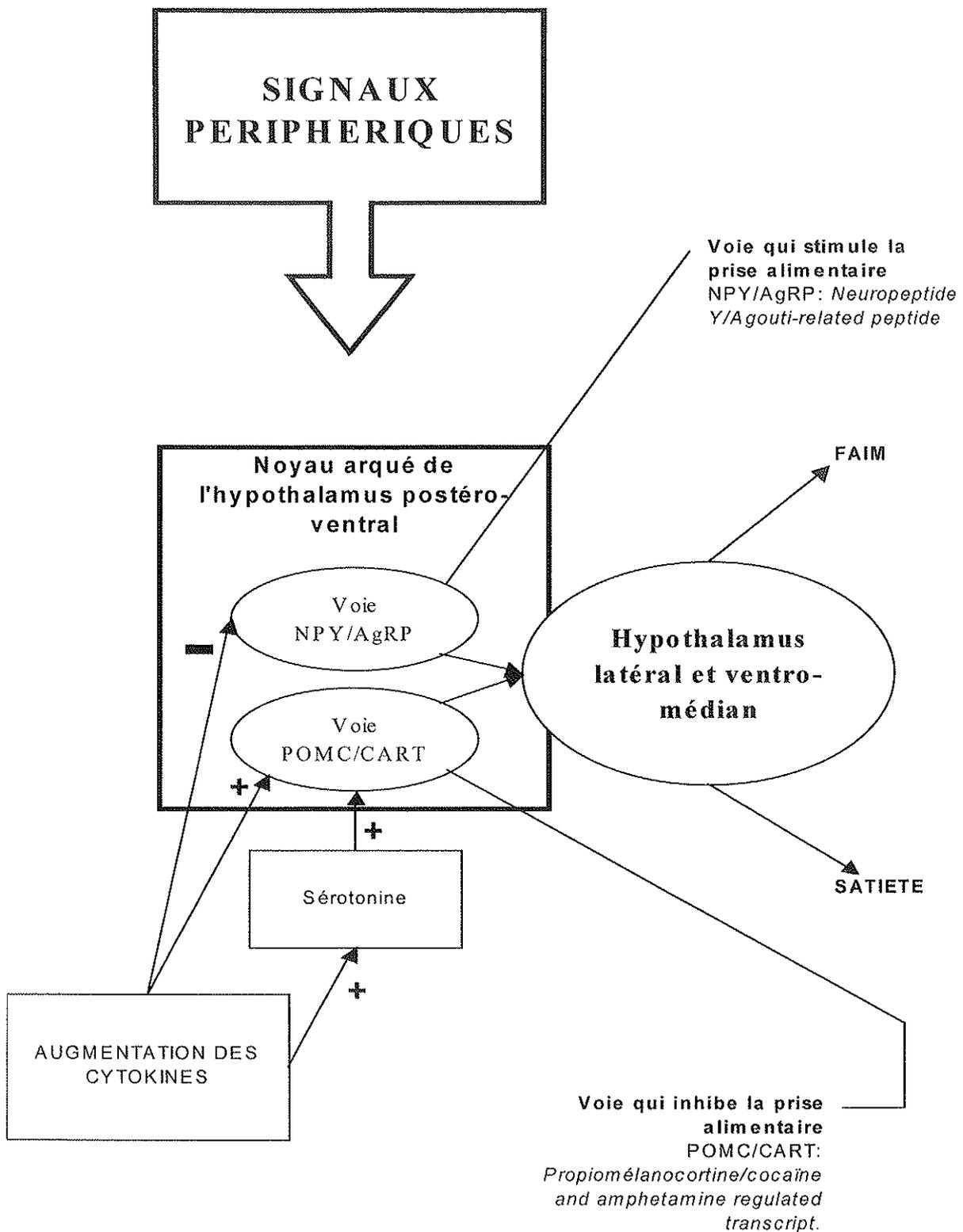


Figure 2 - Mécanismes des troubles du contrôle de la prise alimentaire au cours du cancer.

Nous évoquons ici quelques pistes :

➤ **L'activité sérotoninergique**

Physiologiquement, l'activité sérotoninergique supprime l'appétit au niveau hypothalamique.

Certaines études évoquent la présence accrue de tryptophane, acide aminé précurseur de la sérotonine, **au niveau du cerveau des patients cancéreux. Cet excès d'activité sérotoninergique au niveau de l'hypothalamus entraînerait une réduction de la prise alimentaire** [12].

➤ **Les cytokines**

Les cytokines sont produites en excès par le système immunitaire de l'hôte en réponse à la tumeur. Elles semblent jouer un rôle clé dans l'inhibition de la prise alimentaire du patient cancéreux, comme le suggèrent certaines études animales [9, 12]. Les principales cytokines anorexigènes sont l'Interleukine-1 (IL-1), l'Interleukine-8 (IL-8) et le Tumor Necrosis Factor- α (TNF α).

L'excès de cytokines au niveau du cerveau favoriserait l'activité POMC/CART et inhiberait la voie NPY/AgRP [10]. De plus, elles peuvent induire la libération d'hormones satiétogènes comme la cholécystokinine (CCK), le glucagon et surtout le Corticotropin Releasing Factor (CRF). Cependant, l'étude du rôle des cytokines dans l'anorexie est rendue complexe par l'existence d'interactions cytokines-cytokines, et d'interactions cytokines-neuropeptides [7]. En effet, le NPY, qui augmente la prise alimentaire, peut bloquer l'effet anorexigène des cytokines. Inversement, les cytokines inhibent la prise alimentaire induite par le NPY [11].

➤ **La leptine**

La leptine est une protéine synthétisée et sécrétée principalement par le tissu adipeux en fonction des réserves adipeuses. Physiologiquement, elle se fixe sur les récepteurs du noyau arqué de l'hypothalamus pour moduler les voies de contrôle de la prise alimentaire.

Peu de travaux se sont intéressés à l'**implication de la leptine** dans l'anorexie des malades cancéreux, mais **certains évoquent une augmentation de sa concentration, ce qui pourrait bloquer le NPY et induire la satiété**. Son effet éventuel au niveau des centres régulateurs de la prise alimentaire implique l'action d'un certain nombre de neuropeptides cérébraux [7, 11].

Ces travaux pourraient déboucher dans le futur vers une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'anorexie du malade cancéreux, et vers un traitement pharmacologique efficace.

De nombreux facteurs contribuent de façon évidente à la diminution des apports alimentaires.

La localisation et l'extension tumorale jouent un rôle majeur [2]. En effet, les cancers digestifs ou ceux de la sphère Oto-Rhino-Laryngologique (ORL) génèrent une réduction des ingesta par différents phénomènes : obstacles mécaniques, modifications gustatives et olfactives, anomalies des sécrétions salivaires, troubles de la mastication, perturbations de la motricité digestive, sensation de satiété précoce, nausées, vomissements, dysphagie et odynophagie [1, 4]. Les carcinomes péritonéaux peuvent engendrer des épisodes sub-occlusifs voire occlusifs, avec un retentissement évident sur les possibilités de s'alimenter [13].

Des manifestations d'ordre psychologique à type de dépression ou d'anxiété peuvent majorer l'anorexie, de même que les syndromes algiques [14].

b - PERTURBATIONS METABOLIQUES DU PATIENT CANCEREUX

La réduction des apports alimentaires joue un rôle clé dans l'installation du tableau de cachexie cancéreuse mais n'explique pas entièrement sa genèse [14].

En effet, l'amaigrissement chez des patients néoplasiques diffère de celui observé dans des situations de jeûne prolongé ou dans d'autres maladies, et ce par de nombreux aspects [11].

Lors des premiers jours de jeûne, l'organisme doit maintenir un taux significatif de glucose plasmatique, notamment pour répondre aux besoins du cerveau, des cellules

sanguines, des reins et du muscle. Le foie et le muscle mobilisent leurs réserves glucidiques (sous forme de glycogène), par le biais de la glycogénolyse, rapidement épuisées. La néoglucogenèse hépatique se met en jeu à partir de trois substrats : les acides aminés provenant de l'activation de la protéolyse musculaire, le glycérol et les lactates. Progressivement, l'organisme s'adapte à cette situation de jeûne prolongé et puise dans les réserves adipeuses en vue de préserver le stock protéique musculaire. Les triglycérides du tissu adipeux blanc deviennent le substrat énergétique préférentiel [7, 15]. Parallèlement à ces phénomènes, d'autres mécanismes d'adaptation entrent en jeu pour conserver la glycémie à un niveau minimal et constant. La chute de l'insulinémie entraîne une diminution de la capacité d'utilisation du glucose par le muscle et le tissu adipeux blanc (par diminution de la synthèse des transporteurs du glucose insulino-dépendants). De plus, certains tissus périphériques et notamment le cerveau utilisent de façon préférentielle les corps cétoniques comme substrats énergétiques [11].

En revanche, lors de la dénutrition cancéreuse, l'organisme mobilise de façon équivalente les masses grasses et musculaires. Les adaptations métaboliques décrites plus haut ne se produisent plus. **Il en résulte une perte de poids progressive, et ce quel que soit l'apport nutritionnel** [1, 15].

Le patient cancéreux dénutri est donc le siège de perturbations spécifiques des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, renforcées par la compétition entre l'hôte et la tumeur pour l'utilisation des nutriments[16].

Ces désordres métaboliques sont induits par le syndrome inflammatoire (production de cytokines) et les modifications de la réponse hormonale [14, 17]. Ces cytokines sont sécrétées par le système immunitaire de l'hôte en réaction à la tumeur mais certaines comme l'Interleukine-6 (IL-6) peuvent être produites par les cellules néoplasiques. Les principales cytokines impliquées sont le $TNF\alpha$, l'IL-1, l'IL-6, et l'Interféron γ (IFN γ). Plus récemment, l'existence de médiateurs "cachectisants" d'origine tumorale se précise [1, 18]. Ils seront détaillés dans les paragraphes suivants.

➤ **Métabolisme glucidique**

La première observation concerne les cellules tumorales, grandes consommatrices de glucose comme en attestent différentes études de lignées tumorales in vitro et in vivo. Elles se comporteraient comme de véritables "trappes à glucose" [4, 16]. Au sein de ce tissu cancéreux, le glucose est métabolisé par la voie de la glycolyse anaérobie, ce qui produit en grande quantité du lactate. Ce dernier alimentera la néoglucogenèse hépatique [15].

Chez l'hôte, il existe une augmentation de la production hépatique de glucose d'environ 40% et ce, tout au long de la progression tumorale. Nitenberg et al. observent, grâce à l'aide de perfusions de glucose marqué au ^3H ou au ^{14}C chez des patients cancéreux, un flux de glucose augmenté, aussi bien à l'état de jeûne qu'à l'état nourri [1].

Ainsi, pour subvenir aux besoins accrus de l'hôte et de la tumeur, le turn-over glucidique s'accélère, ce qui ne correspond pas aux mécanismes physiologiques d'adaptation du métabolisme glucidique [11].

L'anomalie la plus constante est une augmentation de la néoglucogenèse hépatique à partir de trois types de substrats : les lactates, les acides aminés glucoformateurs et le glycérol. Le lactate, produit en excès par la glycolyse anaérobie tumorale, est transformé en glucose au niveau du foie par le cycle de Cori. L'activité de ce cycle, évaluée à 20% du turn-over glucidique chez le patient sain, représente 50% chez le sujet cancéreux [7]. Cependant, cette néoglucogenèse à partir du lactate apparaît être une voie métabolique coûteuse en énergie et contribuerait pour une part non négligeable à l'augmentation des dépenses énergétiques.

La néoglucogenèse hépatique utilise également les acides aminés (essentiellement l'alanine) libérés par le catabolisme protéique musculaire.

Enfin, la contribution du glycérol comme substrat de la néoglucogenèse reste mineure.

Cette accélération de la néoglucogenèse hépatique semble favorisée par une disponibilité accrue de substrats et des modifications de la réponse hormonale, sous l'effet de cytokines et notamment du $\text{TNF}\alpha$ [16, 17].

Les principales modifications hormonales observées concernent le rapport insuline/glucagon, avec **une baisse du taux d'insuline et une résistance insulinaire tissulaire**. Au niveau du foie, la néoglucogenèse n'est que partiellement inhibée par l'administration exogène de glucose. Au niveau périphérique, cette résistance insulinaire s'exerce en limitant la captation du glucose par le muscle et le tissu adipeux [15, 19].

➤ **Métabolisme lipidique**

Chez le patient cancéreux, la perte de poids est en partie liée à une réduction de la masse grasse, reflet de l'utilisation des réserves lipidiques. Cependant, l'épuisement progressif des réserves adipeuses dépasse celui observé lors des situations de jeûne, et ce malgré un éventuel maintien des apports nutritionnels [7]. Cet argument tend à démontrer l'existence de perturbations métaboliques lipidiques propres à la dénutrition cancéreuse, et là encore sous le contrôle de médiateurs et de modifications hormonales.

On observe tout d'abord une augmentation du turn-over des acides gras libres et du glycérol, reflet d'une lipolyse accrue. Glycérol et acides gras libres produits en excès serviraient respectivement de substrats et d'énergie pour la néoglucogenèse hépatique [14]. L'accélération de la lipolyse est corrélée à l'induction de la lipase hormonosensible, et associée à une oxydation lipidique accrue. En effet, il a été observé un doublement du niveau relatif de l'ARN messager de cette lipase hormonosensible dans le tissu adipeux de patients cancéreux par rapport à des sujets contrôles [1, 20].

Parallèlement à ce phénomène, on note une inhibition de la lipoprotéine lipase (LPL). Cette enzyme est responsable chez l'être humain d'une hydrolyse des lipoprotéines circulantes riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons), libérant ainsi des substrats comme le glycérol et les acides gras. Elle favorise également la captation des acides gras par certains tissus et notamment le tissu adipeux. Une chute de l'activité de cette LPL au cours de la dénutrition cancéreuse provoque d'une part, une élévation de la triglycéridémie du fait d'une clairance réduite et d'autre part, une diminution de la capacité du tissu adipeux et du muscle squelettique à prélever dans le torrent circulatoire les acides gras nécessaires en tant que substrats. **Dans le tissu adipeux, la lipogenèse se trouve donc réduite** [14, 20].

Il reste encore à déterminer la part éventuelle d'une diminution de la lipogenèse et d'un accroissement de la lipolyse dans la déplétion des réserves adipeuses observée chez le patient cancéreux dénutri [1].

Là encore, on retrouve **le rôle clé des cytokines dans la médiation de ces perturbations métaboliques lipidiques.** Comme le suggèrent Argiles et al., le TNF, seul ou en associations synergiques avec d'autres cytokines comme l'IL-1, l'IL-6 et l'INF- γ , induirait des modifications dans le métabolisme des adipocytes. Par l'intermédiaire d'actions enzymatiques, le tissu adipeux se réorienterait dans le sens d'une lipolyse accrue et d'une inhibition de la lipogenèse [1, 19].

Il convient toutefois de préciser que la plupart des résultats sont obtenus expérimentalement sur des adipocytes de tissu animal.

De plus, la mobilisation des réserves lipidiques et l'oxydation des lipides ne sont que très partiellement inhibées par l'administration de glucose, contrairement aux sujets sains. Cela correspond à une modification du rapport insuline/glucagon et à l'existence d'une insulino-résistance périphérique [7, 16].

De nombreux arguments scientifiques, basés sur des études expérimentales animales et humaines, évoquent **l'existence d'un facteur stimulant la mobilisation des réserves lipidiques au cours de la cachexie cancéreuse : le Lipid Mobilizing Factor (LMF).** Il a été isolé chez des souris porteuses de tumeurs et dans les urines de patients cachectiques [7]. Des travaux récents décrivent le LMF comme une glycoprotéine acide de 43 kDa. Ce LMF

induirait une libération d'acides gras libres et de glycérol au niveau du tissu adipeux par le biais d'une activation de l'adénylate cyclase.

Le LMF intervient pour grande part dans le catabolisme lipidique en augmentant la lipolyse du tissu adipeux blanc mais il joue également un rôle dans l'accroissement des dépenses énergétiques en stimulant l'activité thermogénique du tissu adipeux brun. Chez la souris porteuse d'une tumeur cachectisante, des études retrouvent une expression accrue de l'ARNm de l'Uncoupling Protein 1 (UCP), protéine découplante responsable d'une accélération de la thermogénèse. Chez l'être humain quasiment dépourvu de tissu adipeux brun, le LMF stimulerait l'UCP2 et l'UCP3 présentes dans le muscle squelettique, induisant une production de chaleur [20, 21].

➤ **Métabolisme protéique**

Les modifications du métabolisme protéique chez le patient cancéreux sont nombreuses. Elles génèrent une réduction de la masse musculaire, élément pronostique majeur du tableau de cachexie cancéreuse. **Ces perturbations se caractérisent par une accélération du turnover protidique, une diminution de la synthèse protéique musculaire au profit d'une protéolyse accrue, une synthèse préférentielle par le foie de certaines protéines dites de l'inflammation, une augmentation de la néoglucogénèse hépatique, un bilan azoté constamment négatif, des anomalies diverses du profil des acides aminés,** ensemble de phénomènes que nous allons détailler [1].

Ces modifications métaboliques contrastent avec une situation de jeûne prolongé chez l'homme sain. Au début du jeûne, la protéolyse musculaire s'active pour libérer des acides aminés, substrats de la néoglucogénèse, dans le but de fournir impérativement du glucose au cerveau. Lorsque cette situation de jeûne persiste, des mécanismes adaptatifs se mettent en place pour préserver la masse musculaire protéique [11].

De nombreuses études montrent que ces mécanismes physiologiques d'adaptation font défaut chez les malades cancéreux [14].

▪ ***Au niveau du muscle squelettique***

De nombreux auteurs ont étudié de manière spécifique le métabolisme protidique musculaire chez le patient cancéreux. Ces études évoquent **deux grands mécanismes responsables de la diminution de la masse musculaire : une accélération du catabolisme**

et parallèlement à cela, une réduction des synthèses protéiques ou tout du moins, une altération des processus de réparation tissulaire et de maturation [1, 14, 20].

En ce qui concerne le catabolisme chez le sujet sain, trois systèmes protéolytiques sont impliqués dans la dégradation des protéines musculaires [11] :

- la voie lysosomale
- la voie calcium-dépendante
- la voie ubiquitine-protéasome

Les deux premiers systèmes ont un rôle physiologique mineur dans la protéolyse musculaire. Le troisième détient un rôle prépondérant.

Au cours de la cachexie cancéreuse, la protéolyse musculaire serait majoritairement médiée par ce système ubiquitine-protéasome [6, 11]. Dans ce système, les protéines sont d'abord conjuguées à plusieurs molécules d'ubiquitine, puis reconnues et dégradées en oligopeptides au sein du protéasome 26s, enzyme catalytique complexe du noyau et du cytosol. Le protéasome libère ensuite des oligopeptides de 6 à 8 acides aminés, rapidement dégradés en acides aminés libres par des protéases cytosoliques. Cette dernière phase implique la désubiquitinylation de la protéine qui libère des molécules d'ubiquitine.

L'utilisation prépondérante de cette voie de dégradation est argumentée par les besoins en ATP et par l'augmentation du contenu en ARNm de l'ubiquitine et de sous-unités du protéasome dans le muscle de modèles animaux porteurs d'une tumeur, mais aussi chez des patients cancéreux [1, 7, 12, 14, 16].

De nombreuses études expérimentales suggèrent **l'implication du TNF α dans l'activation de cette protéolyse musculaire ubiquitine-dépendante [6, 7, 14, 18].**

Ces études évoquent aussi le **rôle clé du Facteur transcriptionnel nucléaire Kappa B (NF κ B).** Il interviendrait **comme médiateur de l'action du TNF α sur la protéolyse musculaire [11, 14].** Le NF κ B **s'opposerait également à la réparation du muscle lésé et perturberait la transcription, étape essentielle pour la différenciation du tissu musculaire [7, 22, 23].** Lerebours et al. mettent en avant cette responsabilité de l'altération des fonctions de réparation tissulaire dans la genèse de la fonte musculaire au cours du cancer [7].

De plus, un médiateur autre que les cytokines semble jouer **un rôle crucial dans la déplétion protéique de la cachexie cancéreuse : le Protéolysis Inducing Factor (PIF),** protéoglycane sulfaté de 24 kDa, retrouvé chez des rongeurs porteurs d'une tumeur et dans les urines de patients cachectiques [14, 24]. Ce PIF semble spécifique du processus cancéreux car on le retrouve dans les urines de patients atteints d'une tumeur maligne avec une perte de

poids mais non chez les patients dénutris sans pathologie cancéreuse. Ce facteur, d'origine tumorale, **semble induire une perte sélective de masse maigre par induction du catabolisme protéique musculaire**. En fait, le PIF stimulerait le système ubiquitine-protéasome de protéolyse par le biais d'un métabolite de l'acide arachidonique : l'acide 15-hydroxyeicosatétraénoïque (15-HETE).

Parallèlement à la stimulation de la protéolyse musculaire, **le PIF inhiberait la synthèse protéique par blocage du processus de traduction** [14].

En conclusion, les perturbations du métabolisme protéique au niveau du muscle squelettique résulteraient d'une augmentation du catabolisme et d'une diminution des synthèses, dans des proportions non déterminées. Ces perturbations seraient médiées par le TNF- α , associé à d'autres cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6, l'INF- γ , et par un facteur d'origine tumorale, le PIF [6].

La compréhension détaillée des mécanismes conduisant à la fonte musculaire lors de la cachexie cancéreuse permettrait de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'utilisation de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) dans différents travaux confirme l'intérêt de ces approches pharmacologiques [20]. En effet, cet acide gras poly-insaturé bloquerait l'action du PIF sur la protéolyse et préserverait donc la masse maigre.

En pratique, **ces altérations métaboliques engendrent une fonte musculaire. Sur le plan fonctionnel, elle est néfaste pour l'organisme, de part la dégradation des fonctions locomotrices avec faiblesse et asthénie, mais aussi des fonctions musculaire, respiratoire et cardiaque. Elle est l'un des éléments pronostiques majeurs de la cachexie cancéreuse.**

▪ Au niveau du foie

La libération accrue d'acides aminés au cours de l'accélération de la protéolyse musculaire alimente la néoglucogenèse hépatique. Comme nous l'avons décrit lors de l'étude du métabolisme glucidique, cette augmentation de la néoglucogenèse hépatique se fait à partir de trois types de substrats : les lactates, le glycérol et les acides aminés gluco-formateurs (essentiellement l'alanine).

Dans ce dernier cas, il existerait une augmentation de la captation d'alanine par le foie, sous l'effet du TNF α , ce qui auto-entretiendrait l'appauvrissement des réserves protéiques musculaires [7, 14].

En réponse à l'agression tumorale, on observe **une synthèse accrue de protéines hépatiques dites "de l'inflammation"** (ex : la Protéine C Réactive (CRP), la protéine sérum-amyloïde, l' α 1-antitrypsine, le fibrinogène, les facteurs B et C3 du complément) [11].

En revanche, **une hypoalbuminémie est fréquemment notée**, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques des autres protéines dites "nutritionnelles". Le mécanisme ne semble pas encore élucidé mais certains auteurs avancent l'hypothèse d'une dégradation accrue de l'albumine, notamment par la protéolyse ubiquitine-dépendante, et non celle d'une diminution de sa synthèse [14, 25].

L'ensemble des anomalies métaboliques, endocriniennes et tumorales s'intègre dans un schéma global de la cachexie cancéreuse (fig. 3).

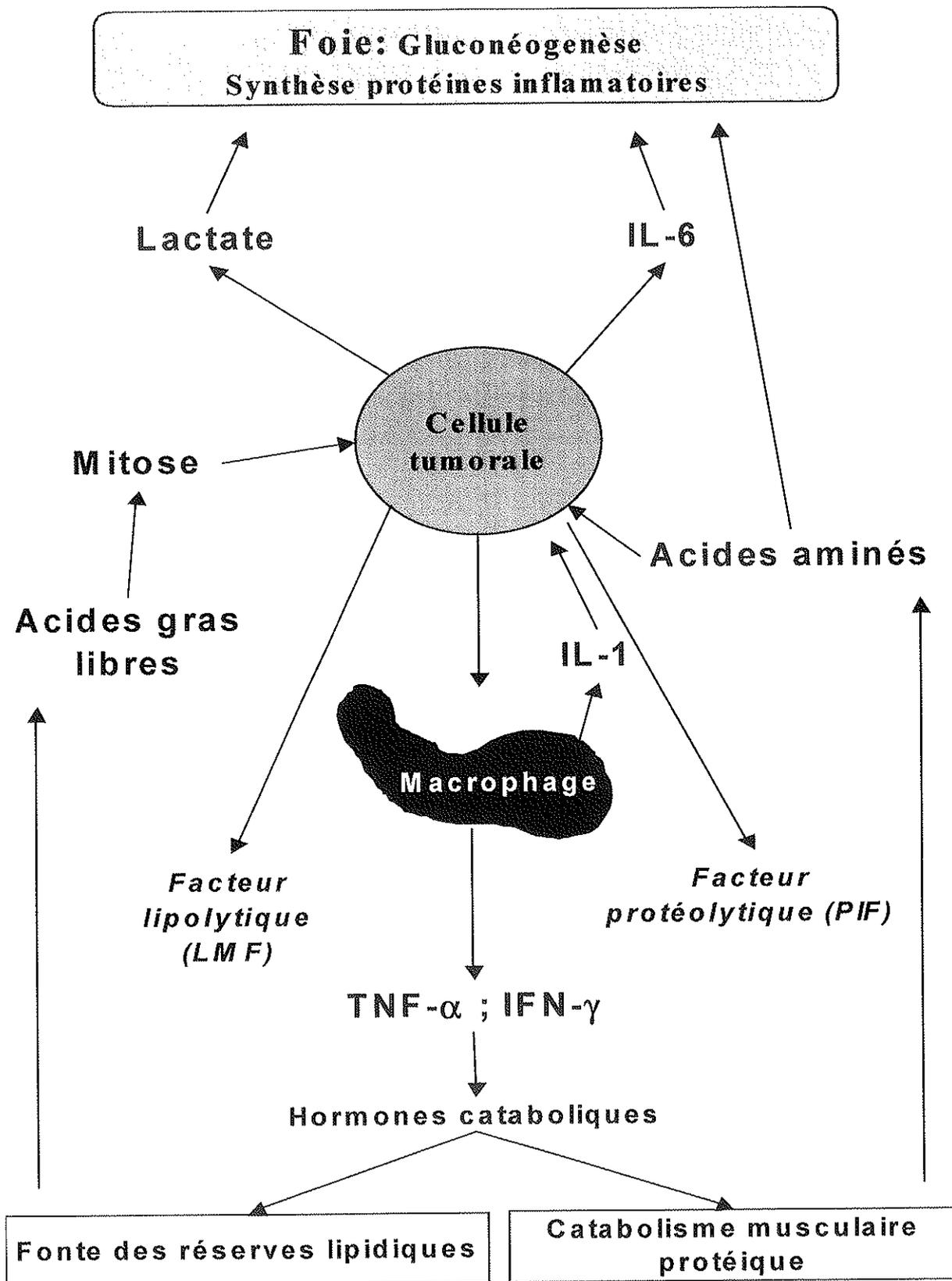


Figure 3 -Représentation synthétique des anomalies métaboliques, endocriniennes, cytokiniques et tumorales de la cachexie cancéreuse.

c - MODIFICATIONS DES DEPENSES ENERGETIQUES

Au cours de la cachexie cancéreuse, les dépenses énergétiques ne s'adaptent pas à un apport énergétique réduit, en comparaison à une situation de jeûne prolongé où il existe un mécanisme d'épargne des calories [14].

Les premières études suggéraient une élévation des dépenses énergétiques de repos et de non-repos, contribuant de façon significative à la perte de poids. Elles sont controversées, et en l'état actuel des connaissances, les résultats sont contradictoires : chez les patients néoplasiques, il existe une grande disparité avec, soit une augmentation, soit une diminution, soit une stabilisation des dépenses énergétiques [5].

Plusieurs variables liées à la tumeur semblent influencer cette dépense énergétique : la localisation tumorale, la dissémination, la durée d'évolution. Certaines études suggèrent même que **le type de tumeur** est déterminant dans la modification des dépenses énergétiques [6, 7, 16]. Des patients atteints d'un cancer pancréatique ou pulmonaire présenteraient un accroissement de celles-ci par rapport à des sujets contrôles. A l'inverse, les dépenses énergétiques sont inchangées voire diminuées pour des malades atteints de cancers gastrique ou colorectal. Esper et al. soulèvent une interrogation : certaines tumeurs seraient-elles capables plus que d'autres d'induire des désordres métaboliques aboutissant au syndrome de cachexie cancéreuse [6]?

En tout état de cause, lorsqu'il y a augmentation des dépenses énergétiques, elle reste modérée. Néanmoins, sa persistance dans le temps, propre à l'évolution cancéreuse, rend à terme cette majoration effective [11].

Cet hyper-métabolisme s'explique par différents mécanismes : la suractivité de cycles futiles tels que le cycle de Cori, très dispendieux en énergie, la stimulation de la thermogénèse au niveau du tissu adipeux brun et du muscle squelettique par dérégulation de protéines découplantes (UCP1, UCP2 et particulièrement UCP3), une augmentation du tonus adrénergique, le turn-over protéique, etc... [7, 14, 21].

Au total, la physiopathogénie de la dénutrition liée au cancer connaît de nombreuses avancées scientifiques, admises ou controversées, mais une part d'ombre subsiste. Nous retiendrons trois mécanismes principaux : une réduction des apports alimentaires, des perturbations spécifiques des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, une augmentation inconstante et d'intensité variable des dépenses énergétiques.

Cliniquement, on aboutit au syndrome complexe de cachexie cancéreuse, caractérisé par une perte de poids progressive (fonte musculaire et perte de masse grasse), une anorexie, une asthénie et une anémie.

La localisation et l'extension tumorale participent invariablement à la dénutrition.

Néanmoins, deux types de médiateurs semblent jouer un rôle clé dans les désordres métaboliques observés et l'anorexie :

- les cytokines, produites par les cellules immunitaires en réponse à la tumeur, ou par les cellules néoplasiques elles-mêmes.

- les facteurs d'origine tumorale comme le LMF, le PIF, l'Anémia-Inducing-factor (AIF), et la Toxhormone-L.

C'est par une meilleure compréhension de cette physiopathogénie que pourront être élaborées de nouvelles stratégies thérapeutiques.

2. EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS ANTINEOPLASIQUES

La dénutrition en cancérologie ne peut être attribuée qu'au seul cancer lui-même. Les thérapeutiques anti-néoplasiques et leurs éventuels effets délétères, notamment digestifs, peuvent aggraver le mauvais état nutritionnel du patient cancéreux [5].

a - CHIRURGIE

L'acte chirurgical peut s'accompagner en préopératoire d'hospitalisations aggravant la dénutrition. En postopératoire, on note un hyper-métabolisme avec une augmentation des dépenses énergétiques, un catabolisme accru, une synthèse augmentée des protéines de l'inflammation [2]. De plus, le risque de survenue de complications notamment infectieuses, inhérent à toute chirurgie, majore la dénutrition.

De façon particulière, les troubles digestifs et leurs conséquences sur l'état nutritionnel dépendent de l'importance du geste chirurgical et de sa localisation [19, 26] :

- Une chirurgie de la région oro-pharyngée engendre des troubles de la mastication et/ou de la déglutition, avec au maximum une dépendance totale vis à vis de la nutrition artificielle.
- Une oesophagectomie peut s'accompagner d'une sensation de satiété précoce, de pesanteurs postprandiales, d'une symptomatologie de reflux, d'une dysphagie.
- Une gastrectomie se traduit fréquemment par des symptômes dyspeptiques postopératoires (sensation de satiété précoce avec plénitude gastrique douloureuse, nausées, vomissements), pouvant aller jusqu'au tableau clinique du dumping syndrome, constitué de signes digestifs, de manifestations vasomotrices et de signes généraux. On observe souvent des diarrhées, une malabsorption des lipides, du fer, du calcium et des vitamines A et B12.
- Les effets de la chirurgie du grêle diffèrent selon l'étendue et le type de résection : une diminution des capacités d'absorption des glucides, lipides, protides, de l'acide folique, des vitamines pour la résection jéjunale (supérieure à 120 cm), une malabsorption de la vitamine B12 et des sels biliaires lors de la résection iléale (supérieure à 60 cm) ou de la valvule iléo-caecale. Des résections importantes du grêle peuvent se traduire cliniquement par des diarrhées, une stéatorrhée et une malabsorption majeure.
- Une chirurgie colique (amputation totale ou sub-totale) entraîne des pertes hydro-électrolytiques.
- Une chirurgie du pancréas peut s'accompagner de malabsorption et de l'apparition possible d'un diabète insulino-dépendant.
- Une chirurgie élargie du foie expose au risque d'hypoalbuminémie et de troubles de la coagulation.

b - CHIMIOThERAPIE

La chimiothérapie peut être source d'effets secondaires, avec pour certains un retentissement sur les capacités à s'alimenter.

Nausées et vomissements sont les plus fréquemment rencontrés [19]. Malgré les nouvelles classes d'anti-émétiques, certaines chimiothérapies gardent un potentiel très émétisant, en particulier le cisplatine, largement utilisé.

Stomatites, mucites, oesophagites, troubles du goût et de l'odorat, aversions alimentaires, douleurs abdominales, diarrhées et constipations sont souvent observés et réduisent d'autant plus la prise alimentaire [2].

Ses effets secondaires dépendent du type de drogues utilisées, de la fréquence d'administration, du dosage.

Enfin, par toxicité sur les cellules sanguines, la chimiothérapie entraîne une immunodépression, source d'infection et donc d'hypercatabolisme [5].

c - RADIOTHERAPIE

Tout comme la chimiothérapie, **les effets délétères de la radiothérapie dépendent du site de l'irradiation, de la dose totale délivrée et de la durée du traitement.** Là encore, ce traitement vise à détruire les cellules à renouvellement rapide, tumorales mais aussi normales [2].

L'irradiation de la région ORL peut engendrer des **modifications gustatives et olfactives, une xérostomie, des stomatites, des mucites** avec possible surinfection mycosique, contribuant à la diminution des ingesta et au mauvais état nutritionnel du patient. A plus long terme, il existe un risque de caries dentaires voire de séquelles osseuses comme l'ostéoradionécrose, entraînant douleurs et gênes à la mastication et réduisant de ce fait la prise alimentaire [19].

Une irradiation de la région médiastinale entraîne de **possibles oesophagites, responsables de dysphagie et à plus long terme d'un risque de fibrose, sténose voire fistule.**

Une radiothérapie abdominale ou pelvienne peut entraîner **des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des diarrhées,** des lésions intestinales inflammatoires. Des **tableaux d'entérite ou colite radiques** sont décrits, responsables d'occlusions intestinales ou de malabsorption [5].

Tous ces effets secondaires sont majorés lorsque les thérapeutiques anti-néoplasiques sont combinées, aggravant parfois de façon catastrophique la dénutrition du patient.

d - AUTRES TRAITEMENTS

Nous citerons ici les effets indésirables de médicaments fréquemment utilisés en cancérologie et responsables de modifications nutritionnelles digestives et/ou métaboliques : les morphiniques, les antibiotiques, les corticoïdes, etc...

B. LES CONSEQUENCES DE LA DENUTRITION EN CANCEROLOGIE

➤ La qualité de vie

La dénutrition retentit sur la qualité de vie des patients. Une étude prospective de Ravasco et al. en 2004 évaluait la qualité de vie, le statut nutritionnel et la prise alimentaire en fonction du stade de la maladie, et quantifiait la relative contribution du cancer et des traitements sur la qualité de vie de 271 patients atteints de cancers ORL, oesophagien, gastrique ou colorectal [26]. Les résultats révélaient que les critères définissant la qualité de vie étaient déterminés pour 30% par le type de cancer, pour 20% par la consommation alimentaire, et pour 30% par la perte de poids.

De nombreux autres articles décrivent **le retentissement de la dénutrition sur le "bien-être" des patients cancéreux** [2, 27-30]. La dénutrition s'accompagne d'une **fatigabilité musculaire avec asthénie, affectant les activités de tous les jours**. La fonte musculaire est à l'origine d'un état de faiblesse et d'une perte de mobilité, voire d'une insuffisance pulmonaire par altération des muscles respiratoires [5].

Dans l'étude de Santoso et al. en 2000, un mauvais état nutritionnel contribue à **l'augmentation des durées d'hospitalisations** pour 67 femmes souffrant d'un cancer gynécologique [31].

➤ La réponse et la tolérance aux traitements

De plus, **la dénutrition diminue la réponse et la tolérance aux différents traitements anti-néoplasiques** [2, 14, 32].

En chirurgie, elle s'accompagne d'une élévation des complications infectieuses postopératoires [33]. Nous verrons par la suite tout l'intérêt d'une nutrition artificielle dans ce cas.

Lors d'une chimiothérapie, elle s'associe à une moindre réponse et une toxicité accrue [30]. L'étude d'Andreyev et al. portant sur 1555 patients avec un cancer gastro-intestinal avancé (localement ou avec des métastases), traités par chimiothérapie, évalue le retentissement de la perte de poids sur la qualité de vie, la réponse au traitement ainsi que sa

toxicité, et la survie [30]. On s'aperçoit que toutes localisations confondues, les patients souffrant d'un cancer gastro-intestinal et présentant une perte de poids au début de l'étude ont un taux de réponse plus faible à la chimiothérapie. En fait, cela s'explique en partie par des doses de départ moins fortes (celles-ci étant calculées en fonction de la surface corporelle et donc du poids), et par une toxicité accrue, amenant à diminuer les doses, voire à stopper la chimiothérapie.

L'étude d'Alexandre et al. incluant 107 patients avec une tumeur solide avancée, montre que les altérations du statut nutritionnel et inflammatoire des malades sont corrélées à une majoration des toxicités de la chimiothérapie [34].

Lors d'une radiothérapie, certaines études suggèrent qu'une prise en charge diététique favoriserait la réalisation de l'intégralité du programme thérapeutique, par rapport à des patients sans prise en charge spécifique [28].

➤ La survie

Enfin, la détérioration nutritionnelle est un facteur pronostique indépendant quant à la survie des patients cancéreux [5, 10, 14, 25].

En ce qui concerne la chirurgie du cancer, certaines études confirment qu'il existe une corrélation significative entre la présence d'une dénutrition préopératoire et la morbi-mortalité postopératoire. **Une perte de poids supérieure à 10% du poids habituel et une diminution de l'albumine plasmatique au dessous de 30 g/L semblent posséder la meilleure valeur prédictive des complications et des décès [35].**

Une étude de Persson et al. en 2002 portant sur 152 patients atteints d'un cancer gastro-intestinal avancé conclut que la perte de poids, associée ou non à d'autres symptômes nutritionnels, influence de façon négative la survie [30]. En dehors de toute chirurgie, la dénutrition semble affecter la morbi-mortalité [2, 27, 34].

C. L'ÉVALUATION NUTRITIONNELLE

L'importance des répercussions de la dénutrition chez les patients cancéreux implique une évaluation nutritionnelle précoce, constante et répétée dans le temps. Dès le stade du diagnostic, cette évaluation informe sur le degré d'altération de l'état nutritionnel. Renouvelée régulièrement, elle assure un suivi et dépiste les effets délétères des traitements anti-néoplasiques [5].

Cette évaluation nutritionnelle permet surtout une prise en charge globale du patient cancéreux et la mise en œuvre de thérapeutiques adéquates et spécifiques.

Nous envisageons dans ce chapitre de répertorier les outils dont nous disposons actuellement pour apprécier l'état nutritionnel et de discuter leur pertinence.

1. LES DONNEES CLINIQUES

Elles s'appuient sur l'anamnèse et l'examen physique :

- L'interrogatoire recueille les conditions de vie du patient, notamment le niveau socio-économique et l'entourage familial, les antécédents médicaux et chirurgicaux, les traitements en cours. Il recherche des symptômes tels que des diarrhées, des nausées ou vomissements, une anorexie, des troubles de la déglutition, des douleurs [36].

- L'examen clinique s'intéresse au poids et à la taille, ainsi qu'à d'autres paramètres que nous détaillons dans le prochain paragraphe. Il doit être complet mais s'attache plus particulièrement à rechercher des oedèmes, une atteinte de la peau ou des phanères, un mauvais état dentaire, une ascite. Il apprécie le degré de fonte musculaire, une diminution de la graisse sous-cutanée [37].

L'évaluation clinique demeure une étape indispensable dans l'approche du statut nutritionnel. Cependant, elle nécessite une association à des méthodes objectives pour pallier à ses limites.

2. LES PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES

a - LE POIDS

C'est une mesure simple à réaliser. Néanmoins, il prend en compte l'ensemble des compartiments de l'organisme. Il existe donc de nettes limites d'interprétation du fait de la variabilité interindividuelle et des modifications de l'hydratation, des masses graisseuse et musculaire au cours de la dénutrition cancéreuse [3].

Il convient de relever :

- Le poids habituel ou poids de forme

Il correspond au poids du patient avant la maladie.

- Le poids actuel

Il est mesuré par la pesée à un jour donné (consultation ou hospitalisation), si possible en sous-vêtements et à jeun.

- La taille

- La perte pondérale

Elle est obtenue en pourcentage par la formule ci-dessous :

$$\text{Perte de poids} = \frac{(\text{poids maximum des 6 derniers mois} - \text{poids actuel}) \times 100}{\text{poids maximum des 6 derniers mois}}$$

Selon Lerebours et Déchelotte, **une perte de poids supérieure à 10% traduit une dénutrition sévère** [3, 13].

Cette perte pondérale doit cependant s'apprécier en fonction de l'état antérieur du patient et de la rapidité de l'amaigrissement dans le temps.

D'après Blackburn, cette vitesse d'amaigrissement a une valeur pronostique en cancérologie [5].

Au total, la mesure de la perte pondérale, associée à son évolution dans le temps, demeure un critère de choix dans l'évaluation de la dénutrition en cancérologie [27, 30]. La majorité des auteurs s'accorde à reconnaître qu'un amaigrissement supérieur ou égal à 10% par rapport au poids habituel, survenant dans les six derniers mois (ou 5% en 1 mois), est un critère alarmant de dénutrition sévère [4, 5, 37]. Il a été reconnu lors de la conférence de consensus comme seuil de re-nutrition des malades en cas d'intervention chirurgicale [3].

De plus, la mesure du poids et l'évaluation de la vitesse d'amaigrissement sont aisément réalisables et d'un coût modeste.

Cependant, le poids présente certaines limites en tant que marqueur nutritionnel, du fait notamment **des variations des secteurs hydriques de l'organisme.**

b - L'INDICE DE QUETELET

L'indice de Quetelet ou indice de masse corporelle (IMC) se définit par :

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

Le poids est en kilogrammes, la taille en mètres.

Les valeurs normales sont de 20 à 25 pour les hommes et de 19 à 24 pour les femmes, entre 18 et 65 ans, et de 20 à 27 pour les patients de 65 ans et plus [5].

c - LES AUTRES MESURES ANTHROPOMETRIQUES

➤ Mesure des plis cutanés

La mesure du pli cutané tricipital (PCT) et du pli cutané brachial (PCB), en millimètres, s'obtient à l'aide d'un compas de Harpenden. Cette mesure doit être renouvelée à trois reprises et la valeur retenue est une moyenne des trois.

L'épaisseur des plis cutanés reflète la masse grasse de l'organisme.

Le PCT est la mesure la plus couramment utilisée. Ses valeurs moyennes normales sont données par les tables de Frisancho selon l'âge et le sexe [5].

➤ **La circonférence musculaire brachiale (CMB)**

La CMB est obtenue par la formule suivante :

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB} - (0,314 \times \text{PCT en cm})$$

CB = circonférence du bras en centimètres, mesurée au milieu de la distance acromio-olécranienne.

Les valeurs normales moyennes sont données par les tables de Frisancho selon l'âge et le sexe.

La CMB reflète la masse musculaire protéique [5].

Ces marqueurs anthropométriques présentent un coût réduit et une simplicité des mesures. Cependant, ils demeurent très dépendants de l'expérience de l'opérateur. Il existe donc une reproductibilité médiocre, associée à un manque de sensibilité et de spécificité à l'échelon individuel, ainsi qu'une trop grande variabilité interindividuelle, notamment due aux variations selon l'âge [4, 37].

3. L'EVALUATION GLOBALE SUBJECTIVE

Des scores nutritionnels ont été élaborés, prenant en compte des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Le plus usité est la **grille d'évaluation globale subjective** [Subjective Global Assesment (SGA)] ou **indice de Detsky** qui recueille, en 10 à 20 minutes environ, **des renseignements sur le poids, les apports alimentaires, la gravité des signes digestifs, le retentissement fonctionnel ainsi que des constatations cliniques de dénutrition, et associe une notion d'intensité de stress métabolique éventuel** (annexe 1).

L'examineur conclut selon son impression clinique globale sur l'état nutritionnel du patient : normal (A), modérément dénutri (B) ou sévèrement dénutri (C) [13].

Ce SGA apparaît être une **méthode simple, non invasive et d'un coût insignifiant**. Nitenberg le définit comme une "ébauche" d'évaluation nutritionnelle, facilement réalisable chez tous les patients cancéreux, utile pour dépister et apprécier le degré de dénutrition, et

intéressant par la suite pour orienter un certain nombre de ces patients vers une prise en charge plus pointue [4].

De manière générale, de nombreux auteurs s'accordent à dire que **le SGA est un outil fiable, reproductible, avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes** [2, 29, 32, 37-39]. Selon Detsky, cette évaluation subjective globale correspond étroitement à celle obtenue par des paramètres objectifs, anthropométriques ou biologiques. Elle a une valeur diagnostique mais aussi prédictive, intéressante en période préopératoire [4].

En revanche, Santoso et al. apporte un avis contradictoire en 2004 [38]. Dans son étude portant sur 67 femmes admises dans un service d'oncologie gynécologique, il évalue la dénutrition par une méthode subjective, le SGA et par une méthode objective, le Pronostic Nutritional Index (PNI), que nous définirons par la suite. Son hypothèse est que, si ces deux méthodes sont d'une efficacité équivalente dans l'évaluation nutritionnelle des malades atteintes d'un cancer gynécologique, il ne serait pas nécessaire alors de leur imposer l'inconfort et le coût des examens propres au PNI. Cette étude révèle des divergences quant aux résultats obtenus par ces deux méthodes d'évaluation. Pour Santoso, le PNI dépiste plus de patientes dénutries. Cela proviendrait en partie du groupe de malades étudiées, différent de la population générale, qui comporterait entre autres un pourcentage accru de patientes obèses. Dans ce cas précis, le PNI identifierait de façon plus précise la carence protéique et donc la dénutrition.

Le SGA est utilisé de manière générale pour l'évaluation du statut nutritionnel de patients souffrant de différentes pathologies. De manière plus spécifique, **Ottery a adapté un auto-questionnaire dérivé du SGA : le Scored PG-SGA**. Cette version diffère de l'original car les quatre premières sections sont complétées par le patient et la dernière par l'oncologue, l'infirmière ou le diététicien. Ce PG-SGA est adopté comme standard pour l'évaluation nutritionnelle des patients cancéreux par l'American Dietetic Association, pour le dépistage précoce des sujets dénutris ou à risque, ainsi que pour guider la prise en charge nutritionnelle [5].

Une étude réalisée en Suède de Février à Décembre 1996 tend à démontrer **l'intérêt du PG-SGA comme indicateur pronostique** [32]. Persson et son équipe ont évalué le statut nutritionnel de 87 patients consécutifs admis dans l'unité d'oncologie, 54 souffrant d'un cancer gastro-intestinal et 33 d'un cancer urologique. La dernière section de chaque auto-questionnaire était complétée indépendamment par un médecin et une diététicienne, puis les patients étaient classifiés en SGA A (bien nourri), SGA B (modérément dénutri) et SGA C (sévérement dénutri). Cette étude montre tout d'abord que le PG-SGA version suédoise est un outil simple et facile à utiliser, les patients n'ayant pas rencontré de difficultés à répondre aux questions. Il en ressort de plus que cet auto-questionnaire contribue au dépistage de la

dénutrition dans le service concerné, et révèle des informations pronostiques sur les patients cancéreux (analyses statistiques de survie).

Néanmoins, il convient de rappeler que la réalisation du **SGA et du PG-SGA nécessite du temps et requiert la participation de professionnels de santé, ce qui constitue le principal facteur limitant.**

4. L'ÉVALUATION DES CAPACITÉS FONCTIONNELLES

La dénutrition entraîne une altération des capacités fonctionnelles. Deux outils d'évaluation de celles-ci sont couramment utilisés en cancérologie : le score de l'organisation mondiale de la santé ou **Performance Status (PS)** et **l'indice de Karnofsky** (annexe 2). Ils **apprécient les capacités physiques du patient lors des activités professionnelles ou domestiques, évaluent l'autonomie dans la vie courante et la nécessité de soins.** Ils peuvent donc être des compléments intéressants de l'évaluation nutritionnelle [5].

Cette altération des capacités fonctionnelles a une valeur pronostique en cancérologie pour de nombreux auteurs [27, 32, 40, 41]. Elle intervient également comme facteur prédictif quant à la réponse des patients aux traitements anti-néoplasiques [42].

5. LES DONNÉES BIOLOGIQUES

a - LES PARAMÈTRES SANGUINS : LES PROTÉINES CIRCULANTES

➤ L'albumine

Le principal marqueur sanguin utilisé en pratique clinique courante est l'albuminémie.

L'albumine est une protéine de synthèse hépatique. Sa concentration plasmatique normale fluctue entre 39 et 45 g/L. Sa demi-vie est longue, d'environ 20 jours.

Une baisse de ce taux plasmatique témoignerait d'une dénutrition par diminution de sa synthèse, elle-même corrélée à une carence nutritionnelle.

Cependant, l'albuminémie peut se modifier indépendamment de toute carence d'apport [5]. En effet, l'albumine est répartie entre le secteur vasculaire et le secteur interstitiel. L'état d'hydratation de l'organisme, les modifications des volumes intra et extravasculaires et des échanges entre ces secteurs influencent donc ses variations plasmatiques. Des pertes excessives, rénales, digestives ou cutanées entraînent une hypoalbuminémie malgré une synthèse conservée. Les insuffisances hépato-cellulaires ou les syndromes inflammatoires s'accompagnent fréquemment d'une hypoalbuminémie. Dans ce cas précis, la synthèse fait défaut mais n'est pas corrélée à une carence d'apports nutritionnels.

Ainsi, outre la dénutrition, de nombreuses situations cliniques affectent l'albuminémie telles que les atteintes hépatiques sévères, les syndromes néphrotiques, les infections, les entéropathies exsudatives, les brûlures étendues, etc...

L'ensemble de ces constatations et sa demi-vie longue font de l'albumine un mauvais marqueur d'évaluation nutritionnelle [3-5].

Cependant, en dépit de ces limitations, l'albumine apporte des informations utiles à tout bilan nutritionnel, et sa valeur pronostique globale reconnue par de nombreux auteurs lui confère un certain intérêt [3, 37, 43].

Une albuminémie inférieure à 30 g/L peut traduire une dénutrition sévère, après élimination des causes éventuelles d'hypoalbuminémie déjà citées précédemment, impliquant un examen clinique et des mesures biologiques. Une albuminémie comprise entre 30 et 35 g/L évoque une dénutrition modérée [9, 44]. Dans ce contexte, l'hypoalbuminémie s'associe à un risque accru de complications et une hausse de la mortalité. Un taux inférieur à 30 g/L en préopératoire représente même une valeur pronostique seuil pour laquelle une prise en charge nutritionnelle adaptée doit être mise en œuvre [25].

Au total, l'albumine garde sa place dans l'évaluation nutritionnelle des patients cancéreux de part la facilité de son dosage et son intérêt prédictif. Cependant, il faut garder à l'esprit l'ensemble des situations cliniques affectant l'interprétation de ses variations plasmatiques.

➤ La transthyrétine ou préalbumine

Cette protéine, synthétisée par le foie, assure le transport des hormones thyroïdiennes circulantes (notamment la thyroxine T4) et de la protéine liant le rétinol (Retinol Binding Protein ou RBP).

Les valeurs normales sont de 310 +/- 35 mg/L. Des valeurs oscillant entre 100 et 200 mg/L peuvent indiquer une dénutrition modérée, celles inférieures à 100 mg/L, une dénutrition sévère [5].

Du fait d'une demi-vie courte (2 jours), la transthyrétine pourrait être considérée comme **un marqueur précoce de dénutrition et un témoin intéressant pour évaluer l'efficacité d'un support nutritionnel, mais là encore, de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques interfèrent dans l'interprétation de son dosage.** Son taux diminue lors d'un traitement aux oestrogènes, de la phase aiguë d'une inflammation, d'insuffisances hépatiques, d'hyperthyroïdies ou de syndromes néphrotiques. Il augmente lors d'un traitement par glucocorticoïdes, d'hypothyroïdies, d'insuffisances rénales ou d'affections malignes telles que la maladie d'Hodgkin [44].

➤ La Retinol Binding Protein (RBP)

Cette protéine, synthétisée par le foie, transporte le rétinol du foie aux divers tissus cibles. Dans le plasma, elle est liée à la transthyrétine.

Ses concentrations sériques varient de 45 à 70 mg/L, avec une disparité liée à l'âge et au sexe [5].

Son taux baisse en cas d'atteintes hépatiques, d'hyperthyroïdies ou de syndromes inflammatoires. Il croît chez les alcooliques et lors d'une insuffisance rénale.

Tout comme la transthyrétine, la RBP possède une demi-vie très courte (12 heures). Elle aurait donc une utilité en tant que marqueur précoce de dénutrition et dans le suivi d'une re-nutrition, mais son dosage est complexe (relève du domaine de la recherche) et coûteux [44].

➤ La transferrine

Cette protéine, synthétisée par le foie, intervient dans la fixation et le transport du fer.

Ses valeurs normales varient entre 2 et 4 g/L. Son taux augmente sous oestrogènes, lors d'une carence martiale ou d'hépatites aiguës. Sa synthèse diminue en cas d'états inflammatoires, d'insuffisances hépatiques, de syndromes néphrotiques et sous l'effet de certains antibiotiques (tétracyclines, céphalosporines et aminoglycosides) [5].

Malgré une demi-vie intermédiaire (8 à 10 jours), la transferrine reste peu informative de l'état nutritionnel [44].

Au total, l'albumine et la transthyrétine sont les marqueurs nutritionnels les plus couramment utilisés. Mais prises isolément, ces protéines circulantes manquent de spécificité car leur taux peut être abaissé dans de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques, indépendamment de l'état nutritionnel.

> L'index pronostique inflammatoire et nutritionnel (Prognostic Inflammatory and Nutritional Index-PINI)

Le manque de spécificité des protéines nutritionnelles, affectées en particulier par les états inflammatoires (et par conséquent par la présence d'un cancer), a conduit Ingenbleek et Carpentier à élaborer un index : le PINI [5].

Cet index se propose de corriger les fluctuations de ces protéines par les variations de protéines spécifiques de l'inflammation : la CRP et l'orosomucoïde.

La formule suivante utilise 4 marqueurs :

$$\text{PINI} = \text{CRP (mg/L)} \times \text{orosomucoïde (mg/L)} / \text{albumine (g/L)} \times \text{transthyrétine (mg/L)}$$

Cet index, à visée pronostique, classe les patients en termes de risque de complications liées à la dénutrition, le chiffre normal étant proche de 1 [35].

Néanmoins, le PINI n'a jamais fait l'objet d'une validation spécifique et reste peu utilisé [44].

b - LA CREATININURIE DES 24 HEURES ET L'INDEX CREATININURIE/TAILLE

La créatinine est un produit du catabolisme musculaire et son excrétion est urinaire. Ainsi, si la fonction rénale est normale, la créatininurie des 24 heures reflète la production de créatinine, elle-même proportionnelle à la masse musculaire squelettique.

Des valeurs moyennes sont proposées : 23 mg/kg de poids idéal chez l'homme et 18 mg/kg de poids idéal chez la femme. Une baisse de cette excrétion urinaire témoignerait donc d'une diminution de la masse maigre [5].

La créatininurie des 24 heures est parfois rapportée à la taille, donnant ainsi l'index créatininurie/taille. Les valeurs attendues sont regroupées dans des tables de référence [5].

En pratique, son utilisation est limitée par la fonction rénale et la précision du recueil des urines. La créatininurie des 24 heures peut donc difficilement être considérée comme un outil diagnostique [44].

6. LES SCORES CLINICO-BIOLOGIQUES

L'évaluation nutritionnelle repose sur différents critères, mais aucun pris isolément ne semble entièrement satisfaisant. Certains auteurs ont donc tenté d'améliorer cela par l'établissement d'indices de risque clinico-biologiques. Ces scores combinent des marqueurs anthropométriques et des données biologiques.

a - L'INDICE DE BUZBY

L'indice de Buzby ou Nutritional Risk Index (NRI) est simple à obtenir puisqu'il prend en compte l'albumine plasmatique et les variations de poids selon la formule suivante [5] :

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albuminémie (g/L)} + 0,417 \times (\text{poids actuel/poids habituel}) \times 100$$

Il répartit les patients en 3 classes :

NRI > à 97,5% → état nutritionnel normal

NRI compris entre 83,5% et 97,5% → dénutrition modérée

NRI < à 83,5% → dénutrition sévère

L'objectif initial de cet indice élaboré par Buzby et son équipe était de déterminer des groupes de patients dénutris à risque de complications postopératoires, afin d'envisager une nutrition artificielle en préopératoire [5]. **Cet index a été validé depuis chez l'adulte lors de la conférence de consensus sur les recommandations d'une nutrition artificielle**

périopératoire en chirurgie programmée. En outre, quelques travaux ont montré la pertinence de cet indice dans certaines situations médicales [44].

b - L'INDICE DE MULLEN

Cet indice, encore appelé Pronostic Nutritional Index (PNI), utilise des tests cutanés d'hypersensibilité. En raison de leur très faible spécificité, cet indice est en voie d'être abandonné [44].

7. LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES ET INSTRUMENTALES

Nous citerons ici l'**impédancemétrie bioélectrique**. Cette méthode permet d'apprécier la composition corporelle du patient et d'évaluer la masse maigre et la masse grasse. Le principe repose sur le fait que le passage d'un courant électrique alternatif s'effectue contre une certaine résistance (impédance) qui va différer suivant la structure des tissus. Les liquides et les électrolytes, principaux composants présents dans la masse maigre, sont très conducteurs et leur résistance au passage du courant est faible. La peau, la graisse et les os sont peu conducteurs et ont une résistance élevée [3].

L'impédancemétrie présente **comme avantages son caractère non invasif et sa simplicité** de mise en œuvre. Elle **fournit des informations intéressantes sur l'évolution des différents compartiments corporels**. Cependant, ses limites existent, en particulier sa sensibilité aux variations d'hydratation [5, 37].

D. PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

La dénutrition est très fréquente en cancérologie. Elle a une valeur pronostique évidente et aggrave bien souvent les complications liées aux traitements anti-néoplasiques. Elle nécessite donc une prise en charge active et soutenue dans le temps.

La première étape de cette prise en charge est le traitement du cancer lui-même, responsable du mauvais état nutritionnel du patient. Cela passe par une exérèse chirurgicale de la tumeur solide, associée ou non à une radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Cependant, le cancer n'est parfois pas traité dans sa totalité. Il devient donc nécessaire d'élaborer des stratégies thérapeutiques spécifiques pour stabiliser, voire améliorer le statut nutritionnel des patients cancéreux.

Nous exposerons en premier lieu les modalités de cette prise en charge nutritionnelle puis nous tenterons de définir ses différentes indications. Enfin, nous évoquerons les perspectives thérapeutiques d'avenir.

1. LES MODALITES

a - L'ALIMENTATION ORALE

La nutrition orale est la voie préférentielle d'alimentation lorsque cela est possible [43]. Elle doit donc être préservée au maximum avant d'envisager une nutrition artificielle (NA). Différents moyens s'offrent aux patients. Le diététicien joue un rôle primordial dans cette prise en charge nutritionnelle.

➤ Conseils diététiques

En premier lieu, l'alimentation orale doit s'adapter aux contraintes anatomiques et physiologiques liées au processus cancéreux. Cela concerne plus particulièrement les cancers digestifs et ORL. De précieux conseils peuvent-être délivrés [28] :

- Modification de la texture des aliments et fractionnement des repas lors de troubles de la mastication ou de la déglutition.
- Consommation d'aliments riches en protéines.
- Adaptation de l'assaisonnement et de la température des plats lors de troubles du goût et de l'odorat, etc...

De plus, il est nécessaire de prévenir, dépister et traiter les complications induites par les radiothérapies et chimiothérapies. Cela nécessite l'éducation du patient sur différents points [5] :

- Maintenir une bonne hygiène buccale.
- Adapter les aliments en cas de troubles du transit et s'hydrater correctement.
- Eviter les ustensiles métalliques et les plats désagréables lors d'aversion alimentaires.
- Eviter les aliments épicés et chauds en cas de mucites, etc...

Ainsi, une prise en charge précoce, continue et personnalisée des symptômes et de l'alimentation peut ralentir la dégradation nutritionnelle [28]. Pour exemple, Ravasco et al. montrent, dans une étude randomisée portant sur des patients atteints d'un cancer colorectal en cours de radiothérapie, le bénéfice de conseils diététiques répétés sur le statut nutritionnel, la morbidité et la qualité de vie [45].

Cela souligne le rôle primordial d'un(e) diététicien(ne) dans une unité de cancérologie.

Enfin, certains symptômes sont accessibles à des traitements spécifiques : anti-émétiques actuels contre les nausées et vomissements, soins locaux, antalgiques et anesthésiques locaux en cas de mucites et mycoses, etc...

➤ Compléments nutritionnels

L'apport de compléments nutritionnels oraux (CNO) s'envisage lorsque les apports oraux sont insuffisants. Ils permettent **d'augmenter la ration calorique et protéique sans forcément majorer la quantité ingérée**, chez des patients dénutris et souvent anorexiques [37].

De très nombreux CNO sont disponibles sur le marché, avec une grande variété de composition, de texture et de saveur. En outre, ils s'adaptent aux régimes spécifiques des patients [4].

Plusieurs essais randomisés montrent un certain bénéfice nutritionnel, chez des patients en cours de traitement, notamment par l'amélioration des paramètres nutritionnels [28].

Néanmoins, ces études demeurent insuffisantes pour juger d'une réelle efficacité des CNO. De plus, la prescription de ces compléments s'avère différemment suivie par les patients, avec un phénomène de lassitude et un remboursement aléatoire de la sécurité sociale.

➤ Intérêt et place des orexigènes

L'anorexie est présente à différents stades de la pathologie cancéreuse, et très souvent exacerbée par les traitements anti-néoplasiques. De nombreux essais thérapeutiques ont donc étudié l'effet orexigène de certains médicaments [4]. **Parmi les agents médicamenteux proposés, seuls les corticoïdes anti-inflammatoires et les progestatifs de synthèse ont fait preuve de leur efficacité sur l'appétit des malades cancéreux** [46].

L'effet orexigène des corticoïdes se retrouve dans de nombreuses études [4]. Leur action est significative, **par le biais d'une stimulation de l'appétit au niveau du système nerveux central et d'une réduction de l'action des cytokines**. Néanmoins, il faut garder à l'esprit leur toxicité non négligeable (diabète, ostéoporose, complications gastro-intestinales et cardio-vasculaires, troubles hydro-électrolytiques, immunosuppression, désordres neuropsychiatriques, etc...), ainsi que leur courte durée d'action. Les corticoïdes utilisés sont la prednisolone, la prednisone, la méthylprednisolone et la méthylprednisone. La dose optimale à administrer reste à déterminer [46].

De nombreuses autres études analysent le potentiel orexigène des progestatifs de synthèse et plus particulièrement de **l'acétate de mégestrol** [4]. Elles mettent en évidence une

augmentation significative de l'appétit, avec pour certaines un effet bénéfique sur la qualité de vie et l'évolution pondérale. Les doses usuelles varient de 480 à 800 mg/j mais une étude récente propose une dose minimale efficace de 160 mg/j. Ces produits ont un "effet dose-réponse", sans effet d'épuisement. Ces progestatifs de synthèse peuvent présenter des effets indésirables (oedèmes, thrombophlébites, saignements vaginaux, etc...), sans cependant de différence significative par rapport à des témoins [46]. Leurs mécanismes d'action ne sont pas complètement élucidés, mais pourraient passer par un effet anti-cytokines, en particulier anti-TNF α , par un effet sur la différenciation des adipocytes, par la possible stimulation du NPY et par la restauration du déficit en lipoprotéine lipase induite par le TNF α [47].

Quelques autres médicaments ont été proposés, sans réelle preuve solide d'un effet orexigène chez les patients cancéreux (dronabinol, métoclopramide, pentoxifylline, etc...).

Des scientifiques explorent de nombreuses pistes thérapeutiques d'avenir : anti-cytokines, antisérotoninergiques, antagonistes de la cyclo-oxygénase, antagonistes des récepteurs de la mélanocortine, ghréline, EPA, etc... Une étude récente met en évidence des **résultats encourageants d'un "cocktail" d'anti-oxydants, d'EPA, de progestatifs et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.** Mais la recherche doit se poursuivre [10].

A l'heure actuelle, **l'arsenal thérapeutique est limité et comporte des agents médicamenteux aux effets secondaires non négligeables et au caractère anti-nutritionnel concomitant.** De plus, les doses administrées et le moment où proposer ces orexigènes restent à préciser.

➤ Gestes techniques

Pour préserver l'alimentation orale, l'équipe médicale peut avoir recours à des gestes techniques : mise en place d'une endoprothèse oesophagienne en cas de tumeur sténosante, stent colique, etc...

b - LA NUTRITION ARTIFICIELLE

Malgré les efforts fournis pour maintenir une alimentation orale, la dégradation nutritionnelle peut parfois être telle qu'elle nécessite une NA, entérale ou parentérale. Nous allons donc décrire ici ces deux techniques d'assistance nutritionnelle, leurs avantages et inconvénients, sans aborder l'aspect technique de leurs mises en place et de leurs surveillances.

➤ La nutrition entérale

Elle consiste à instiller, par l'intermédiaire d'une sonde, un liquide nutritif dans la partie supérieure du tube digestif. **Elle requiert donc un tractus gastro-intestinal fonctionnel.** Elle est contre-indiquée en cas d'obstruction intestinale, de lésion perforante de l'appareil digestif ou de diarrhée profuse [43].

De plus, la nutrition entérale **nécessite l'adhésion et la coopération du patient**, dans sa mise en œuvre et dans sa surveillance.

▪ Techniques

Une sonde naso-gastrique ou naso-jéjunale est indiquée en cas de nutrition entérale d'une durée prévisible inférieure à un mois. Si la nutrition entérale se prolonge au-delà de quatre semaines, une gastrostomie ou jéjunostomie sera proposée [48]. Deux techniques sont alors possibles : la technique percutanée, endoscopique ou radiologique, et la technique chirurgicale. La voie d'abord jéjunale est choisie en cas d'atteinte gastro-duodénale ou de risques majeurs d'inhalation (reflux gastro-oesophagien, vomissements massifs sous chimiothérapie).

▪ Produits

Il existe une grande variété de produits disponibles sur le marché en fonction de l'apport calorique, protidique et volumique souhaité. Des formules spécifiques s'adaptent aux régimes

alimentaires de certains patients (en cas de diabète, diarrhée, constipation, malabsorption, insuffisance respiratoire ou hépatique, etc...). Les mélanges polymériques doivent être utilisés en première intention.

L'objectif nutritionnel est d'atteindre 35 à 40 Kcal/kg/j et 0,2 à 0,35 g/kg/j d'apports protéiques. Pour certains auteurs, les objectifs caloriques varient de 30 à 45 Kcal/kg/j, à adapter en fonction du patient. La proportion habituelle de calories glucidiques/lipidiques se situe autour de 60%/40% [4, 25].

▪ *Avantages*

- **Moindre coût.**
- Facilité de mise en œuvre et d'utilisation.
- **Méthode plus physiologique** (maintien de la flore intestinale, des sécrétions endocrines et exocrines, de la perfusion et de l'immunité digestives), et **meilleure assimilation des nutriments** (avec notamment un débit d'instillation lent et continu).
- **Risque moindre de complications** thrombo-embolique, infectieuse et métabolique par rapport à la nutrition parentérale.
- Apports de vitamines, oligo-éléments et d'eau présents dans les mélanges et suffisants dès 1500 mL/j [49].

▪ *Inconvénients*

Ils correspondent aux complications propres à chaque technique de nutrition entérale, à leur mise en place et à leur utilisation à long terme. Nous retiendrons plus particulièrement **pour la sonde naso-gastrique le préjudice esthétique, le risque d'hémorragies, de lésions érosives ou perforantes de l'œsophage, d'infections ORL, etc...** **Pour la gastrostomie ou la jéjunostomie, nous noterons le risque de péritonites, d'abcès pariétaux, de volvulus, de complications d'ordre général (accidents cardio-vasculaires, décompensations respiratoires, etc...).**

De manière plus globale, la nutrition entérale expose à un risque de diarrhées, constipation, douleur abdominale, obstruction de sonde, reflux gastro-oesophagien, oesophagite, pneumopathie d'inhalation, etc... [49].

➤ **La nutrition parentérale**

Sa méthode consiste à délivrer des nutriments directement dans la circulation sanguine.

▪ *Techniques*

La nutrition parentérale par voie veineuse périphérique est limitée à des nutritons de courte durée (inférieures à 7 jours), et réalisée avec une osmolarité des mélanges inférieure à 800 mosm/L [48].

Pour des raisons pratiques, la voie veineuse centrale est souvent privilégiée.

▪ *Produits*

Il existe maintenant des mélanges nutritifs binaires ou tertiaires, associant les glucides (sous forme de glucose), les lipides (sous forme d'émulsion) et les protéines (sous forme d'acides aminés). Leurs niveaux calorique et volumique varient et s'adaptent au patient [49].

Une supplémentation en électrolytes, vitamines et oligo-éléments est nécessaire.

▪ *Avantages*

Elle **offre la seule alternative lorsque la nutrition entérale est impossible** (occlusion digestive, obstacle, fistule, intestin radique, vomissements itératifs, etc...), **mal tolérée ou refusée.**

▪ *Inconvénients*

Ils correspondent essentiellement aux complications de la nutrition parentérale et du dispositif veineux [49] :

- **Complications infectieuses** locales et générales avec majoration importante du **risque de bactériémie**.

- **Risque thrombotique lié au dispositif veineux**.

- **Complications métaboliques** (perturbations ioniques ou hépatiques, troubles de la glycémie ou de l'état d'hydratation, etc...).

- **Complications mécaniques lors de la mise en place du cathéter** (hématome, pneumothorax, etc...) ou lors de son utilisation (migration, obstruction, etc...).

➤ **Quelle technique d'assistance nutritive choisir ?**

Les données de la littérature ne semblent pas montrer de différence en terme d'efficacité nutritionnelle entre la nutrition entérale et la nutrition parentérale [4, 6, 25, 28].

En revanche, **les bénéfices physiologiques de la nutrition entérale apparaissent évidents**. En effet, la stimulation intestinale qu'elle génère prévient l'atrophie des muqueuses, la translocation bactérienne, les réactions métaboliques de stress, et maintient une flore digestive normale ainsi qu'une immunité locale et systémique [48]. De plus, **elle engendre un risque moindre de complications et donc une morbidité plus faible**. Enfin, de part son faible coût et sa facilité d'utilisation, la nutrition entérale est à privilégier quand le tube digestif est fonctionnel [50].

2. LES INDICATIONS

Le but de cette prise en charge nutritionnelle est d'obtenir un bénéfice en terme de réduction de la morbi-mortalité, d'amélioration de la réponse au traitement mais aussi un bénéfice en terme de qualité de vie (capacités fonctionnelles, tolérance au traitement, etc...).

Néanmoins, **la prescription d'un support nutritionnel doit obéir à des indications bien définies**. Lorsqu'une NA s'impose, **elle se plie à des règles et une surveillance rigoureuse**.

a - EN PERIODE PERI-OPERATOIRE

Un acte chirurgical majeur est, en soi, un élément perturbateur des défenses de l'organisme et du métabolisme, souvent associé à des périodes de jeûne ou de réduction des apports alimentaires. En cas de dénutrition, une chirurgie lourde accroît le risque de morbidité et mortalité postopératoires particulièrement du fait des complications infectieuses. Il s'avère licite de proposer à certains patients une NA [35, 50].

Au vu des données actuelles de la littérature, c'est dans ce cadre précis du péri-opératoire qu'existe l'indication la plus nette d'une NA. Ces indications ont fait l'objet de **recommandations récentes, notamment dans la Conférence de Consensus sur la chirurgie programmée de l'adulte** [50].

Une dénutrition sévère (définie par une perte de poids de plus de 10% en six mois, ou de 5% en un mois, et/ou une albuminémie inférieure à 30 g/L) nécessite la mise en place d'une NA péri-opératoire pour des patients cancéreux devant subir une chirurgie lourde. Cette NA doit être précoce, **administrée 7 à 10 jours avant l'acte chirurgical et poursuivie jusqu'à la récupération d'une alimentation orale suffisante** [30, 37, 51].

Bozzetti montre, dans une étude portant sur 90 patients atteints d'un cancer gastro-intestinal avec une perte de poids supérieure à 10% du poids habituel, **une réduction franche des complications et de la mortalité**, lorsque ces patients bénéficient d'une nutrition parentérale totale en péri-opératoire (10 jours avant et 9 jours après l'intervention chirurgicale) [52].

Cependant, en urgence, la NA préopératoire devient impossible et on se contentera d'entreprendre une NA postopératoire immédiate.

La nutrition entérale doit être préférée à la nutrition parentérale, avec un objectif calorique de 30 à 35 Kcal/kg/j et un objectif protéique de 1 à 1,5 g/kg/j. Une période d'induction est nécessaire avec augmentation progressive des apports caloriques et azotés [50].

Au total, une NA péri-opératoire s'impose chez les patients cancéreux sévèrement dénutris. Elle s'avère bénéfique et efficace sur la réduction des complications postopératoires et sur la mortalité. Hors de ce contexte, une NA systématique n'a pas démontré de bénéfice en terme de morbi-mortalité, et semble parfois augmenter les risques de complications dans le cas d'une nutrition parentérale [37].

b - AU COURS DES RADIOTHERAPIES ET CHIMIOETHERAPIES

Etant donné les effets délétères d'une radiothérapie et/ou chimiothérapie sur un patient dénutri, une assistance nutritionnelle apparaît en toute logique nécessaire pour optimiser les résultats du traitement, ou tout simplement pour éviter son arrêt ou une réduction des doses. Cependant, **le bénéfice d'une NA au cours d'une radio-chimiothérapie demeure débattu. De nombreuses études montrent un impact limité en terme d'efficacité nutritionnelle et de bénéfices sur la survie, la réponse tumorale et la tolérance au traitement** [2, 13].

Au vu de certaines études, la nutrition parentérale totale apparaît comme délétère, s'accompagnant d'une augmentation significative des complications infectieuses, et une tendance à la réduction de la survie. Néanmoins, ces études ont été contestées sur le plan de la méthodologie (études anciennes, avec des protocoles de nutrition parentérale ne correspondant plus aux recommandations actuelles et à l'amélioration des techniques). A l'heure actuelle, les résultats cliniques font défaut [25, 48].

En résumé, les recommandations récentes préconisent de réserver la NA lors d'une radiothérapie et/ou chimiothérapie aux patients sévèrement dénutris, pour lesquels la dénutrition risque de compromettre la faisabilité et l'efficacité du traitement [13, 25, 28]. **L'utilisation systématique d'une NA semblerait peu efficace, voire délétère dans le cas de la nutrition parentérale totale.**

En pratique, chaque équipe médicale discutera de l'intérêt d'une NA, en analysant les bénéfices attendus et les risques encourus, le coût et la tolérance.

c - CAS PARTICULIER DES CANCERS ORL

Une attention toute particulière doit être apportée au suivi nutritionnel des cancers ORL. Ceux-ci s'accompagnent fréquemment d'une perte de poids, aggravée par des conduites thérapeutiques agressives et un milieu socio-économique souvent défavorisé [39].

Un dépistage des troubles nutritionnels ainsi qu'une prise en charge précoce apparaissent donc primordiaux. **La supplémentation orale, associée à des conseils diététiques répétés, ne doivent pas être négligés** [28].

Une étude de Piquet et al. suggère **l'intérêt d'une intervention nutritionnelle systématique et précoce pour des patients atteints d'un cancer oropharyngé et traités**

par radiothérapie. Un groupe de 45 patients, pris en charge par des nutritionnistes et bénéficiant de **la mise en place d'une Gastrostomie Percutanée Endoscopique (GPE)** de façon systématique en cas de perte de poids supérieure à 10%, d'un IMC inférieur à 20 ou d'un âge supérieur à 70 ans, a été comparé à un groupe contrôle de 45 patients similaires. Dans le groupe traité, une GPE a été mise en place chez 33 patients (74%). Les résultats montrent une **réduction de la perte de poids moyenne et du nombre d'hospitalisations**, notamment pour déshydratation, dans le groupe traité [53].

Une autre étude de Marcy et al. met en évidence de façon plus spécifique l'efficacité de la Gastrostomie Percutanée Radiologique (GPR) sur 70 patients porteurs d'un cancer des Voies AéroDigestives Supérieures (VADS). Les résultats obtenus montrent d'une part, la fiabilité de cette technique (bonne faisabilité et absence de complication majeure) et son faible coût, et d'autre part, son intérêt quant au maintien de l'état nutritionnel et du bon déroulement des traitements en cours [54].

Certes, les indications d'un support nutritionnel précoce chez les patients porteurs d'un cancer des VADS, lors d'une radiothérapie ou d'une radio-chimiothérapie concomitante, sont controversées. Mais plusieurs études montrent que **la mise en place d'une NA au commencement d'un traitement diminue sa toxicité et le nombre de jours d'une éventuelle interruption** [37, 55].

En pratique, une NA doit être mise en œuvre lorsque le malade ne peut s'alimenter (anorexie majeure, dysphagie invalidante) ou lorsque la dénutrition devient menaçante, de préférence par voie entérale. Il est actuellement admis que la nutrition entérale doit être administrée par une gastrostomie dès lors que la durée prévisible du support nutritionnel est supérieure à 30 jours [28].

Quant aux indications d'une NA péri-opératoire, elles sont d'autant plus nécessaires que la chirurgie altère les fonctions anatomiques de la déglutition [33, 39]. De nombreuses interventions chirurgicales sur les VADS empêchent une alimentation orale suffisante et nécessitent la mise en place d'une NA : nutrition parentérale relayée par nutrition entérale, sonde naso-gastrique ou GPR si nécessaire.

3. LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES D'AVENIR

L'organisme du patient cancéreux dénutri est le siège de modifications métaboliques et des dépenses énergétiques, conditionnées par la réaction inflammatoire et l'action de certaines cytokines, ainsi que par des médiateurs tumoraux. **La prise en charge du syndrome de détournement métabolique est une cible thérapeutique pour limiter la cachexie cancéreuse.**

a - LE CONCEPT D'IMMUNONUTRITION

Depuis quelques années, d'importantes études expérimentales et cliniques explorent **l'intérêt d'une supplémentation des solutions de NA en substrats spécifiques, possédant des propriétés anti-inflammatoire, immunomodulatrice, anabolique.** Ils sont qualifiés d'immunonutriments ou pharmaconutriments. Ces différentes études cliniques portent essentiellement sur l'intérêt de la glutamine, de l'ornithine, de l'arginine et des acides gras oméga-3 [1].

L'enjeu est de comprendre le mécanisme d'action de ces substrats, de déterminer les doses à administrer (efficaces mais non toxiques), et enfin d'évaluer leur bénéfice réel.

➤ La glutamine

La glutamine est l'acide aminé libre le plus abondant dans l'organisme. De nombreuses **études animales** ont montré qu'une supplémentation en glutamine **module la réponse inflammatoire, favorise l'anabolisme musculaire par stimulation de la synthèse protéique, renforce l'intégrité de la barrière muqueuse** par diminution de la translocation bactérienne, sans stimuler la croissance tumorale.

Sur le plan clinique, une déplétion en glutamine engendre des effets négatifs sur l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale, favorise la survenue de complications infectieuses et une mauvaise tolérance des traitements anti-néoplasiques [56, 57].

Pour exemple, une étude clinique de 2001 compare 13 patients atteints d'une néoplasie oesophagienne en cours de radio-chimiothérapie, randomisés en deux groupes : un groupe contrôle et un groupe bénéficiant d'un apport de glutamine (30 g/j en intra-veineux) pendant

quatre semaines. Elle retrouve un possible effet protecteur avec stimulation de la prolifération lymphocytaire et une réduction de la perméabilité de la barrière digestive [58].

D'autres études contrôlées portant sur des malades opérés pour cancer digestif démontrent que **la supplémentation en glutamine est associée à une diminution de la durée et des coûts d'hospitalisation** par rapport à une nutrition parentérale standard [56, 57].

En l'état actuel des connaissances, une supplémentation en glutamine semblerait intéressante pour des patients sévèrement dénutris, en période péri-opératoire. Son intérêt au cours d'une radio-chimiothérapie nécessite d'autres explorations quant à un bénéfice éventuel.

➤ **L'ornithine α -Ketoglutarate (OKG)**

Elle possède des propriétés anaboliques via la stimulation des sécrétions d'insuline et d'hormone de croissance, et des propriétés anti-cataboliques via la stimulation des synthèses de glutamine et d'arginine.

Une supplémentation en OKG sur des modèles animaux favorise la synthèse protéique musculaire, protège la barrière intestinale, et présenterait des propriétés immunomodulatrices, sans influence sur la progression tumorale.

Il reste à préciser les modalités d'administration de l'OKG, et à confirmer ce potentiel sur des patients cancéreux [56].

➤ **L'arginine**

L'intérêt de l'arginine comme immunonutriment chez le cancéreux est contrasté.

Des études animales indiquent que l'arginine stimule la croissance tumorale in vitro. Cependant, elle possède d'indéniables effets antitumoraux comme son potentiel immunomodulateur (par le biais de la NO-synthase), et son effet stimulant sur la synthèse protéique et certaines sécrétions endocriniennes [56, 57].

Brittenden suggère dans une étude qu'une supplémentation journalière en arginine, lors d'une chimiothérapie pour cancer mammaire, stimule l'activité des lymphocytes-killers et s'accompagne d'une réponse tumorale plus marquée [56].

En résumé, **l'intérêt d'une supplémentation en arginine pour les patients cancéreux nécessitent des études cliniques plus nombreuses**, en vue d'explorer ses potentialités

thérapeutiques ou à l'inverse, un effet délétère sur la croissance tumorale, en fonction de la dose administrée et de l'immunogénécité de la tumeur [25].

➤ Les Acides Gras PolyInsaturés oméga-3

Pour rappel, il existe deux familles d'acides gras polyinsaturés (AGPI) essentiels : les oméga-3 et les oméga-6, composants importants des membranes cellulaires végétales et animales. Seules les plantes synthétisent les deux types d'AGPI, les hommes se les procurent dans l'alimentation. Mais notre alimentation occidentale est pauvre en oméga-3.

L'acide linoléique, parent des oméga-6, forme l'acide arachidonique. L'acide linoléique, parent des oméga-3, forme l'EPA (l'acide eicosapentaénoïque) et le DHA (l'acide docosahexaénoïque). L'acide arachidonique et l'EPA sont précurseurs des prostaglandines (PG) et leucotriènes (LC) [59].

Les **mécanismes d'action de ces AGPI sur la croissance tumorale** ne sont pas complètement élucidés mais leurs effets varient. L'acide arachidonique et l'EPA sont libérés des membranes cellulaires phospholipides, notamment des macrophages, sous l'action des phospholipases. La dégradation de l'acide arachidonique augmente la production de PG (essentiellement PGE2) et de LC, responsable d'une immunosuppression et d'une libération accrue de radicaux libres. Par contraste, **l'EPA inhibe la synthèse de PGE2 et conduit à la production d'autres PG et LC, diminuant ainsi la réaction inflammatoire** [56].

Des expérimentations sur modèles animaux indiquent un effet spécifique de l'EPA, non reproduit par d'autres AGPI, par inhibition de la lipolyse et de la protéolyse. L'EPA supprimerait l'action du PIF sur le protéasome par inhibition de la formation de 15-hydroxyeicosatétraénoïque dans la cellule musculaire.

Une étude expérimente une supplémentation alimentaire modifiée et contenant 3% d'huiles oméga-3 sur des souris avec un cancer du sein en cours de chimiothérapie par doxorubicine. Les résultats révèlent une élévation de la peroxydation lipidique dans la tumeur et le foie, une diminution du stress oxydatif dans la tumeur, corrélée à la baisse de la croissance tumorale. De plus, cette étude met en évidence une efficacité accrue de la chimiothérapie sans majoration de sa toxicité [60].

Wigmore et Barber évaluent quant à eux **l'administration d'1 g/j puis 6 g/j d'EPA, pendant 12 semaines, sur 36 patients cachectiques atteints d'un cancer du pancréas évolué.** Ils mettent en évidence une bonne tolérance de l'EPA, associée à **une stabilisation**

du poids, voire un gain de poids médian de 0,5 kg, une stabilisation des apports nutritionnels et du "Performans Status" [61-63].

En résumé, les oméga-3 et plus particulièrement l'EPA, chef de file des pharmanutriments, moduleraient la réponse inflammatoire et possèderaient une action anti-protéolytique et anti-lipolytique par inhibition du PIF et du LMF. En pratique, cela engendre une atténuation de la perte de masse corporelle et une amélioration de la qualité de vie.

Ces résultats prometteurs méritent d'autres études cliniques pour établir de façon exacte les bénéfices et limites d'une supplémentation en AGPI oméga-3 pour les patients cancéreux.

b - LES MEDICAMENTS "ANTI-CACHECTISANTS"

Certaines molécules pourraient, par leur activité "anti-catabolisante", traiter ou limiter la fonte musculaire, composante principale de la cachexie cancéreuse. Des pistes thérapeutiques ont ainsi été élaborées, utilisant **des médicaments inhibiteurs de la synthèse et/ou de la libération des cytokines (thalidomide, pentoxyfilline, statines, mélatonine, anti-Cox2, etc...), des anticorps anticytokines et des cytokines anti-inflammatoires (IL-12, IL-15, etc...)** [47]. Hormis le cas des anti-Cox2, les résultats expérimentaux étaient plutôt prometteurs mais décevants chez l'homme [18].

De plus, de nouvelles voies d'avenir apparaissent par le biais de la thérapie génique.

III. ETUDE PROSPECTIVE PORTANT SUR L'EVALUATION NUTRITIONNELLE ET LA PRISE EN CHARGE DE LA DENUTRITION DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU DE LIMOGES.

A. INTRODUCTION

Comme nous l'avons décrit en première partie, l'état de dénutrition est si communément associé au cancer qu'il est souvent considéré comme partie intégrante de l'évolution de la maladie.

Nous allons exposer dans cette seconde partie une étude clinique relative à l'évaluation nutritionnelle et à la prise en charge de la dénutrition en service d'oncologie médicale.

Le but de ce travail est de déterminer la prévalence de la dénutrition dans un service d'hospitalisation oncologique, de réaliser une évaluation nutritionnelle systématique et d'observer l'impact de la prise en charge nutritionnelle.

B. PATIENTS ET METHODES

I. PATIENTS

Cette étude explore tous les patients entrant dans l'unité conventionnelle du service d'oncologie médicale du C.H.U. de Limoges, durant la période du 15 mars au 15 septembre 2004, tous cancers confondus, sans sélection des malades.

A chaque hospitalisation, les patients bénéficient d'un examen médical associé à un recueil de données à visée nutritionnelle, et ce quel que soit le motif d'admission. Durant cette période, un patient pourra donc avoir bénéficié d'une ou plusieurs consultations, la première d'entre elles étant nommée CS_{initiale} et la dernière CS_{finale} .

2. DONNEES ENREGISTREES

Lors de la CS_{initiale}, les critères suivants sont relevés :

- Sexe et âge du patient.
- Localisation du cancer.
- Présence ou non de métastases.
- Traitement en cours : chimiothérapie, radiothérapie ou stade palliatif avancé.
- Bilan nutritionnel comprenant :

→ un questionnaire alimentaire simplifié (apports alimentaires considérés comme normaux, abaissés ou très abaissés par rapport à la consommation habituelle antérieure à la maladie).

→ la pesée en sous-vêtements (kg, balance SECA, Hambourg, Germany).

→ la variation de poids (en %) durant les 30 derniers jours et/ou les 6 derniers mois (la valeur la plus péjorative étant prise en compte).

→ le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (poids en kg sur taille en mètres au carré).

→ des dosages biologiques (si réalisés) : albuminémie (g/L), transthyrétinémie (mg/L) et Protéine C Réactive (CRP en mg/L).

Pour les consultations suivantes, l'ensemble des critères cités ci-dessus sont enregistrés, hormis la variation de poids.

Lors de la CS_{finale}, un critère supplémentaire est relevé :

- Réponse au traitement (si disponible) : rémission complète (RC) ou partielle (RP), stabilité (S), progression (P), non applicable (NA).

3. PROPOSITION D'INTERVENTION NUTRITIONNELLE

Lors de la CS_{initiale}, le statut nutritionnel du patient est défini en fonction des différents critères enregistrés : ceux relevant de l'interrogatoire, les paramètres anthropométriques et biologiques.

Les patients se classent alors en catégories : non dénutri, dénutrition modérée ou dénutrition grave, comme indiqué dans le tableau 1. Le critère le plus péjoratif classe le patient dans une catégorie.

Lors du dépistage d'une dénutrition, un protocole thérapeutique simple est alors appliqué. Il comprend soit une prise en charge de l'alimentation orale par une diététicienne, associée ou non à des compléments alimentaires, soit une prise en charge médicale en cas de nécessité de nutrition entérale ou parentérale.

	Prise alimentaire		
	Normale	Diminuée	Très diminuée
Patient non dénutri -IMC \geq 18,5 (18-65ans) - IMC \geq 20 (>65ans) -et pas de perte de poids de plus de 10% du poids en 6 mois ou 5% en 1 mois	Surveillance hebdomadaire du poids en cas d'hospitalisation prolongée	Consultation diététique, surveillance des prises alimentaires et réévaluation de l'état nutritionnel	Consultation diététique et supplémentation nutritionnelle d'emblée
Dénutrition modérée -14,9<IMC<18,5 (18-65ans) -14,9<IMC<20 (>65ans) - ou perte de poids entre 10 et 20% sur 6mois et/ou 5 à 10% en 1 mois	Consultation diététique, surveillance des prises alimentaires et réévaluation de l'état nutritionnel	Consultation diététique et supplémentation nutritionnelle d'emblée	Discuter de la mise en place d'une Nutrition Artificielle (NA) : Cs MEDICALE
Dénutrition grave -IMC \leq 14,9 -ou perte de poids \geq 20% en 6 mois ou \geq 10% en 1 mois	Consultation diététique et supplémentation nutritionnelle d'emblée	Discuter de la mise en place d'une Nutrition Artificielle : Cs MEDICALE	Nutrition Artificielle d'emblée : Cs MEDICALE

Tableau 1 : Protocole thérapeutique de prise en charge nutritionnelle.

C. STATISTIQUES

L'analyse statistique utilise les tests t de Student, le test exact de Fisher, le test de Kruskal Wallis, le test du Chi2, le coefficient de corrélation linéaire, la méthode de Kaplan Meier, le test du log rank et l'analyse de variance.

Elle ne prend en compte que les données enregistrées à la CS_{initiale} et à la CS_{finale}.

Compte-tenu du fait que l'écart de temps entre ces deux consultations n'est pas fixe, les variations des critères nutritionnels et biologiques sont ramenées par jour.

Deux analyses de survie sont effectuées : l'une à partir de la CS_{initiale}, utilisant l'ensemble des critères évalués à la CS_{initiale}, et l'autre à partir de la CS_{finale}, incluant les facteurs d'évolutivité. Dans les deux cas, les critères prédictifs de survie utilisés dans l'analyse multivariée (modèle de Cox) sont ceux pour lesquels p est en analyse monovariée $< 0,25$. Les résultats descriptifs sont donnés en pourcentage ou en moyenne +/- écart type, et le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$.

Enfin, la date de point pour la survie ou la perte de vue est le 1^{er} juin 2005.

D. RESULTATS A LA CS_{INITIALE}

1. DONNEES GENERALES

Cette étude répertorie 698 enregistrements portant sur 345 patients cancéreux différents, de sex-ratio H/F = 1,2.

L'âge moyen des malades ainsi évalués est de 61,1 +/- 13,3 ans (extrêmes : 19/95 ans) et 113 de ces patients ont 70 ans et plus, soit 33% de la population étudiée.

Les principales pathologies tumorales rencontrées sont les cancers du tube digestif, du sein et les cancers ORL. Leur répartition, en pourcentages, en fonction de la localisation tumorale est reproduite dans la figure 4.

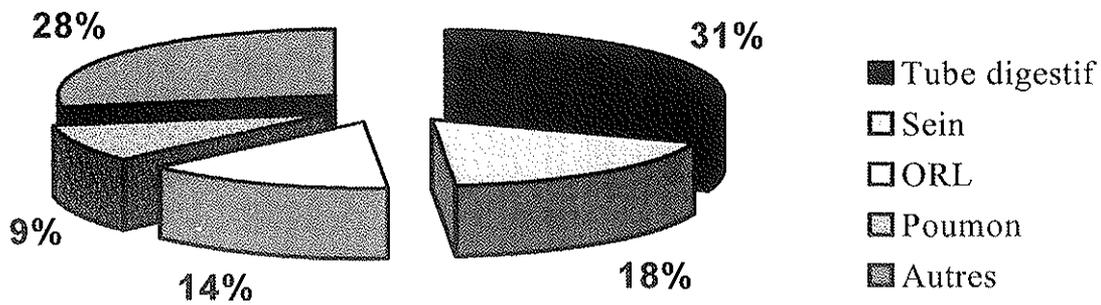


Figure 4 : Répartition par type de cancers

Parmi ces 345 patients, 59,3% sont porteurs de métastases, 83,2% sont en cours de chimiothérapie, 18% en cours de radiothérapie, et 5,2% ont une prise en charge palliative avancée. Certains patients peuvent bénéficier de plusieurs traitements (ex : radio-chimiothérapie concomitantes).

Les motifs d'hospitalisation n'ont pas été enregistrés.

2. RESULTATS NUTRITIONNELS

a - DONNEES GLOBALES

La répartition des apports alimentaires de la population étudiée est donnée par la figure 5. La moitié des patients environ ont des apports alimentaires conservés, l'autre moitié des apports alimentaires abaissés ou très abaissés.

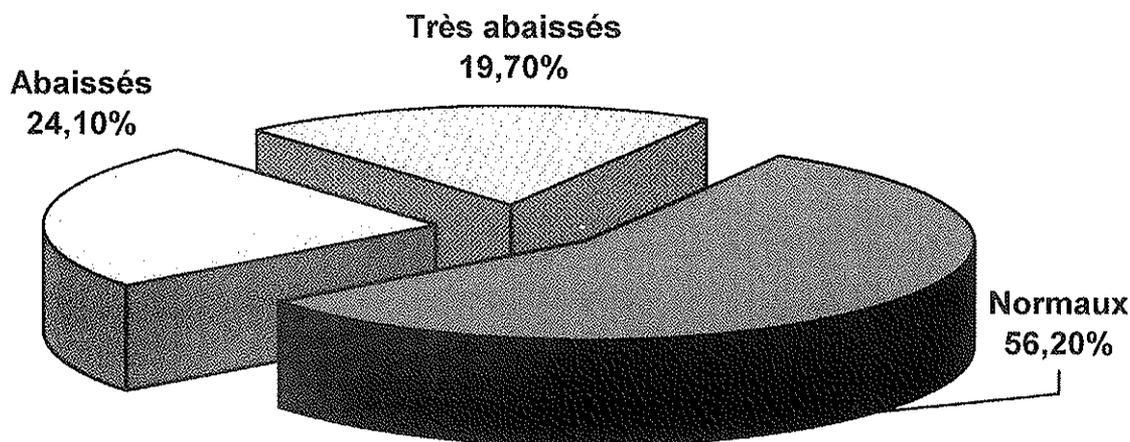


Fig. 5 Répartition en fonction des apports alimentaires

Le poids moyen est de 67,4 +/- 14,4 kg.

La variation de poids moyenne par rapport au poids maximum des 6 derniers mois est négative, de - 3,5 +/- 6,3%.

L'IMC moyen est normal, à 24,1 +/- 4,6.

Nous rappelons que les critères qui définissent une dénutrition pour l'analyse statistique sont les suivants :

- Pour les patients entre 18 et 65 ans, une perte de poids supérieure ou égale à 10% du poids usuel en 6 mois ou 5% en 1 mois, et/ou un IMC inférieur à 18,5.
- Pour les patients âgés de 65 ans et plus, une perte de poids supérieure ou égale à 10% du poids usuel en 6 mois ou 5% en 1 mois, et/ou un IMC inférieur à 20.

Le surpoids est défini par un IMC compris entre 25 et 29,9, l'obésité par un IMC supérieur ou égal à 30.

Le critère "variation de poids" a été considéré comme un critère prépondérant, en accord avec les données de la littérature. Par exemple, si l'IMC classait un patient en surpoids ou obésité mais que la variation de poids était supérieure ou égale à 5% en 1 mois ou 10% en 6 mois, le patient était classé en dénutri.

Ainsi, selon les critères anthropométriques retenus, 42% des patients sont considérés comme normaux, 22,9% sont dénutris, 25,7% sont en surpoids, et 9,4% sont obèses (fig. 6).

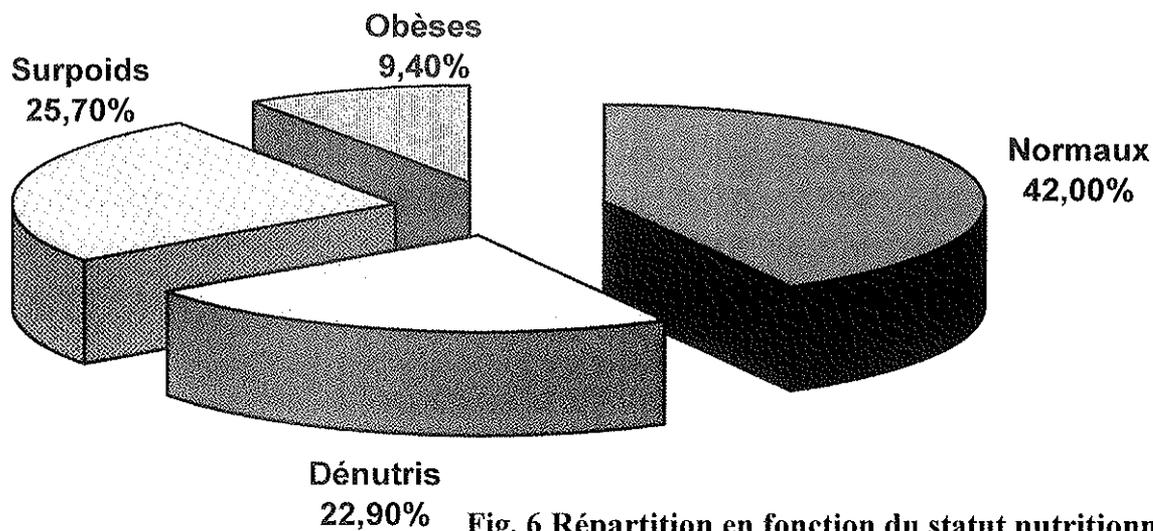


Fig. 6 Répartition en fonction du statut nutritionnel

Les trois pathologies génératrices de dénutrition sont le cancer de l'estomac (55,5% de dénutris), le cancer de l'œsophage (36,3%) et les cancers ORL (34,8%).

Sur le plan biologique, l'albuminémie et la transthyrétinémie moyennes sont toutes deux inférieures aux valeurs normales. La CRP moyenne est élevée.

Parmi les patients qui ont bénéficié d'un dosage d'albumine, 17% ont une albumine < à 25 g/L, 26,6% une albumine comprise entre 25 et 30 g/L, 25% une albumine <à 35 g/L et 31,4% ont une albumine > à 35 g/L. Seulement 12% des patients ont une CRP normale.

Albuminémie (g/L)	31,0 +/- 6,3
Transthyrétinémie (mg/L)	170 +/- 80
CRP (mg/L)	66,7 +/- 93,6

Tableau 2 : Résultats biologiques descriptifs de la population étudiée à la CS_{initiale}.

b - ANALYSE STATISTIQUE

La perte de poids initiale est d'autant plus forte et l'IMC d'autant plus bas que les apports alimentaires sont abaissés (respectivement $p =$ ou $<$ à 0,0005).

Il existe une liaison entre le poids ou l'IMC et le type de cancer (plus bas en cas de cancers digestifs; $p = 0,005$ et $p = 0,0003$ respectivement) et une liaison positive ($p < 0,05$) entre la présence d'une dénutrition et l'existence d'un cancer digestif (estomac, œsophage et pancréas).

L'existence d'une radiothérapie est associée à un niveau plus bas d'IMC ($p < 0,02$).

Le surpoids et l'obésité ne sont pas liés au type de cancer.

Il n'existe pas de différence de prévalence de dénutrition entre la catégorie des patients âgés de 70 ans et plus et celle des moins de 70 ans.

L'albuminémie n'est liée ni au poids ($p = 0,9$), ni à la variation de poids initial ($p = 0,6$), ni à l'IMC ($p = 0,7$), ni à aucune des classes nutritionnelles ($p = 0,9$).

Néanmoins, elle est plus basse lorsque les apports alimentaires sont très abaissés (28,1 \pm 6,4 g/L versus 33,2 \pm 5,6 chez les patients ayant des apports normaux; $p < 0,0001$).

3. ANALYSES DE SURVIE

A partir de la $CS_{initiales}$, la médiane de survie est de 322 jours.

Les critères retenus comme ayant un intérêt pour la survie en analyse monovariée ($p < 0,05$) sont au nombre de six : âge, poids, apports alimentaires en classes, albuminémie, transthyrétinémie, présence de métastases.

En analyse multivariée, seulement deux critères sont des facteurs péjoratifs pour la survie : une baisse de l'albuminémie de 10 g/L multiplie le risque de décès par 1,8 (IC 95% : 1,3 – 2,8) et la présence de métastases par 2,5 (IC 95% : 1,4 – 4,3) (tableau 3).

Critère	Valeur de p en analyse monovariée	Valeur de p en analyse multivariée
Age	0,03	
Sexe	0,13	
Poids	0,04	
IMC	0,06	
Variation de poids initiale	0,52	
Etat nutritionnel par classes	0,4	
Apports alimentaires en classes	<0,001	
Albuminémie	<0,001	0,005
Transthyrélinémie	0,01	
Concentration en CRP	0,06	
Type de cancer	NA	
Présence de métastases	0,0001	0,001
Existence d'une chimiothérapie	0,13	
Existence d'une radiothérapie	0,1	

Tableau 3 : Facteurs reliés à la survie à partir de la CS_{initiale} en analyse monovariée et multivariée. IMC = Indice de Masse Corporelle ; NA = non applicable du fait d'un trop grand nombre de types de cancers ; CRP = Protéine C Réactive.

E. RESULTATS A LA CS_{FINALE}

1. DONNEES GENERALES

Cette seconde partie de l'étude concerne 161 patients, qui ont bénéficié d'au moins 2 consultations. L'intervalle moyen entre CS_{initiale} et CS_{finale} est de 53,3 +/- 38,6 jours.

Le protocole thérapeutique de prise en charge nutritionnelle a été appliqué à tous les patients.

Parmi ces 161 patients, 48 personnes ont 70 ans et plus, soit 30% de la population étudiée.

La répartition des patients selon la réponse au traitement est présentée par la figure 7.

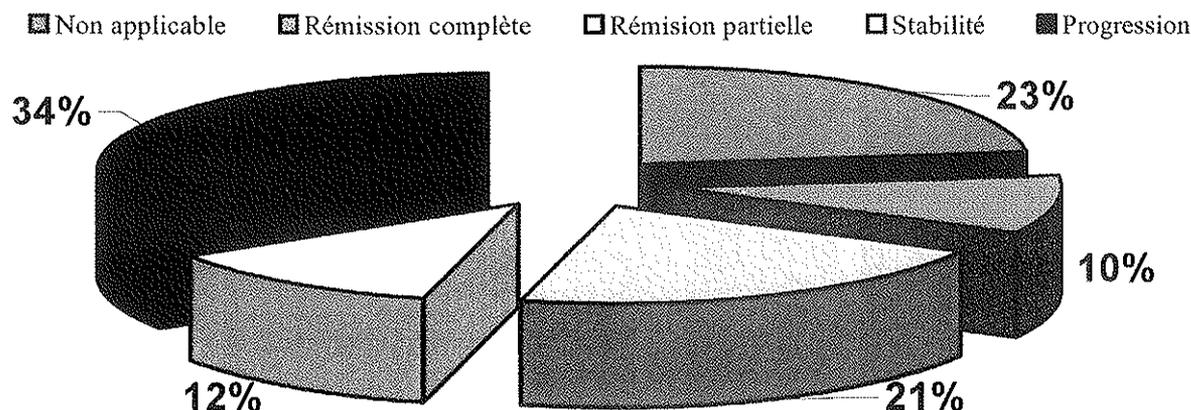


Figure 7 : Répartition des types de réactions aux traitements

2. RESULTATS NUTRITIONNELS

Si nous détaillons les variations par jour des principaux critères nutritionnels et biologiques entre $CS_{initiale}$ et CS_{finale} , nous constatons différents points :

- La variation moyenne de poids est négative à $-24,7 \pm 121,2$ g/j. Dans la catégorie des patients dénutris à la $CS_{initiale}$, la variation de poids est positive ($+8 \pm 99$ g/j), mais négative chez les patients normaux (-11 ± 133 g/j), en surpoids (-61 ± 95 g/j), et chez les obèses (-85 ± 145 g/j).

- La variation moyenne d'IMC est significative, dans le même sens que la variation de poids et en fonction des catégories nutritionnelles.

- La perte de poids est d'autant plus forte que l'IMC initial est élevé.

- Il n'y a pas de variation significative des dosages biologiques d'albumine, de transthyrétine et de la CRP.

Ces données sont résumées dans le tableau 4.

Type de variation	Valeur	p
Variation de Poids (g/j)	-24,7 +/- 121,2	0,01
Variation d'IMC	-0,01 +/- 0,05	0,005
Variation d'Albuminémie (g/L/j)	+0,03 +/- 0,20	NS
Variation de Transthyrélinémie (mg/L/j)	0	NS
Variation de CRP (mg/L/j)	+0,2 +/- 1,8	NS

Tableau 4 : Variations par jour entre CS_{initiale} et CS_{finale} pour les critères nutritionnels et biologiques, et significativité de la variation. NS = non significatif ; IMC = Indice de Masse Corporelle ; CRP = Protéine C Réactive.

Selon les critères anthropométriques retenus, la répartition des classes nutritionnelles à la CS_{finale} est donnée par la figure 8.

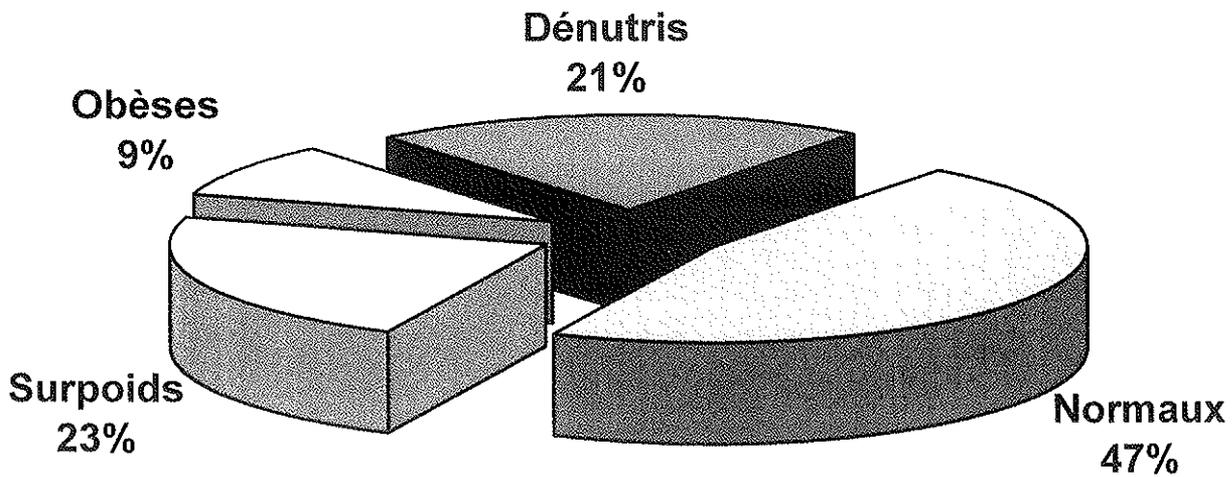


Figure 8 : Répartition en fonction du statut nutritionnel

Il n'existe pas de liaison significative entre la réponse au traitement et les différentes classes nutritionnelles définies à la CS_{initiale} (p = 0,44).

3. ANALYSES DE SURVIE

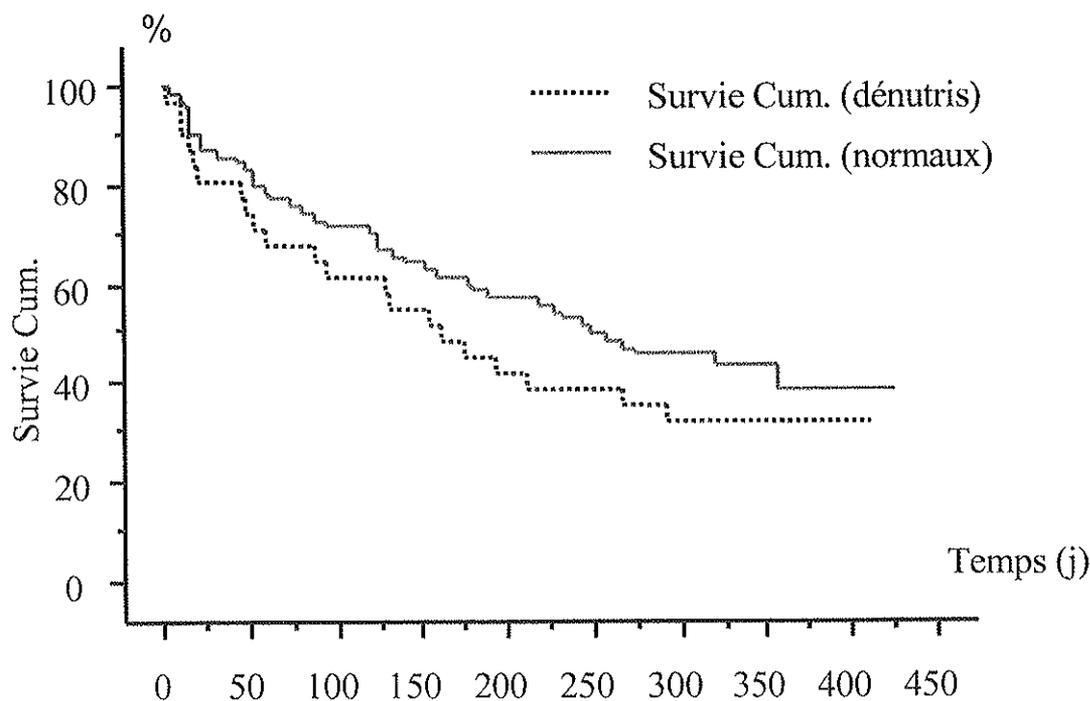
A partir de la CS_{finale} , la médiane de survie est de 257 jours.

L'analyse de survie montre que six facteurs sont prédictifs du décès de manière indépendante, en analyse multivariée (tableau 5) :

- Les facteurs protecteurs sont l'existence d'une radiothérapie (OR = 0,08 ; IC 95% : 0,02 - 0,35), d'un état de rémission complète (OR = 0,1 ; IC 95% : 0,02 - 0,56), d'une chimiothérapie (OR = 0,28 ; IC 95% : 0,11 - 0,7) et une augmentation de 10 points de l'albuminémie (OR = 0,37 ; IC 95% : 0,2 - 0,66).

- Les facteurs délétères sont l'âge et l'existence d'une dénutrition (courbe de survie ci-dessous) : l'âge (par tranche de 10 ans d'âge supplémentaire) multiplie le risque de décès par 1,35 (IC 95% : 1,1 - 1,6) et la dénutrition par 2,5 (IC 95% : 1 - 6,7).

Courbe de survie selon l'état nutritionnel (dénutris vs normaux), à partir de la consultation finale



Critère	Valeur de p en analyse monovariée	Valeur de p en analyse multivariée
Age	<0,05	0,01 -
Sexe	0,13	
Poids	0,01	
IMC	<0,05	
Variation de poids initiale	0,03	
Etat nutritionnel par classes	0,18	0,05 -
Apports alimentaires en classes	0,0002	
Albuminémie	<0,0001	0,0001 +
Transthyrélinémie	<0,0001	
Concentration en CRP	0,007	
Type de cancer	NA	
Présence de métastases	<0,0001	
Existence d'une chimiothérapie	<0,0001	0,007 +
Existence d'une radiothérapie	0,009	<0,001 +
Type de réaction au traitement par classe	<0,0001	0,009 +
Variation de poids T0-Td	0,72	
Variation d'IMC T0-Td	0,29	
Variation d'albuminémie T0-Td	<0,05	
Variation de transthyrélinémie T0-Td	0,13	
Variation de CRP T0-Td	0,17	

Tableau 5 : Facteurs reliés à la survie à partir de la CS_{finale} en analyse monovariée et multivariée. IMC = Indice de Masse Corporelle ; NA = non applicable du fait d'un trop grand nombre de types de cancers ; CRP = Protéine C Réactive

IV. DISCUSSION

Au vu de la fréquence des problèmes nutritionnels et de leur retentissement, les services d'Oncologie et de Radiothérapie, ainsi que l'Unité de Nutrition ont élaboré une action d'évaluation nutritionnelle, simple et systématique, aboutissant à une prise en charge de la dénutrition.

L'ensemble de cette action a soulevé un grand intérêt auprès des personnels des services concernés.

A. PREVALENCE

Dans notre étude, la dénutrition touche 23% des patients cancéreux hospitalisés, toutes localisations tumorales confondues. Ce pourcentage est nettement plus élevé que dans la population courante non hospitalière (4,9% dans l'étude ObEPI 2006).

Il est difficile d'avoir une idée exacte de la prévalence de la dénutrition en cancérologie car la plupart des études ont concerné des populations sélectionnées de patients par type de tumeur, ou par inclusion dans des protocoles. Parmi les données dont nous disposons, certaines études épidémiologiques retrouvaient une proportion très importante de dénutris chez les malades cancéreux hospitalisés (de 40 à 48%) [3]. Néanmoins, il convient de préciser que la plupart de ces données sont anciennes, avec des résultats d'interprétation difficile et parfois discordants [3, 5]. Des enquêtes de prévalence plus récentes réalisées par Rossignol montrent quant à elles des chiffres plus bas (20 à 30% de dénutris) [65]. Ces études consistent à évaluer, par une enquête de type "un jour donné", la prévalence et les facteurs associés à la dénutrition dans un service de cancérologie.

En accord avec la bibliographie générale, notre étude révèle que la prévalence de la dénutrition dépend de la localisation tumorale. L'altération du statut nutritionnel est nettement plus élevée pour les malades porteurs d'un cancer digestif [1, 3, 5].

Enfin, l'analyse des chiffres de prévalence tend à montrer que l'excès de poids et l'obésité ne sont pas rares dans le service d'Oncologie médicale étudié. Ces pourcentages

(respectivement 26% pour le surpoids et 9,4% pour l'obésité) sont proches de ceux de la population générale (29,2% pour le surpoids et 12,4% pour l'obésité dans l'étude ObEpi 2006). Néanmoins, l'excès de poids n'est pas lié au type de cancer, contrairement aux données actuelles de la littérature qui montrent une association entre obésité et certains cancers (endomètre, sein, prostate, colorectal) [65]. La mise en évidence de cette liaison dans notre étude aurait vraisemblablement nécessité une population plus importante.

B. CRITERES NUTRITIONNELS RECUEILLIS

Compte tenu de la fréquence des problèmes nutritionnels chez les patients cancéreux et de leur retentissement délétère, l'intérêt d'une évaluation nutritionnelle semble évidente.

Dans notre étude, l'évaluation clinique et anthropométrique comprend la mesure de la taille et du poids, l'évaluation de la perte pondérale et de sa rapidité, le calcul de l'IMC, le recueil des apports alimentaires. Les données biologiques consistent à doser l'albumine, la transthyrétine et la CRP.

Cela nous montre tout d'abord qu'une évaluation simple et systématique est possible en service spécialisé. Les critères enregistrés lors des consultations permettent de définir des patients dénutris et d'orienter vers une prise en charge nutritionnelle.

Néanmoins, plusieurs remarques doivent être apportées quant à la pertinence des critères enregistrés :

➤ Concernant le poids

Le poids en valeur absolue présente un intérêt indicatif mais ne peut être considéré isolément comme un marqueur nutritionnel.

Le déficit pondéral en pourcentage d'amaigrissement par rapport au poids de forme est en revanche largement utilisé pour juger du statut nutritionnel du patient cancéreux. Une perte de 5% du poids corporel en 1 mois ou 10% en 6 mois traduit une dénutrition sévère. Ce critère, validé par l'ANAES, possède une valeur prédictive du pronostic. Il correspond au seuil de re-nutrition nécessaire en préopératoire [3, 5, 44].

Il faut cependant garder à l'esprit les limites bien connues du poids, du fait des modifications de l'hydratation de l'organisme.

➤ **Concernant l'IMC**

On retrouve lors de la CS_{initiale} un IMC moyen normal alors que la variation de poids est négative et les apports alimentaires abaissés dans 24% des cas et très abaissés dans 19,7% des cas. De plus, selon le critère utilisé (IMC seul ou IMC et/ou variation de poids), de 14,6 à 23,1% des patients sont considérés comme dénutris.

Comme dans la littérature, ces résultats suggèrent que l'IMC tend à sous-estimer le pourcentage de dénutrition et que pris isolément, ce n'est pas un bon critère d'évaluation nutritionnelle [3, 37].

➤ **Concernant les apports alimentaires**

Cette étude nous montre que 45% des patients ont des apports alimentaires qu'ils considèrent comme bas ou très bas par rapport à la période précédant la maladie, et ceux qui ont des apports alimentaires abaissés sont ceux chez lesquels un retentissement nutritionnel est significatif.

L'étude de la prise alimentaire se retrouve fréquemment lors de l'évaluation nutritionnelle des patients cancéreux et peut constituer un signal d'alarme sur un risque de dénutrition [4].

➤ **Concernant l'albuminémie**

On constate dans cette étude que l'albuminémie n'est liée à aucun des critères nutritionnels de base. Elle est significativement associée à une restriction alimentaire importante, mais ce critère est déclaratif et donc très subjectif pour la population étudiée. Tout comme dans les différentes études d'évaluation nutritionnelle en cancérologie, elle semble inadaptée et ne peut donc pas être raisonnablement utilisée seule comme critère nutritionnel [3, 35, 44]. De plus, dans l'échantillon de patients étudiés, la CRP moyenne est élevée; l'existence d'un syndrome inflammatoire fausse l'interprétation des dosages d'albuminémie.

En revanche, l'albuminémie est un facteur prédictif et indépendant de la survie, ce qui peut faire préconiser son dosage dans le suivi des patients.

➤ Concernant la transthyrétinémie

Tout comme l'albuminémie, la transthyrétinémie semble inadaptée comme critère d'évaluation nutritionnelle (mauvaises concordances, résultats aberrants).

Dans le cadre de cette action réalisée dans le service d'Oncologie du C.H.U. de Limoges, l'évaluation nutritionnelle recueille des paramètres simples et objectifs, qui sont en cohérence avec les principaux critères recueillis lors d'études d'évaluation nutritionnelle [3, 5]. Les Standards, Options et Recommandations (S.O.R) préconisent une évaluation systématique minimale, permettant de quantifier le degré de dénutrition d'un sujet cancéreux [4]. Les S.O.R. relèvent ces paramètres simples et proposent également de recueillir des données cliniques, d'apprécier l'altération des capacités fonctionnelles (par l'indice de Karnofsky ou le Performance Status) et la présence de troubles digestifs.

Cependant, il apparaît intéressant pour certains patients d'approfondir cette évaluation nutritionnelle par une évaluation complémentaire. Dans notre étude, elle concernerait les malades considérés comme dénutris, dans le but d'étayer le diagnostic et d'élaborer une stratégie de prise en charge nutritionnelle, mais elle intéresserait également les malades à haut risque de dénutrition (patients porteurs de cancers de l'appareil digestif ou traités par radiothérapie), en concordance avec les données de la bibliographie générale [1, 5]. Néanmoins, la littérature suggère aussi de dépister précocement d'autres catégories de patients à risque (patients atteints de tumeurs ORL, traités par chimiothérapie, candidats à une chirurgie lourde, sujets âgés) [4].

Les S.O.R. proposent en évaluation complémentaires le SGA ou indice de Detsky, qui apprécie le degré de dénutrition sur l'intensité de la perte de poids, la gravité des signes digestifs et cliniques de dénutrition, l'altération fonctionnelle, et associe une notion d'intensité du stress métabolique éventuel [5]. Il permet de classer de façon simple, non invasive et avec une reproductibilité satisfaisante les patients en non dénutri (A), modérément dénutri (B) et sévèrement dénutri (C).

Il existe également l'autoquestionnaire dérivé du SGA proposé par F. Ottery [5].

Néanmoins, cette évaluation complémentaire nécessite du temps et un personnel qualifié, ce qui constitue un frein majeur à sa réalisation.

C. RESULTATS

En premier lieu, les résultats descriptifs lors de la CS_{initiale} nous montrent que la dénutrition touche préférentiellement les patients en cours de radiothérapie et ceux atteints d'un cancer digestif. Il serait donc souhaitable d'accorder une attention particulière à ces catégories de malades dites "à risque", qu'ils soient dénutris, en poids stable ou en surcharge pondérale. Cela nécessite un dépistage systématique et une évaluation nutritionnelle précoce, rigoureuse et renouvelée dans le temps, et doit conduire à une prise en charge diététique et nutritionnelle, même en l'absence de dénutrition avérée.

D'autre part, les résultats durant la période de suivi mettent en évidence une baisse globale de l'IMC et du poids.

Néanmoins, les patients initialement dénutris gagnent du poids, ce qui suggère une efficacité de la prise en charge de la dénutrition.

Dans ce cas précis, la question est de savoir si les patients qui prennent du poids gagnent en fait de la masse grasse ou de la masse maigre, et dans cette masse maigre, du muscle ou de l'eau. Pour répondre à cette question, il serait intéressant de proposer une étude complémentaire qui évaluerait la composition corporelle chez les patients dénutris : par un examen clinique (recherche d'œdèmes, d'ascite, etc...) et par la paraclinique (mesure des plis cutanés ou impédancemétrie bi-fréquence).

De plus, si l'impact de la re-nutrition chez le patient sévèrement dénutri a été clairement démontré dans la période pré et postopératoire, elle reste encore peu étudiée dans le temps médical de la prise en charge de la maladie cancéreuse, et les données existantes dans la littérature sont plutôt contradictoires [28, 37, 45, 57]. En effet, si un bénéfice nutritionnel a été avancé dans certaines études, le bénéfice clinique de l'assistance nutritive standard systématique n'est pas établi dans les situations de radio-chimiothérapie.

Dans notre étude, le rôle d'un(e) diététicien(ne) apparaît fondamental, en accord avec diverses données de la littérature qui évoquent l'intérêt d'une prise en charge précoce, continue et personnalisée des symptômes d'anorexie et de l'alimentation orale pour ralentir la

dégradation nutritionnelle [25]. Il serait intéressant de s'orienter vers une étude randomisée, pour des patients non dénutris débutant un traitement anti-néoplasique médical, qui jugerait de l'éventuelle efficacité d'une prise en charge diététique précoce, personnalisée et soutenue dans le temps.

Les autres classes nutritionnelles perdent du poids, ce qui tend à montrer qu'un suivi nutritionnel serait souhaitable, et ce quel que soit l'état des patients.

De plus, on constate que la perte de poids est d'autant plus forte que l'IMC initial est élevé, c'est-à-dire la catégorie des patients obèses ou en surpoids. Dans la population des malades cancéreux obèses, la perte pondérale, associée à une éventuelle diminution de l'activité physique liée à l'existence du cancer, sont un contexte favorable pour la déplétion musculaire. Et l'amaigrissement, souvent rapide, peut être à l'origine de troubles ioniques, de carences diverses, voire de complications cardiaques [64].

En conséquence, le statut nutritionnel des patients obèses ou en surpoids mériterait une évaluation plus précise ainsi qu'une surveillance particulière.

On s'aperçoit également que l'âge des patients constitue un critère délétère pour la survie. Ce résultat incite donc à augmenter notre vigilance dans la population âgée.

Les analyses statistiques de survie en fin de suivi suggèrent que l'existence d'une dénutrition est un critère délétère pour la survie des patients. En effet, il est actuellement bien établi qu'indépendamment du processus tumoral, la dénutrition constitue par elle-même un facteur pronostique qui augmente la morbi-mortalité, la durée d'hospitalisation et altère la qualité de vie [4, 5]. Cela nous incite à poursuivre le suivi nutritionnel des patients cancéreux au-delà de la période de traitement.

V. CONCLUSION

La fréquence de la dénutrition dans l'évolution de la majorité des cancers et son retentissement sur la qualité de vie des patients, la réponse aux traitements et la survie justifient une évaluation nutritionnelle précoce, renouvelée dans le temps, ainsi qu'une prise en charge spécifique.

Cette dénutrition cancéreuse résulte de plusieurs causes intriquées chez le même malade : la réduction des apports alimentaires, dont l'anorexie est un des déterminants majeurs, les altérations des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, la non-adaptation des dépenses énergétiques, les effets délétères des traitements anti-néoplasiques, les obstacles mécaniques liés à la tumeur, les désordres psychologiques, etc...

Il apparaît intéressant de souligner que les altérations métaboliques, biochimiques et moléculaires aboutissant au tableau de cachexie cancéreuse sont un phénomène précoce du cancer. Une meilleure connaissance de ces mécanismes physiopathogéniques et leur détection précoce devraient permettre d'affiner les modalités thérapeutiques de la prise en charge nutritionnelle en oncologie. De plus, les avancées pharmacologiques anti-cachectisantes seront primordiales.

Nous avons exposé une étude relative à l'état nutritionnel de 345 patients hospitalisés en oncologie médicale. Au vu de l'ensemble des résultats, il est probable que la systématisation de l'évaluation nutritionnelle et diététique devrait être de règle en service d'Oncologie.

Cette évaluation doit comporter au minimum les données anthropométriques de base (poids, perte de poids, IMC) auxquelles pourraient être ajoutés les apports alimentaires, les capacités fonctionnelles et le recueil de signes cliniques et digestifs. L'utilisation isolée des marqueurs biologiques semble inadéquate à une évaluation nutritionnelle mais paraît intéressante pour le suivi des patients. Cette évaluation pourrait être complétée par le SGA pour certaines catégories de malades cancéreux, afin de juger plus précisément de la sévérité d'une dénutrition et de poser les indications d'une assistance nutritionnelle. De manière générale, une vigilance particulière doit être apportée à la population âgée, aux patients en cours de radiothérapie et à ceux atteints d'un cancer digestif.

La prise en charge nutritionnelle doit bénéficier d'une collaboration multidisciplinaire et s'envisager dans le cadre d'une stratégie globale du traitement du cancer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nitenberg G, Raynard B, Antoun S. Physiopathologie de la dénutrition chez le cancéreux. *Nutr Clin Metabol.* 1997;364-72.
2. Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome--nutrition issues for patients. *Nutrition.* 2001 Sep;17(9):769-72.
3. Lerebours E, Déchelotte P, Michel P. Prévalence et évaluation de la dénutrition chez le cancéreux. *Nutr Clin Metabol.* 1998;373-6.
4. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000 Jun;34(3):137-68.
5. FNCLCC., SOR. Standards, Options et Recommandations. Bonnes pratiques diététiques en cancérologie:dénutrition et évaluation nutritionnelle en cancérologie 1999 10/11/1999.
6. Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract.* 2005 Aug;20(4):369-76.
7. Lerebours E, Déchelotte P, Michel P. Cachexie cancéreuse :bases physiopathologiques. *Nutr Clin Metabol.* 2001 15 257-65.
8. Rigaud D. Contrôle et modulation de la prise alimentaire. In Cano et al. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* Paris: Springer-Verlag France, 3ème Ed. 2007;22:295-307.
9. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005 Mar;2(3):158-65.
10. Schneider S. Anorexie chez le malade cancéreux. Lille, Journée de Printemps: nutrition artificielle et cancer. 2006.
11. Nitenberg G. Physiopathologie de la cachexie cancéreuse. In Cano et al. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* Paris: Springer-Verlag France, 3ème Ed 2007;55:747-60.
12. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition.* 2001 May;17(5):438-42.
13. Leclaire S, Déchelotte P. Nutrition du patient cancéreux : La pratique clinique. *Cah Nutr Diét.* 2004;39:4.
14. Argiles J, Descombes P, Lopez-Soriano F. Les facteurs cataboliques du cancer :données récentes. *Nutr Clin Metabol.* 2002 16 14-25.
15. Cravo ML, Gloria LM, Claro I. Metabolic responses to tumour disease and progression: tumour-host interaction. *Clin Nutr.* 2000 Dec;19(6):459-65.
16. De Blaauw I, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes in cancer cachexia--first of two parts. *Clin Nutr.* 1997 Aug;16(4):169-76.
17. De Blaauw I, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes of cancer cachexia--second of two parts. *Clin Nutr.* 1997 Oct;16(5):223-8.

18. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(1):31-41.
19. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. Prague, 3ème Ed. 2005:392-407.
20. Tisdale M. Facteurs lipolytiques et protéolytiques de la cachexie cancéreuse. *Nutr Clin Metabol*. 2001 15 266-72.
21. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002 Nov;2(11):862-71.
22. Watchorn TM, Dowidar N, Dejong CH, Waddell ID, Garden OJ, Ross JA. The cachectic mediator proteolysis inducing factor activates NF-kappaB and STAT3 in human Kupffer cells and monocytes. *Int J Oncol*. 2005 Oct;27(4):1105-11.
23. Zhou W, Jiang ZW, Tian J, Jiang J, Li N, Li JS. Role of NF-kappaB and cytokine in experimental cancer cachexia. *World J Gastroenterol*. 2003 Jul;9(7):1567-70.
24. Wigmore SJ, Todorov PT, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Characteristics of patients with pancreatic cancer expressing a novel cancer cachectic factor. *Br J Surg*. 2000 Jan;87(1):53-8.
25. Déchelotte P. Prise en charge de la dénutrition chez le patient cancéreux. *Nutr Clin Metabol*. 2000 14 241-9.
26. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer*. 2004 Apr;12(4):246-52.
27. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998 Mar;34(4):503-9.
28. Bachmann P. Nutrition au cours de radiothérapies et chimiothérapies. *Nutr Clin Metabol*. 2001;15 308-17.
29. Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition*. 2001 Jan;17(1 Suppl):S1-20.
30. Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer Res*. 2002 Nov-Dec;22(6B):3661-8.
31. Santoso JT, Canada T, Latson B, Aaadi K, Lucci JA, 3rd, Coleman RL. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):844-6.
32. Persson C, Sjoden PO, Glimelius B. The Swedish version of the patient-generated subjective global assessment of nutritional status: gastrointestinal vs urological cancers. *Clin Nutr*. 1999 Apr;18(2):71-7.
33. Grobbelaar EJ, Owen S, Torrance AD, Wilson JA. Nutritional challenges in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004 Aug;29(4):307-13.
34. Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B, Nguyen ML, Gornet JM, Misset JL, et al. Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):36-41.

35. Hebuterne X. Dénutrition et traitements en cancérologie digestive. TAP Fédération d'Hépatogastro-entérologie de l'Hôpital de l'Archet.
36. FNCLCC., SOR. Standards, Options et Recommandations. Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique en cancérologie: la consultation
Bull Cancer. 2000 87(12):917-26.
37. Bachmann P. Prise en charge de la dénutrition en cancérologie en période préopératoire. Nutr Clin Metabol. 1998;12:383-95.
38. Santoso JT, Cannada T, O'Farrel B, Alladi K, Coleman RL. Subjective versus objective nutritional assessment study in women with gynecological cancer: a prospective cohort trial. Int J Gynecol Cancer. 2004 Mar-Apr;14(2):220-3.
39. FNCLCC., SOR. Standards, Options et Recommandations :Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique des patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures
Bull Cancer. 1999 86 ((10)):843-54.
40. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Prognostic factors in advanced gastrointestinal cancer patients with weight loss. Nutr Cancer. 2000;37(1):36-40.
41. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Longitudinal study of weight, appetite, performance status, and inflammation in advanced gastrointestinal cancer. Nutr Cancer. 1999;35(2):127-9.
42. Fujishiro M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Watanabe H, et al. Predictive factors for tumor response to chemotherapy in patients with pancreatic cancer. Hepatogastroenterology. 2000 Nov-Dec;47(36):1744-6.
43. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, 3rd, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. CA Cancer J Clin. 1998 Mar-Apr;48(2):69-80.
44. Rapport ANAES sur l'évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés.
45. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. J Clin Oncol. 2005 Mar 1;23(7):1431-8.
46. FNCLCC., SOR. Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation des médicaments orexigènes en cancérologie. 2000 janv.
47. Raynard B. Prise en charge nutritionnelle de la cachexie cancéreuse. In Cano et al. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Paris: Springer-Verlag France, 3ème Ed 2007;56:761-8.
48. Mercadante S. Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients: indications and practice. Support Care Cancer. 1998 Mar;6(2):85-93.
49. FNCLCC., SOR. Standards, Options et Recommandations. Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique en cancérologie: la nutrition entérale
2005
50. Gianotti L, Braga M. Nutrition péri-opératoire chez les patients cancéreux. Nutri Clin Metabol. 2001 15 298-307.
51. Barrera R. Nutritional support in cancer patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002 Sep-Oct;26(5 Suppl):S63-71.

52. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000 Jan-Feb;24(1):7-14.
53. Piquet M, Oszahin M, Larpin I, Zouhair A. Radiothérapie pour cancer ORL : Intérêt du support nutritionnel précoce. *Nutri Clin Metabol.* 1999 13 (Suppl 1):47-64.
54. Marcy PY, Magne N, Bensadoun RJ, Bentolila F, Bleuse A, Dassonville O, et al. [Percutaneous endoscopic gastrostomy: cost/benefit analysis in patients with carcinoma of the upper aero-digestive tract]. *Bull Cancer.* 2000 Apr;87(4):329-33.
55. Unsal D, Aksu A, Akmansu A, Pak Y. The influence of early nutritional intervention on treatment related complications: a prospective clinical trial in head-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Clin Nutr.* 2004;23.
56. Nitenberg G, Dechelotte P. Is immune nutrition the holy grail for cancer patients? Nestlé nutrition workshop series. 2000.
57. Déchelotte P, Michel P, Lerebours E. Nutrition artificielle et radio-chimiothérapie. *Nutr Clin Metabol.* 1998.
58. Yoshida S, Kaibara A, Ishibashi N, Shirouzu K. Glutamine supplementation in cancer patients. *Nutrition.* 2001 Sep;17(9):766-8.
59. Norman H, Butrum R, Feldman E, Heber D. The role of dietary supplements during cancer therapy. American society for nutritional sciences. 2003.
60. Hardman WE, Avula CP, Fernandes G, Cameron IL. Three percent dietary fish oil concentrate increased efficacy of doxorubicin against MDA-MB 231 breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res.* 2001 Jul;7(7):2041-9.
61. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer.* 2000;36(2):177-84.
62. Barber MD, Fearon KC. Tolerance and incorporation of a high-dose eicosapentaenoic acid diester emulsion by patients with pancreatic cancer cachexia. *Lipids.* 2001 Apr;36(4):347-51.
63. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci (Lond).* 2000 Apr;98(4):389-99.
64. Czernichow S. Conséquences somatiques de la perte de poids: impact des variations pondérales sur la morbidité et la moratilité. In: Basdevant, A. Médecine de l'obésité. Paris: Flammarion 2004;38:280-7.

ANNEXES

ANNEXE 1

Index subjectif global de dénutrition de DETSKY

HISTORIQUE

Modification du poids :

Perte totale dans les 6 derniers mois : kg ; En % du poids avant la maladie : %

Modification du poids pendant les 2 dernières semaines :

gain de poids pas de changement perte de poids

Modification des apports diététiques : Non Oui

Si Oui : durée : semaines

Type : Diète solide optimale Diète liquide exclusive

Liquides hypocaloriques Aucun apport oral

Symptômes gastro-intestinaux (d'une durée supérieure à 2 mois) : Non Oui

Nausée Vomissement Diarrhée Anorexie

Capacité fonctionnelle : Dysfonction : Non Oui

Si Oui : durée : semaines

Type : Capacité sous optimale de travail Suivi hôpital de jour

Hospitalisé

MALADIE

Stress métabolique :

Aucun Léger Modéré Sévère

Stress physique :

Perte de graisse sous cutanée : Non Oui

Perte musculaire : Non Oui

Oedème des chevilles : Non Oui

Oedème du sacrum : Non Oui

Ascite : Non Oui

ETAT NUTRITIONNEL

Normal

Modérément dénutri

Sévèrement dénutri

ANNEXE 2

Indice de Karnofsky et Performance Status de l'Organisation mondiale de la santé

Performance Status Organisation mondiale de la santé		Indice de Karnofsky en pourcentage	
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.	0	100	Normal, aucun signe fonctionnel : aucun signe de maladie.
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.	1	90	Capable d'avoir une activité normale : signes et symptômes de maladie minimes
		80	Activité normale mais au prix d'efforts : quelques signes ou symptômes de maladie.
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même ; incapable de travailler. Alité moins de 50% du temps.	2	70	Capable de se prendre en charge mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler.
		60	Nécessite une aide temporaire mais capable de subvenir à la majorité de ses besoins personnels.
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps.	3	50	Nécessite une aide temporaire et des soins médicaux fréquents.
		40	Diminué : nécessite des soins spéciaux et une assistance.
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.	4	30	Très diminué : hospitalisation indiquée même si le pronostic vital n'est pas immédiatement engagé.
		20	Etat grave : hospitalisation et soins complémentaires nécessaires.
		10	Moribond.
		0	Décédé.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaires moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3126

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La dénutrition est fréquente en cancérologie, avec une prévalence qui varie selon la localisation et l'extension de la tumeur. Elle résulte de l'intrication de plusieurs mécanismes : réduction des apports alimentaires, perturbations métaboliques complexes, effets secondaires des traitements anti-néoplasiques. L'importance des répercussions de la dénutrition et sa valeur pronostique propre impliquent une évaluation nutritionnelle systématique et précoce. Elle nécessite une prise en charge à chaque étape de traitement. La préservation de l'alimentation orale est fondamentale. Une nutrition artificielle doit s'envisager en période péri-opératoire pour les patients cancéreux dénutris. Au cours de la radio-chimiothérapie, le bénéfice d'une nutrition artificielle systématique demeure débattu. Certaines approches innovantes ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Nous nous sommes intéressés à l'évaluation et à la prise en charge de la dénutrition chez des patients hospitalisés en unité conventionnelle d'oncologie médicale. Le poids et l'évolution pondérale sont des paramètres fondamentaux de l'évaluation nutritionnelle. Au travers de notre étude, nous mettons en évidence certaines catégories de malades "à risque" de dénutrition, qui méritent une attention particulière. De plus, les résultats nous suggèrent que si on s'occupe des dénutris, ils prennent du poids. Le rôle de la diététicienne apparaît fondamental. Il reste à affiner les caractéristiques de cette prise de poids par une évaluation complémentaire. Enfin, il apparaît intéressant d'envisager une étude randomisée de patients non dénutris en début de traitement, qui évaluerait les bénéfices d'une prise en charge diététique précoce et régulière.

DISCIPLINE :

Médecine

MOTS-CLES :

Dénutrition – Cancérologie – Evaluation – Prise en charge - Chimiothérapie

FACULTE DE MEDECINE – UNIVERSITE DE LIMOGES

2, rue du Dr Marcland

87025 LIMOGES CEDEX