



**HAL**  
open science

# Évaluation nutritionnelle des patients suivis pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures localisé et traité par radiothérapie ou radiochimiothérapie exclusive ou adjuvante

Laureline Lefebvre

► **To cite this version:**

Laureline Lefebvre. Évaluation nutritionnelle des patients suivis pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures localisé et traité par radiothérapie ou radiochimiothérapie exclusive ou adjuvante. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01208584

**HAL Id: dumas-01208584**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01208584>**

Submitted on 2 Oct 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2015

N°

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat d'étude Spécialisée en oncologie  
option radiothérapie**

Par

Laureline LEFEBVRE

Née le 1<sup>er</sup> Octobre 1986 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 11 Septembre 2015  
à Rouen

Evaluation nutritionnelle des patients suivis pour un  
cancer des voies aéro-digestives supérieures localisé  
et traité par radiothérapie ou radiochimiothérapie  
exclusive ou adjuvante

Président du jury : Professeur Dubray

Directeur de thèse : Docteur Thureau

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
<i>(surnombre)</i>		
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surensemble</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b> traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surensemble</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surensemble</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie

Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie

Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie

Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### **PROFESSEURS**

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et Minérale

Mme Dominique **BOUCHER**

Pharmacologie

Mr Frédéric **BOUNOURE**

Pharmacie Galénique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**

Physiologie

Mr Jean **CHASTANG**

Biomathématiques

Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**  
de la santé

Législation pharmaceutique et économie

Mme Elizabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Cécile **CORBIERE**

Biochimie

Mr Eric **DITTMAR**

Biophysique

Mme Nathalie **DOURMAP**

Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUC**

Pharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**

Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**

Chimie Organique

Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)

Parasitologie

Mme Najla **GHARBI**

Chimie analytique

Mme Marie-Laure **GROULT**

Botanique

Mr Hervé **HUE**

Biophysique et mathématiques

Mme Laetitia **LE GOFF**

Parasitologie - Immunologie

Mme Hong **LU**

Biologie

Mme Sabine **MENAGER**

Chimie organique

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mme Malika **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mme Christine **THARASSE**

Chimie thérapeutique

Mr Frédéric **ZIEGLER**

Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**

Pharmacie officinale

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale



### PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

### ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**

Immunologie

### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

Mr François **HALLOUARD**

Galénique

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Roland **CAPRON**

Biophysique

Mr Jean **CHASTANG**

Mathématiques

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mr Jean-Jacques **BONNET**

Pharmacodynamie

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**

Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN**

Pharmacognosie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

### ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

#### PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med) Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

## **MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

## **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Remerciements

Au Professeur Dubray,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour votre soutien et votre disponibilité au cours de mon cursus.

Au Dr Thureau,

Merci pour ton dynamisme et ta volonté d'améliorer la formation des internes, pour ton encadrement dans mes travaux mais aussi dans les travaux de nombreux autres étudiants. Il a toujours été possible d'obtenir tes conseils avisés même en cas de désaccord, je te remercie pour cette ouverture d'esprit.

Au Dr Clatot,

Merci pour tes grandes qualités pédagogiques et ta rigueur qui ont rendu très agréable de travailler à tes côtés. Merci de m'avoir soutenue et rassurée lors de la période charnière du début de l'internat. Je te remercie de toujours rester patient et ne jamais faire preuve de condescendance.

Au Professeur Di Fiore,

Merci d'apporter votre pierre à l'édifice de l'oncologie à Rouen. Merci pour votre accessibilité, pour vos enseignements toujours très didactiques. Je voulais particulièrement vous remercier pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard.

Au Professeur Déchelotte,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour vos enseignements en nutrition durant ce long périple que constituent les études de médecine.

Au Docteur Choussy,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour la pédagogie dont vous faites preuve, notamment lors des RCP de cancérologie ORL.

A toute l'équipe du service de Radiothérapie de l'ICO, particulièrement aux Dr Aumont et Dr Thillays,

Merci pour votre bienveillance, votre gentillesse et votre simplicité qui m'ont permis de passer 6 mois parfaits avec vous. Ce stage a encore amélioré mon engouement pour la radiothérapie et m'a réconciliée avec la médecine et les médecins. Je continue à penser à vous dans les moments de doute.

A l'ensemble du service de radiothérapie du Centre Henri Becquerel,

Merci d'avoir guidé mes premiers pas dans cette spécialité que je n'avais pas eu l'occasion de découvrir durant l'externat.

Merci en particulier à Mr Auvray et à Mme Hanzen, c'est avec vous que j'ai le plus travaillé et vous m'avez appris les bases de la spécialité.

Merci à Coralie, pour ta bonne humeur et pour ton dynamisme qui m'ont sorti de situations compliquées plus d'une fois.

A Fanny, Mélanie et au Dr Veresezan, merci pour votre collaboration sur ce travail ainsi que pour votre efficacité. Sans vous ce projet n'aurait pas été possible.

Au service d'Oncologie médicale du Centre Henri Becquerel,

Merci de m'avoir soutenue dans ce stage éprouvant. Merci au Dr Adriouch, tu as choisi de changer d'hémisphère mais ton soutien sans faille envers les internes nous a été inestimable. Continue à découvrir de nouvelles orchidées là où tu es et à nous faire rêver. Merci à Hela et Dyhia, pour tous les bons moments que nous avons partagés, je regrette de ne plus vous avoir à mes côtés.

Au service de pneumologie à Elbeuf,

Merci à vous tous, vous m'avez « mise sur les rails » pour la suite de mon internat. Merci à Mme Vincent pour nos discussions parfois extravagantes. Merci à Pierre-Alexandre, tu es le médecin que je voudrais être.

Au service d'Oncologie médicale d'Evreux,

Merci de m'avoir fait découvrir l'oncologie en dehors des Centres de Lutte Contre le Cancer. Un grand merci au Dr Hili et au Dr Mocanu pour votre bienveillance et votre enseignement durant ce stage.

Au service de Médecine Nucléaire du Centre Henri Becquerel,

Merci à l'ensemble des médecins et des manipulateurs pour votre accueil inoubliable et votre sympathie. Merci à Anne-Charlotte pour ton soutien psychologique pendant l'écriture de mon mémoire et pendant l'ensemble du semestre.

Au Dr Rivera,

Merci du temps que tu nous accordes à Gustave Roussy, toujours avec le sourire.

A mes parents,

Merci de toute la peine que vous vous êtes donnés pour me rendre ses longues études moins pénibles. Merci de m'avoir appris que les efforts finissent par payer (mais pas tous).

A mes grand-parents,

Merci de votre amour et de votre gentillesse. Merci d'avoir été à mes côtés.

A ma sœur Amandine et à mon frère Théo,

Merci de votre amour inconditionnel, de votre soutien et de vos encouragements. Merci Théo pour ta contribution à la partie informatique de ce travail (un geek sait se rendre utile en toutes circonstances).

A Anne-Lise,

Tu as su rendre agréables les transmissions d'avant-garde. Merci pour les moments passés ensemble à déguster le café de Becquerel. Tu es aussi la première vraie hypochondriaque que j'ai rencontrée.

A mes tantes, oncles, grandes tantes, grands oncles, cousins et cousines,  
Merci de m'avoir accompagné depuis toutes ces années sur le chemin de la vie, aujourd'hui chargée de bons souvenirs.

Merci Valérie pour les excellents moments passés dans la boue et dans les côtes.  
Merci à Elioth et Hector d'avoir la patience de m'expliquer les règles de minecraft et du monopoly junior (qui m'ont l'air truquées...).

A Camille,

Mon amie de longue date, je ne sais pas ce que je serai devenue sans toi. Merci pour tous ces moments imprégnés de Star Wars, Jean-Jacques Golman, Rolling Stones, John Irving et... de dissert' de français .

A mes co-internes d'oncologie,

A Alexandre, pour ta façon de penser décomplexée et sans tabou. Merci pour la propagande que tu as réalisé pour la radiothérapie lors de mon premier semestre.

A Lamyaa, merci d'avoir été là dans les moments de doute que tu as connu comme moi. Merci de t'être brinquebalée avec moi aux 4 coins de la France dans la course aux cours de DESC, de la SFJRO, aux congrès etc... etc... etc... Tu vas me manquer durant mon post-internat.

A Thierry, mon âme sœur de la radiothérapie, merci pour toutes ces discussions enflammées qui avaient pour principale vertu de me redonner du courage. Merci pour les foots en salle grâce auxquels j'ai expérimenté mon premier œil au beurre noir.



A Ioana, merci pour ton optimisme sans faille (sans AUCUNE faille). Que ta vie Parisienne soit remplie de joie.

A Emeline, tu as choisi le côté obscur de la force. Merci de ta combativité et de ta confiance en l'avenir.

Sans oublier Kevin pour ses sorties de sentiers battus, Maxime (encore le côté obscur de la force) pour les rigolades aux journées DES (et aux soutenances de mémoires...), Romain pour les discussions littéraires (de littérature zombie certes), Simon pour ta motivation et notre collaboration sur ce projet, Lucie pour notre excellente entente et nos points de vue communs sur de nombreux sujets, Marine (côté obscur) pour ton franc-parler, Laëtitia (côté obscur aussi) pour ta maîtrise de la Salsa.

Merci aux plus jeunes internes d'oncologie et à ceux que je n'ai pas eu l'occasion de beaucoup connaître, Mathilde, Marine, Nathalie, Mathieu, Geoffrey, Michaël, Clémence, je vous souhaite tout le courage nécessaire pour les années à venir.

A mes co-internes que j'ai rencontrés au cours de mes différents stages, Fix, notre premier stage d'interne ; Vincent premier stage d'onco med et une soirée de réveillon du nouvel an mémorable ; Romain et FX, urologues radiothérapeutes d'un moment ; Antoine merci pour tout ce que tu m'as appris avec beaucoup de patience et de pédagogie en radiologie, merci aussi pour ma progression époustouflante aux tests d'auto-plus ; Julie pour ton soutien pendant notre stage ; Julien et Mathieu pour ce stage de médecine nucléaire fort sympathique ; Emilie pour ton intérêt pour la radiothérapie, j'espère que nous serons amenées à retravailler ensemble ; Ophélie pour ... je ne sais pas si je parle du coca light ou des allusions grivoises permanentes... ; Stéphanie pour les fous rires incessants que tu nous as fait partager ; Albane que je connais depuis longtemps.

A mes co-internes Nantais,

Mélanie et Emmanuel, pour avoir fait de ce semestre le meilleur. Dédicace spéciale à Joséphine qui lira bientôt cette thèse.

A Marie,

Mille mercis de m'avoir sortie de l'internat au moins 1 soir par semaine pour notre moment culturel devant l'amour est dans le pré. Les journées ne sont pas les mêmes sans toi...

A mes co-internes de Gustave Roussy,

Aurélié et Samar expatriées comme moi et Charles et Aurélien les vrais Parisiens.

A Marion,

Pour nos discussions passionnées, nos fous rires, nos révisions (efficaces !)... La liste serait longue. Ton soutien pendant toutes ces années a été inestimable et nous avons la chance de travailler à Rouen toutes les deux encore quelques années. Si tu as besoin d'un avis de radiothérapie en urgence, n'hésite pas.

A mes amis de fac,

Pauline et Thibault, Marie et Nico, Nathalie et Peccy nous avons parcouru ensemble les études de médecine, parfois difficilement mais finalement nous en sommes venus à bout.

A mes instituteurs et professeurs de collège et lycée,

Je n'oublie pas que c'est en partie grâce à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

# Table des matières

Table des matières .....	18
I. Introduction : .....	20
1) Epidémiologie des cancers des VADS en France et leur prise en charge .....	20
2) Etats actuels des connaissances sur les aspects nutritionnels des patients atteints de cancer VADS .....	22
a) Epidémiologie, étiologies et conséquences de la dénutrition : .....	22
b) Marqueurs cliniques et biologiques de la dénutrition utilisés en cancérologie .....	23
3) Prise en charge actuelle de la dénutrition dans les cancers des VADS .....	25
a) Conseil diététique et déroulement d'une nutrition entérale .....	25
b) Quand débiter la nutrition entérale, et par quels moyens ? .....	26
II. Patients et méthodes : protocole NUTRI-NECK.....	31
1) Rationnel et objectifs .....	31
2) Critères d'inclusion et de non-inclusion .....	33
3) Traitements administrés.....	33
4) Déroulement de l'étude .....	34
5) Recueil des données .....	36
6) Durée de l'étude .....	37
7) Statistiques.....	37
III. Résultats.....	38
1) Description de la population incluse.....	38
3) Objectif secondaire : perte de poids $\geq 5\%$ du poids à J0 .....	45
4) Objectif secondaire : nécessité d'une nutrition entérale .....	46

5) Toxicité clinique et biologique .....	47
6) Les traitements radiosensibilisants .....	48
7) Variation des marqueurs nutritionnels cliniques et biologiques en cours de traitement :	49
IV. Discussion.....	50
1) Interprétation de ces résultats préliminaires .....	50
2) Efficacité du protocole NUTRINECK par rapport à l'attitude d'autres équipes .....	51
3) Existe-t-il des facteurs prédictifs de dénutrition en cours de traitement dans la littérature ?.....	53
4) Limites de notre étude.....	55
V. Etude ancillaire à NUTRI-NECK : SARCO-Nutrineck.....	56
1) Rationnel .....	56
2) Patients et méthodes.....	56
VI. Conclusion .....	57
VII. Références .....	58
VIII. Annexe : Article soumis à Cancer Radiothérapie.....	63

# I. Introduction :

## 1) Epidémiologie des cancers des VADS en France et leur prise en charge

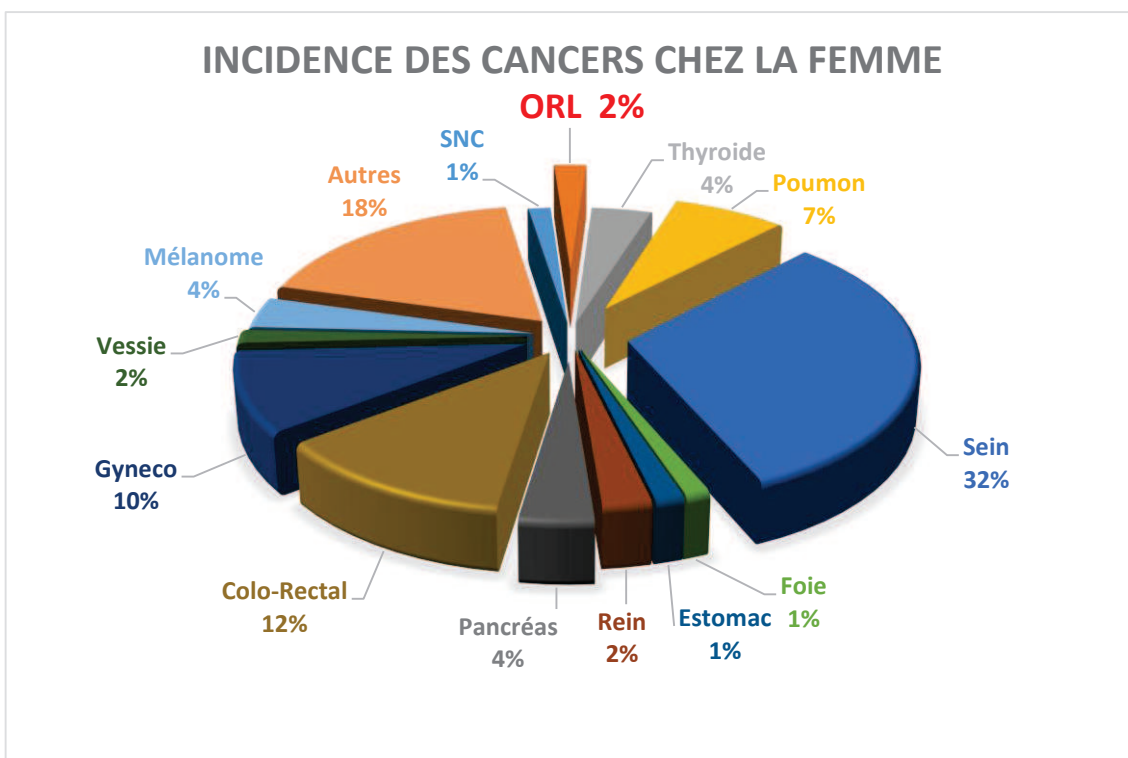
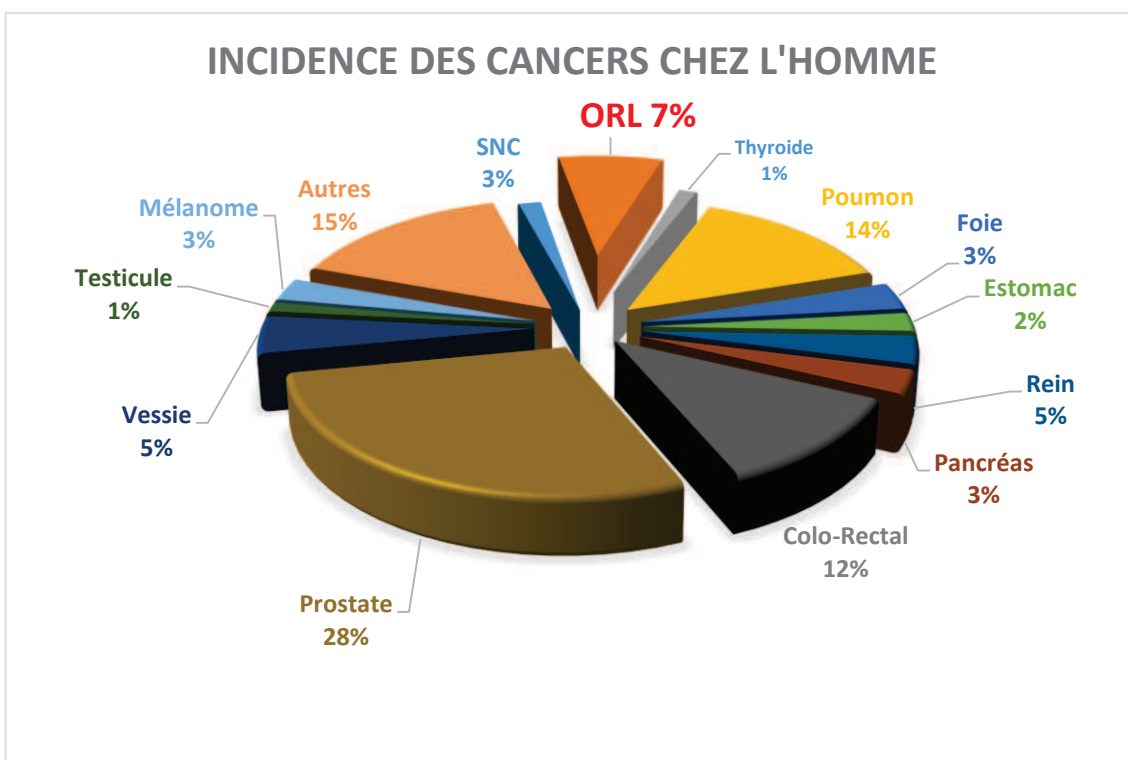
L'incidence des cancers des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx était estimée par l'Invs (Institut National de Veille Sanitaire) à 11 316 cas en 2012 et à 3 322 cas pour les cancers du larynx. Ils se situent respectivement aux 8<sup>ème</sup> et 17<sup>ème</sup> rangs des cancers en France et sont responsables de 4098 décès par an. Ces pathologies touchent principalement les hommes avec un sex ratio à 2,9 pour les cancers des lèvres, cavité buccale et pharynx et à 6 pour les cancers du larynx (Figure 1). Chez l'homme leur incidence est en diminution mais il est en augmentation chez la femme depuis les années 80. Cette incidence est fortement liée à l'évolution de la consommation de tabac et d'alcool qui sont les principaux facteurs de risque des cancers des VADS (diminution de la consommation de tabac chez les hommes et augmentation chez les femmes).

Chez les jeunes adultes la contamination par le papilloma-virus humain est responsable d'une augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx et de la langue (1).

Le traitement de ces cancers est variable en fonction de la localisation du primitif et repose sur la chirurgie et la radiothérapie ; la chimiothérapie est associée à ces traitements en cas de cancer à mauvais pronostic. De façon très succincte, si la tumeur est extirpable et le patient opérable, la chirurgie constitue le traitement initial de référence. Dans le cas contraire ou dans certains cas particuliers, une irradiation (associée ou non à de la chimiothérapie ou à un anti-EGFR) peut être réalisée de façon exclusive. Chez les patients opérés, elle est indiquée pour toutes les tumeurs T3-T4 et N+ quelque soit le stade T, et elle est associée à de la chimiothérapie en cas de facteurs de mauvais pronostic tels que : marges chirurgicales insuffisantes, atteinte ganglionnaire avec effraction capsulaire, engainement péri-nerveux... (2,3).

Ces traitements sont responsables de nombreux effets secondaires chez une population de patients déjà souvent fragilisée. Ainsi, dans une revue de la littérature de 2003, une mucite survenait chez 80% des patients en cours de traitement, 56% présentaient une dysphagie et 69% des patients étaient douloureux du fait des traitements (4). Ces traitements ont aussi un impact sur le statut nutritionnel des patients qui est le sujet auquel nous nous sommes intéressés et qui fait l'objet des paragraphes suivants.

Figure 1 : Répartition des différents cancers en France chez l'homme et chez la femme en 2012 (données Invs et Institut National du cancer)



## 2) Etats actuels des connaissances sur les aspects nutritionnels des patients atteints de cancer VADS

### a) Epidémiologie, étiologies et conséquences de la dénutrition :

La problématique de la dénutrition est fréquente en cancérologie et d'autant plus chez les patients atteints de cancer des VADS. Chez ces patients, la dénutrition est d'origine multifactorielle. D'une part, la consommation d'alcool et de tabac contribue à une dénutrition initiale, en dehors du diagnostic de cancer et de tout traitement. D'autre part la localisation tumorale peut être responsable d'une douleur à l'alimentation, d'une dysphagie et de troubles de déglutition, avec pour conséquence une diminution des apports oraux. De plus, l'hypercatabolisme tumoral accroît les besoins nutritionnels. Ainsi, environ 60% des patients ont déjà perdu du poids au moment du diagnostic et avant tout traitement (5).

Ces traitements participent largement à cette dénutrition du fait de leurs effets secondaires fréquents : odynophagie, mucite, hyposialie, nausées, dysgueusie, anorexie... 75 à 80% des patients présentent une perte de poids significative pendant le traitement (6) et 55% des patients perdent au moins 10% de leur poids (7).

Il a été montré que la dénutrition et la perte de poids étaient des facteurs de risque de mauvaise tolérance aux traitements, de complications pouvant entraîner des hospitalisations et des interruptions du traitement oncologique spécifique (5).

Concernant la qualité de vie, une étude utilisant le QLQc30 et H&N35, les questionnaires validés de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) évaluant la qualité de vie globale et la qualité de vie des patients atteints de cancer des VADS respectivement, a montré que les patients ayant perdu au moins 10% de leur poids en moins de 6 mois avaient une moins bonne qualité de vie (8).

Sur le plan biologique, un faible taux d'albumine est corrélé à une hématotoxicité plus importante de la chimiothérapie (9). Seulement 30 à 50% des patients traités par radiothérapie et chimiothérapie peuvent recevoir le traitement complet en raison des toxicités hématologiques ou cliniques (4,9). Par ailleurs, une consommation protéique faible augmente la sévérité des mucites en cours de traitement (10).

L'impossibilité de réaliser les traitements oncologiques spécifiques de façon optimale ainsi que la fréquence augmentée des complications pourraient avoir un impact négatif sur la survie des patients (5,11). En effet, la dénutrition serait un facteur de risque de mortalité

comparable à un stade tumoral localement avancé ou à la présence de comorbidités modérées (11). Dans l'étude de Capuano et al. le taux de mortalité précoce était de 35% chez les patients ayant perdu au moins 20% de leur poids contre 4% chez les patients ayant perdu moins de 20% de leur poids (5).

La dénutrition est donc une problématique importante de par sa fréquence et sa gravité en termes de retentissement sur la survie et sur la qualité de vie. Sa prévention, son dépistage précoce et sa prise en charge active restent donc des enjeux majeurs dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer des VADS. Cependant, il n'existe pas de définition clinique ou biologique claire et consensuelle de la dénutrition et les critères que l'on peut retrouver dans la littérature sont variables, ce qui peut rendre les comparaisons difficiles.

### b) Marqueurs cliniques et biologiques de la dénutrition utilisés en cancérologie

La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme, entraînant un bilan énergétique négatif. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères. La dénutrition peut être évaluée par plusieurs paramètres mais l'importance et la pertinence de chacun d'eux restent controversées.

Les seuils de pourcentage de perte de poids tels que 5%, 10%, 20% sur 1 à 6 mois sont fréquemment retrouvés dans la littérature. L'indice de masse corporel (IMC) est un mauvais marqueur de la dénutrition en raison de sa faible sensibilité. Un IMC < 18,5 n'a une sensibilité que de 21% pour prédire la dénutrition et parmi les patients ayant un IMC < 18,5 seuls 41% sont effectivement dénutris. A titre informatif, la SFNEP (Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme) définit la dénutrition comme une perte de poids de 5% ou plus, un IMC < 18,5 est en faveur d'une dénutrition mais ne doit pas être utilisé seul (12).

Les autres paramètres anthropométriques tels que la mesure du pli cutané tricipital, de la circonférence brachiale et le test avec dynamomètre à main bénéficient d'un faible niveau de preuve et sont peu utilisés en routine (13–15).

Les scores comme le SGA (Subjective Global Assessment), le PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment) et le MNA (Mini-Nutritional Assessment) sont validés en oncologie (12,15). Cependant, la SFNEP recommande de les utiliser uniquement comme une aide pour dépister les patients à risque de dénutrition.



La baisse des concentrations plasmatiques des protéines circulantes est considérée comme un indicateur de dénutrition. Les dosages d'albumine et de trans-thyrétine (ou pré-albumine) sont fréquemment utilisés. L'albumine a une demi-vie longue (20 jours), ce qui en fait plutôt un marqueur de la dénutrition chronique. La trans-thyrétine a une demi-vie courte (2 jours), elle est permet donc de suivre de façon plus précise les variations de l'état nutritionnel (16). Un taux d'albumine < 40 g/L (norme de 40 à 50 g/L) ou de pré-albumine < 0,2 g/L (norme de 0,2 à 0,4 g/L) sont en faveur d'une dénutrition. Elles ne sont pas spécifiques de la dénutrition car de nombreuses autres conditions pathologiques peuvent entraîner une diminution de la synthèse de ces protéines. L'inflammation, qui est très fréquente chez les patients atteints de cancers, peut entraîner une diminution de leur concentration au profit de la synthèse des protéines spécifiques de l'inflammation. Afin de tenir compte de ce phénomène, Ingenbleek a proposé un index biologique dénommé PINI (Prognostic Inflammatory and Nutritional Index) qui comprend deux marqueurs de l'état nutritionnel (albumine et pré-albumine) et deux marqueurs de l'inflammation (CRP et orosomucoïde) selon la formule  $CRP \text{ (mg/L)} \times \text{orosomucoïde (g/L)} / \text{albumine (g/L)} \times \text{trans-thyrétine (g/L)}$ . Il permet de classer les patients en 4 groupes de risque de complications : faible risque (PINI = 1 à 10), risque modéré (11 à 20), haut risque (21 à 30) et risque vital (>30) (17). L'index de Buzby ou NRI (Nutritional Risk Assessment) est un indice clinico-biologique prenant en compte le poids et l'albuminémie selon la formule :  $NRI = (\text{albumine (g/L)} \times 1,519) + [(\text{poids actuel/poids habituel}) \times 41,7]$ . La dénutrition est modérée pour une valeur située entre 83,5 et 97,5 et sévère en dessous de 83,5, exigeant alors une prise en charge rapide et adaptée du patient (18).

Les autres marqueurs biologiques tels que la RBP (Retinol Binding Protein), la transferrine, l'IGF-1 ou l'apolipoprotéine C ; ou les autres mesures anthropométriques comme l'impédancemétrie bioélectrique sont peu ou pas utilisés en pratique clinique courante et ils ne seront pas détaillés ici.

Finalement, le diagnostic de dénutrition repose sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques et biologiques. Il n'existe pour le moment pas de score nutritionnel permettant de prédire de façon fiable quels patients auront des complications sévères liées à la dénutrition et lesquels pourraient bénéficier d'une nutrition entérale.

### 3) Prise en charge actuelle de la dénutrition dans les cancers des VADS

#### a) Conseil diététique et déroulement d'une nutrition entérale

En raison des conséquences néfastes de la dénutrition citées dans les chapitres précédents, il est indispensable de suivre de façon rapprochée le statut nutritionnel des patients traités pour un cancer des VADS. Les modalités pratiques de ce suivi sont différentes selon les Centres et restent débattues. Elles reposent sur 3 grands axes : le conseil diététique, les compléments nutritionnels oraux, et la nutrition entérale.

**Le conseil diététique** est réalisé par les différents intervenants et par un suivi spécifique dans le service de diététique. Les consultations dans le service de diététique ont lieu à une fréquence variable en fonction des Centres pouvant aller de la consultation systématique chaque semaine pour tous les patients à la consultation uniquement sur demande du radiothérapeute ou de l'oncologue médical.

**Les compléments nutritionnels oraux** sont largement utilisés, en général dès que le patient est à risque de dénutrition (diminution débutante des apports oraux, discrète perte de poids...). Il s'agit de produits industriels hypercaloriques, hyperprotéinés, prêts à l'emploi, commercialisés par différentes marques. Ils prennent le plus souvent la forme de bouteilles de boissons lactées mais peuvent aussi être prescrits sous forme de biscuits, crèmes, poudres... A titre d'exemple 100mL de boisson lactée peuvent contenir 10g de protéines et 150 kcals (Fortimel Extra®, Nutricia®, bouteilles de 200mL). Ces produits contiennent aussi des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments.

L'importance du conseil diététique et des compléments nutritionnels oraux a été soulignée dans plusieurs études qui montraient que les patients qui en bénéficiaient maintenaient mieux leurs apports énergétiques et protéiques et conservaient une meilleure qualité de vie (7,19). De nombreuses guidelines internationales recommandent d'ailleurs un suivi diététique intensif et le recours aux compléments nutritionnels oraux chez les patients traités pour un cancer des VADS (7).

**La nutrition entérale** est particulièrement utilisée chez les patients en cours de traitement local pour un cancer des VADS. Elle consiste à administrer de l'alimentation liquide (produite

de façons industrielle) directement dans le tube digestif. Elle est en général débutée quand la perte de poids est importante, les apports alimentaires diminués ou en cas d'odynophagie importante. Deux techniques de nutrition entérale peuvent être utilisées : la sonde nasogastrique (SNG) ou la gastrostomie (ou éventuellement une jéjunostomie).

La SNG est un long tube inséré dans une narine et poussé jusque dans la partie supérieure de l'estomac. L'insertion n'est pas invasive avec peu de risque de complications mais les principaux inconvénients après la pose sont la disgrâce esthétique, le reflux gastro-oesophagien avec risque d'inhalation (25% d'infections pulmonaires), l'irritation laryngée (1,4%) et le déplacement de la sonde (62%)(20).

La pose de gastrostomie est plus invasive puisque la sonde traverse la paroi de l'abdomen et de l'estomac. Elle peut être posée par voie chirurgicale, endoscopique ou radiologique. Ce geste expose à des complications infectieuses et digestives (pneumopéritoine, occlusion...) qui peuvent entraîner un retard à la mise en route du traitement oncologique. Ces taux de complications varient de 4 à 70% selon les études avec 30% d'infection du site (6,20). Les déplacements de la sonde sont plus rares qu'avec les SNG (19%) (20). Contrairement à la SNG, la gastrostomie a pour avantage d'être discrète (sous les vêtements).

## b) Quand débiter la nutrition entérale, et par quels moyens ?

Cette question est la plus controversée dans le domaine de la prise en charge nutritionnelle des patients traités pour un cancer des VADS. La littérature est riche sur le sujet s'intéressant à la comparaison entre SNG et gastrostomie, à l'intérêt de la gastrostomie prophylactique et aux critères indiquant le début d'une nutrition entérale. Cependant, comme nous allons le montrer, les études publiées ne permettent pas de répondre clairement aux questions : quel moment est le plus opportun pour débiter une nutrition entérale, faut-il utiliser une SNG ou une gastrostomie, peut-on prédire quel patient aura besoin de cette nutrition ? Ces sujets ont fait l'objet d'une revue de la littérature rédigée par l'équipe du Centre Henri Becquerel. Celle-ci sera présentée lors d'une communication orale au congrès de la SFRO (Société Française de radiothérapie Oncologique) en Octobre 2015.

## SNG ou gastrostomie ?

Dans une étude prospective (partiellement randomisée) comparant la gastrostomie à la SNG portant sur 105 patients, Corry et al ont montré que la perte de poids à 6 semaines

après le traitement était inférieure chez les patients avec gastrostomie (20). Cet avantage était contrebalancé par le taux important de complication de site (41%), la gastrostomie étant posée en cours de traitement. La qualité de vie n'était pas différente entre les deux groupes. Les patients du groupe gastrostomie gardaient plus longtemps leur nutrition entérale (146 jours versus 57 jours) et une dysphagie persistait plus fréquemment à 6 mois (25% versus 8%). Le coût global d'une gastrostomie était environ 10 fois plus élevé que pour une SNG. Ehrsson et al. ont retrouvé le même taux de complications (42%) dont 5% de complications fatales (21).

La problématique de la dépendance à la nutrition entérale et de la persistance d'une dysphagie a été fréquemment décrite. Ainsi, Williams et al en 2012 ont retrouvé une durée médiane d'alimentation entérale de 181 jours avec une gastrostomie contre 64 jours avec une SNG alors qu'il n'y avait de différence de perte de poids entre ces 2 groupes (22). Oozeer et al en 2011 ont évalué la fonction de déglutition 2 ans après la fin des traitements oncologiques, les patients qui avaient eu une gastrostomie avaient de plus mauvais résultats aux tests de déglutition que les patients qui avaient eu une SNG (23).

Plusieurs revues se sont intéressées à la comparaison entre gastrostomie et SNG. La plus récente de 2015 prend en compte 2 études rétrospectives et une étude prospective (celle de Corry et al) (7). Elle conclut que le niveau de preuve actuel ne permet pas de déterminer la méthode optimale de nutrition entérale. La revue de Wang et al en 2014 arrive à la même conclusion après avoir inclus 8 études dont 4 prospectives (24). Hormis dans l'étude de Corry et al, il n'y avait pas de différence sur la perte de poids ni sur le taux d'albumine. Par contre, de façon inhabituelle cette revue ne retrouvait pas plus d'infection dans le groupe gastrostomie. En revanche elle confirmait bien les mauvais résultats à long terme sur la dysphagie.

Finalement c'est la méta-analyse de la Cochrane de 2012 qui apporte le plus d'informations fiables puisqu'elle a inclus 9 études randomisées comparant les 2 méthodes de nutrition entérale (la majorité ayant été réalisée avant l'an 2000) (25). Elle ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ni sur les complications.

Au total, le niveau de preuve sur la diminution de perte de poids grâce à la gastrostomie semble assez faible alors que les taux élevés de complications et de dysphagie à long terme ont été démontrés dans plusieurs études. Cependant, la méta-analyse de la Cochrane ne retrouvait pas cette différence sur les taux de complications. La littérature actuelle ne nous permet donc pas de choisir entre les deux modalités.

## Quand débiter l'alimentation entérale, quelle est la place de la gastrostomie prophylactique ?

Dans certains Centres la gastrostomie prophylactique est préférée à la mise en route de la nutrition entérale uniquement en cas de besoin (ou nutrition entérale thérapeutique). Le Tableau 1 résume les principales études portant sur la gastrostomie prophylactique. Si on s'intéresse tout d'abord aux deux études randomisées (Salas et al et Silander et al), la gastrostomie prophylactique n'améliorait pas les résultats nutritionnels comparée à la nutrition entérale thérapeutique. Il n'y avait pas non plus de différence en survie, par contre ces études retrouvaient de meilleurs résultats en qualité de vie avec la gastrostomie prophylactique. La majorité des études rétrospectives confirment l'absence de différence en survie ou de perte de poids. Cependant, les critères utilisés pour définir le moment de la mise en route de la nutrition entérale thérapeutique étaient variables et peuvent entraîner un biais de confusion, ce qui rend les études difficilement comparables (Cf Tableau 1).

Par ailleurs, certains patients pourraient ne pas avoir besoin de nutrition entérale. Ainsi, dans l'étude de Rutter et al et de Clavel et al, 19% et 50% des patients n'en ont pas eu besoin respectivement (mais là encore les critères de pose étaient différents) (26,27). Il est intéressant de noter que dans l'étude rétrospective de Madhoun et al 48% des patients qui avaient une gastrostomie prophylactique ne l'ont finalement pas utilisée (34%) ou l'ont utilisée moins de 15 jours (13%) (28). L'absence d'utilisation de la gastrostomie n'était corrélée ni au stade tumoral ni au type de traitement. Dans cette cohorte la pose la gastrostomie prophylactique avait entraîné 22% de complications mineures et 4% de complications majeures. Ces données peuvent remettre en cause la pertinence d'un geste invasif, d'où l'intérêt de pouvoir définir à l'avance une catégorie de patients qui aura besoin de la nutrition entérale. Clavel et al ont publié une étude rétrospective sur 253 patients évaluant l'intérêt de mettre en place une SNG uniquement si la perte de poids était supérieure ou égale à 5-10%, odynophagie non contrôlée ou risque d'inhalation (27). La décision était prise par le radiothérapeute. La moitié des patients a eu besoin d'une SNG. Aucun facteur prédictif de nécessité de nutrition entérale n'a été retrouvé. Il n'y avait pas de différence en survie entre les deux groupes.

**Tableau 1** : principales études s'intéressant à la gastrostomie prophylactique

Références	Schéma de l'étude	n	Survie	Critères d'introduction de nutrition entérale	complications	Interruption de traitement	Qualité de vie	Résultats nutritionnels
<b>Salas 2009 Randomisée (29)</b>	GP 1 VS GT2	39	Pas de différence à 6 mois	Dysphagie ou odynophagie sévère ou déshydratation, PP3>15%	-	-	Meilleure à 6mois pour GP	Pas de différence de variation d'IMC
<b>Chen 2010 Rétrospective (30)</b>	GP ou GT	120	Pas de différence à 3 ans	Appréciation du médecin	GP : plus de dysphagie et de dépendance à la nutrition	Pas de différence	-	GP : moins de PP en cours de ttt. Pas de différence à 3 mois.
<b>Nugent 2010 Rétrospective (31)</b>	CT+RT4 VS RTCT5 VS RT6	79	-	Alimentation orale≤60% des besoins ou PP≥5%	-	-	-	Pas de différence sur la PP
<b>Rutter 2010 Rétrospective (26)</b>	GP VS GT	111	Pas de différence à 2 ans	Perte de poids significative	-	Pas de différence	-	GP : moins de PP à 6 semaines et à 6 mois.
<b>Silander 2012 Randomisée (32)</b>	GP VS SNG si besoin	134	Pas de différence à 5 ans	Perte de 1kg	GP : durée d'utilisation supérieure, moins de dysphagie à 1 an	-	Meilleure pour GP	Pas de différence sur la PP
<b>Williams 2012 Rétrospective (22)</b>	GP VS SNG ou GT	104	Pas de différence à 3 ans	Appréciation du médecin	Durée d'utilisation GT > GP > SNG	Pas de différence	-	Pas de différence sur la PP
<b>Lewis 2014 Rétrospective (33)</b>	Tube P7 VS Tube si besoin VS pas de tube	109	-	-	Pas de différence en hospitalisations ni en durée d'utilisation	Plus de ttt complets avec tube P	-	Moins de PP en cours ttt et à 12 mois pour tube P
<b>Olson 2013 Rétrospective (34)</b>	Centre A = GT vs Centre B = GP	445	Pas de différence à 5 ans	-	GP : plus de complications	-	-	Pas de différence sur la PP

<sup>1</sup>GP = Gastrostomie Prophylactique <sup>2</sup>GT = Gastrostomie Thérapeutique <sup>3</sup>PP = Perte de Poids <sup>4</sup>CT+RT = Chimiothérapie d'induction plus radiothérapie <sup>5</sup>RTCT = Radiochimiothérapie concomitante <sup>6</sup>RT = Radiothérapie <sup>7</sup>P = Prophylactique

En 2013, Lescut et al ont essayé d'établir un score prédictif de dénutrition en comparant de façon rétrospective 2 groupes de patients : ceux ayant nécessité une nutrition artificielle (59 patients dont 35 ont reçu une nutrition parentérale) et ceux n'en ayant pas nécessité (68 patients) (35). Les facteurs de risque de dénutrition étaient : l'albuminémie  $\leq$  40 g/dL, perte de poids de plus de 5%, prise d'antalgique de palier 2 ou 3, un stade tumoral III ou IV. Ce score nécessite une validation prospective.

Dans ce contexte, des guidelines ont été établies à l'échelle d'un Centre ou à l'échelle internationale. Par exemple, plusieurs études s'appuyant sur des guidelines du Royal Brisbane and Women's Hospital (Australie) ont été publiées. Les patients sont divisés en 3 groupes : haut risque nutritionnel, risque intermédiaire et risque faible. Les paramètres pris en compte sont : le type de traitement prévu et le champ d'irradiation, la dysphagie avant traitement, l'IMC, le pourcentage de perte de poids, la diminution de la prise alimentaire orale. La prise en charge nutritionnelle dépend du risque, les patients du groupe à haut risque bénéficient d'une gastrostomie prophylactique (36). Ces recommandations s'appuient en partie sur les guidelines de l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (37). L'ESPEN recommande l'utilisation de gastrostomie plutôt que de SNG en raison de la mucite induite par les traitements et de débiter la nutrition entérale s'il est attendu que le patient ne pourra pas manger pendant 7 jours, s'il est déjà dénutri et s'il est attendu qu'il consommera moins de 60% des besoins énergétiques théoriques pendant 10 jours. Elle est suggérée si une mucite sévère est attendue. Il n'est pas précisé ce qui correspond à une « mucite sévère », ni comment il est possible d'évaluer le temps pendant lequel le patient ne pourra pas manger suffisamment. Les guidelines Canadiennes publiées par Orphanidou et al recommandent de considérer l'utilisation de nutrition entérale prophylactique si au moins l'un des symptômes suivants est présent : perte de poids de plus de 5% en 1 mois ou de plus de 10% en 6 mois, IMC < 18,5, dysphagie, anorexie, déshydratation, douleur, ou tout symptôme interférant sur la capacité à manger. L'intensité des symptômes n'est pas précisée (38). La modalité d'administration de l'alimentation entérale est discutée avec le patient et dépend des choix des Centres.

Les recommandations Françaises de la SFNEP sont plus claires concernant les cancers des VADS : une gastrostomie prophylactique est recommandée si l'oropharynx est irradié et/ou si le patient est dénutri (grade C) (12).

Finalement, on s'aperçoit que l'indication d'une alimentation entérale repose la plupart du temps sur des critères subjectifs (toxicité attendue, durée attendue des effets

secondaires...) associés à des critères objectifs (perte de poids, grade de l'odynophagie...). L'intérêt d'un suivi nutritionnel intensif est par contre bien établi et rappelé dans les guidelines internationales (grade A). C'est dans ce contexte que nous avons décidé, au Centre Henri Becquerel, de débiter une étude prospective évaluant un protocole, le protocole NUTRI-NECK, de prise en charge nutritionnelle dans lequel l'alimentation entérale est débutée en fonction de critères simples et précis. Afin d'éviter la pose inutile de gastrostomie, il n'est pas utilisée de gastrostomie prophylactique systématique dans ce protocole mais le suivi quotidien des patients permet de dépister rapidement ceux qui requièrent la pose d'une SNG.

Il est prévu d'inclure 250 patients dans NUTRI-NECK, nous présenterons ici les résultats portant sur les 60 premiers patients inclus. L'objectif de cette étude préliminaire est de décrire cette population et d'évaluer les taux d'interruption de traitement, de perte de poids, de toxicité et de recours à la nutrition entérale. L'analyse statistique définitive sera réalisée ultérieurement sur l'ensemble des patients afin de présenter des résultats fiables et de ne pas introduire d'éventuels biais dans la suite des inclusions. Elle comprendra des analyses multivariées et des recherches de corrélation dans le but notamment d'obtenir un score permettant le dépistage précoce des patients à risque élevé d'interruption de traitement et de dénutrition.

## II. Patients et méthodes : protocole NUTRI-NECK

### 1) Rationnel et objectifs

Au Centre Henri Becquerel, avant l'instauration du protocole NUTRI-NECK, les patients dénutris au moment du diagnostic ou les patients amenés à recevoir de la radiochimiothérapie concomitante bénéficiaient systématiquement d'une gastrostomie prophylactique. Les autres patients bénéficiaient de la pose d'une SNG en cours de traitement selon des critères de perte de poids, de douleur ou de dysphagie qui étaient laissés à l'appréciation du radiothérapeute. Le suivi par les diététiciennes était non systématique et relativement rare. Du fait du niveau de preuve faible en faveur de la gastrostomie prophylactique et de la difficulté à identifier les patients qui se dégraderont sur



le plan nutritionnel, il a été décidé d'instaurer un protocole de prise en charge nutritionnelle standardisée appelé NUTRI-NECK (actuellement en cours d'inclusion).

Ce protocole repose sur la coopération entre les équipes de radiothérapie, d'oncologie médicale, de soins de support et de l'Unité de Recherche Clinique du Centre Henri Becquerel.

L'objectif principal de cette étude est de définir des facteurs prédictifs permettant la réalisation d'une radiothérapie ou d'une radio-chimiothérapie complète.

Un traitement complet est défini de la manière suivante:

- Dose totale de radiothérapie prévue délivrée
- Si concernés :
  - 3 cures de chimiothérapie par cisplatine à 100% de la dose théorique soit 100mg/m<sup>2</sup>/cure, pour les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante.
  - Réalisation de l'ensemble des cures d'Erbix® (Cetuximab), soit une administration par semaine pendant la radiothérapie

Les objectifs secondaires sont :

- Obtenir des données prospectives sur l'évolution des paramètres nutritionnels et sur la qualité de vie sur une grande cohorte de patients
- Etablir un lien entre la dénutrition et la survenue de toxicité aiguë ou tardive.
- Evaluer l'intérêt de la mise en place d'une surveillance rapprochée de l'état nutritionnel des patients avec introduction rapide d'une nutrition entérale par SNG.
- Définir l'impact de l'introduction rapide d'une nutrition entérale sur les marqueurs cliniques et biologique de dénutrition.
- Evaluer l'intérêt de l'analyse de la sarcopénie pré-thérapeutique (étude ancillaire SARCO-Nutrineck).

## 2) Critères d'inclusion et de non-inclusion

### Critères d'inclusion

- Homme ou femme
- Age supérieur à 18 ans
- Etat général conservé OMS  $\leq 2$
- Patients suivis au Centre Henri Becquerel pour un cancer des VADS localisé en cours de traitement curatif soit par :
  - o radiochimiothérapie ou radiothérapie post-opératoire
  - o radiochimiothérapie ou radiothérapie exclusive
- Consentement éclairé signé

### Critères de non inclusion :

- Antécédents d'autre maladie néoplasique de moins de 2 ans ou évolutive
- Index de performance OMS  $> 2$
- Majeurs protégés (sous tutelle ou sous curatelle)
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou physiques
- Patients ayant déjà reçu de la radiothérapie ORL
- SNG ou gastrotomie déjà en place en début d'étude
- Patients ne parlant pas le français

## 3) Traitements administrés

En post-opératoire, le traitement de radiothérapie consistait en l'administration de 50 à 54Gy sur les volumes prophylactiques et de 66 à 70Gy sur les volumes à haut risque de récurrence à savoir les zones de résection R1 et d'adénopathie en rupture capsulaire. La dose de 60Gy était délivrée sur les volumes adjacents aux volumes à haut risque.

En cas de radiothérapie exclusive (+/- chimiothérapie ou cétuximab), le volume à haut risque recevant 66 à 70Gy est représenté par la tumeur macroscopique.

L'ensemble de ces patients étaient traités par la technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

La délinéation des volumes cibles et des organes à risque ainsi que les contraintes de dose s'appuyaient sur les recommandations internationales (39), les travaux de Lapeyre et al (40–42) et de Giraud et al (43).

La chimiothérapie administrée était du cisplatine à la dose de 100mg/m<sup>2</sup> à J1-J22-J43 à partir du premier jour de radiothérapie (44).

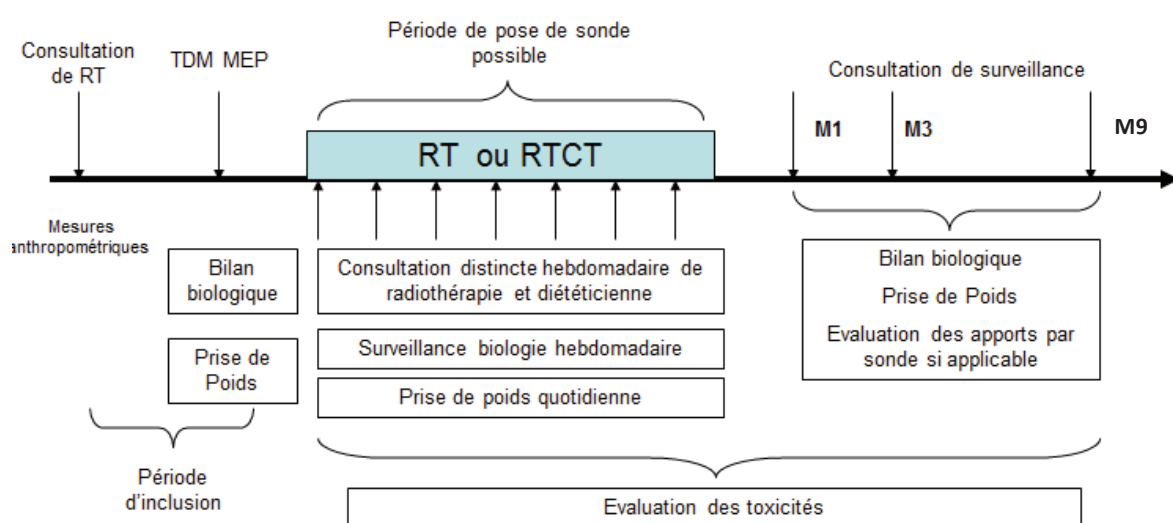
Le cetuximab pouvait être utilisé chez certains patients inopérables. La dose d'induction était de 400mg/m<sup>2</sup> administrée sur 120 minutes 1 semaine avant le début de la radiothérapie. La dose hebdomadaire ultérieure était de 250mg/m<sup>2</sup> en 60 minutes pour toute la durée de la radiothérapie (45).

#### 4) Déroulement de l'étude

L'étude est proposée durant la consultation d'annonce de la radiothérapie. Le recueil du consentement a lieu au moment du scanner de mise en place (TDM de repérage) réalisé environ dix jours après la consultation initiale et quinze jours avant le début du traitement par radiothérapie.

Le schéma 1 résume le déroulement de l'étude.

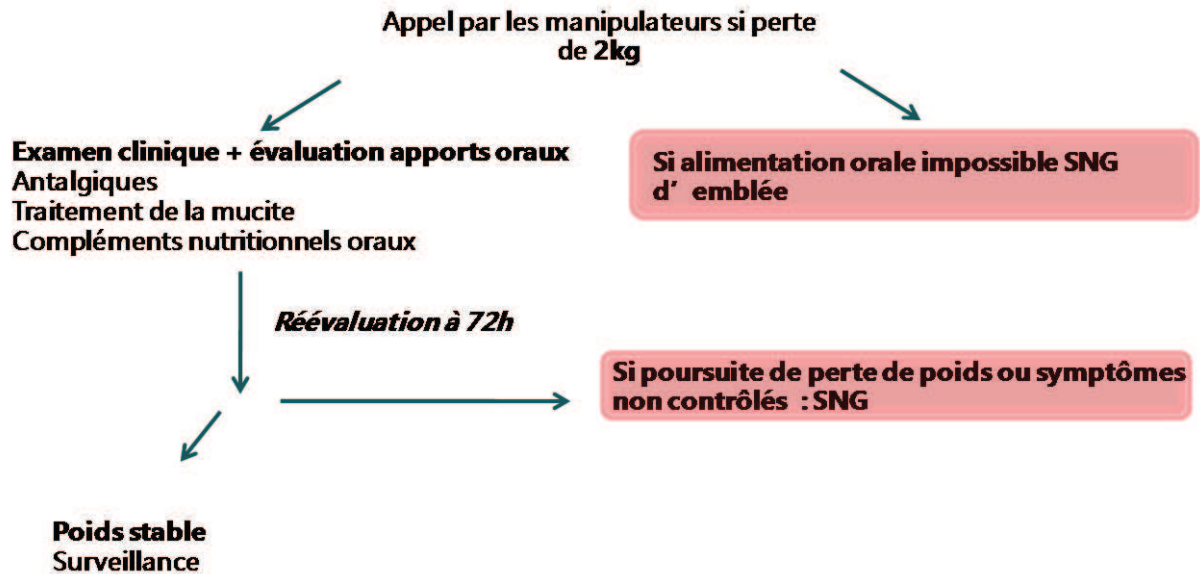
Schéma 1



RT = Radiothérapie, RTCT = Radiochimiothérapie concomittante, TDM MEP = Scanner de mise en place, M = Mois

La pose de la sonde est déterminée selon la perte de poids par rapport au poids initial. En cas de perte de poids supérieure ou égale à 2 kg par rapport au début de la radiothérapie (J0), le patient est vu en consultation par un médecin du département de radiothérapie.

Pour tout patient ayant perdu 2kg ou plus par rapport à J0, la prise en charge se fait selon l'arbre décisionnel suivant :



## 5) Recueil des données

Des données biologiques et cliniques sont collectées durant cette étude. Elles visent à décrire la population analysée de manière précise et à établir des corrélations entre les paramètres biologiques (inflammation, nutrition), anthropométriques et la faisabilité du traitement complet.

Les coupes du **scanner de mise en place** débutent au niveau de la région d'intérêt et descendent systématiquement jusqu'à la vertèbre L3. Des mesures de masse grasse et de masse maigre sont réalisées à ce niveau, ce qui a pour but d'évaluer la sarcopénie chez ces patients. Ce sujet fait l'objet d'une étude ancillaire de NUTRI-NECK appelée SARCO-Nutrineck, dont les résultats seront présentés ultérieurement.

**Le poids** est recueilli à J0 (avec calcul de l'IMC) puis de manière quotidienne sur une même balance durant la totalité du traitement de radiothérapie, puis lors des consultations de surveillance habituelles.

**Les dosages de l'albuminémie, de la pré-albumine (transthyréline), de la CRP et de l'orosomucoïde** sont réalisés à l'inclusion, puis de manière hebdomadaire durant le traitement de radiothérapie. Ces dosages permettent le calcul des scores PINI et de Buzby. Les dosages de surveillance de la tolérance au traitement sont également réalisés dans le même temps (hémoglobine, plaquettes, leucocytes, polynucléaires neutrophiles, créatinine). L'ensemble de ces données biologiques est aussi contrôlé lors des consultations de surveillance.

**Les toxicités et l'état clinique** sont évalués selon les grades CTCAE v4.2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system, disponible sur le site [nci.nih.gov](http://nci.nih.gov)) à l'inclusion, au scanner de mise en place de radiothérapie puis de manière hebdomadaire en consultation de radiothérapie.

L'état OMS, la présence d'une douleur (échelle numérique), la présence et le grade d'une mucite, d'une radio-épithélite, d'une dysphagie ou d'une odynophagie sont rapportés dans une grille de toxicité disponible dans le dossier informatisé du patient.

La fréquence et la graduation des cytopénies, des neutropénies fébriles, de toutes les autres toxicités grade III-IV, ainsi que le nombre et la durée des hospitalisations durant la radiothérapie sont évalués.

L'information quant à l'utilisation de traitement de facteurs de croissance (G-CSF, EPO) est elle aussi colligée.

**Le suivi nutritionnel** est assuré pour l'ensemble des patients lors d'une consultation hebdomadaire avec une diététicienne qui évalue les apports caloriques journaliers. Une consultation supplémentaire est organisée au moment de la mise en place éventuelle d'une SNG, puis est réalisée une évaluation hebdomadaire des apports respectifs par voie entérale et per os.

Le maintien d'une sonde lors des consultations de surveillances est noté ainsi que les apports caloriques apportés par la sonde.

**La qualité de vie** est évaluée grâce au questionnaire QLQc30 associé au module « tête et cou » H&N35. Ce questionnaire est réalisé à J0, lors de la consultation de fin de traitement puis à 3 et 9 mois après la fin du traitement.

## 6) Durée de l'étude

Afin d'obtenir des données fiables à confronter à la littérature cette étude portera sur 250 patients. Le CHB traite environ 200 patients répondant aux critères d'inclusion par an. La durée initiale de recrutement prévue était de 24 mois (Avril 2016). Quarante-trois patients ont été inclus en 1 an, ce qui reportera théoriquement la fin des inclusions à Avril 2017 (36 mois d'inclusion).

Au 15 Août 2015, 115 patients avaient été inclus.

## 7) Statistiques

Concernant notre cohorte de 60 patients, les comparaisons de pourcentage ont été réalisées par le test du Chi2 ou de Fisher (si effectif  $\leq 5$ ).

Pour les données de qualité de vie recueillies via les questionnaires QLQc30 et H&N35, les Raw Score et Score ont été calculés selon le Scoring Manual de l'EORTC. Une différence de Score de 10 points a été considérée comme cliniquement significative (46,47).

## III. Résultats

### 1) Description de la population incluse

Les 60 premiers patients inclus dans l'étude NUTRI-NECK étaient principalement des hommes (76,7%) avec un âge moyen au diagnostic de 60,4 ans. La majorité des patients avaient un cancer localement avancé (80% de stade 3 ou 4). On constate que 20 à 30% des patients présentaient des signes biologiques de dénutrition alors que seuls 5% des patients avaient un IMC < 18,5. Les indices de Buzby et PINI étaient normaux pour tous les patients. Ces données démographiques à J0 sont présentées dans le Tableau 2.

Le Tableau 3 rapporte les données obtenues en cours de traitement et à la fin du traitement. 71,7% des patients ont reçu un traitement complet. La moitié des patients a présenté une perte de poids d'au moins 5%, 56% des patients avaient une indication à l'instauration d'une nutrition entérale mais 8 patients ont refusé.

Tableau 2 : caractéristiques démographiques de la population à J0

	<b>n = 60</b>	<b>%</b>
Femme	14	<b>23,3</b>
Homme	46	<b>76,7</b>
Age moyen (années)	60,4	
Alcoolisme	30	<b>50</b>
Tabac	53	<b>88,3</b>
Poids médian J0 (kg)	66,5	
IMC normal J0 (kg/m <sup>2</sup> )	37	<b>61,7</b>
IMC > 25 J0	20	<b>33,3</b>
IMC < 18,5 J0	3	<b>5</b>
Oropharynx	21	<b>35</b>
Hypopharynx	7	<b>11,7</b>
Larynx	9	<b>15</b>
Cavité buccale	10	<b>16,7</b>
Autres	12	<b>20</b>
T1	9	<b>15</b>
T2	17	<b>28,3</b>
T3	12	<b>20</b>
T4	13	<b>21,7</b>
CAPI	9	<b>15</b>
N0	22	<b>36,7</b>
N1	8	<b>13,3</b>
N2a	4	<b>6,7</b>
N2b	13	<b>21,7</b>
N2c	8	<b>13,3</b>
N3	5	<b>8,3</b>
Stade 1	0	<b>0</b>
Stade 2	12	<b>20</b>
Stade 3	13	<b>21,7</b>
Stade 4	35	<b>58,3</b>
Chirurgie première	48	<b>80</b>
Chimiothérapie concomitante	26	<b>43,3</b>
Erbix concomitant	3	<b>5</b>
Orosomucoïde < 1,2 (mg/mL)	39	<b>65</b>
Orosomucoïde ≥ 1,2	11	<b>18,3</b>
Données manquantes	10	<b>16,7</b>
CRP ≤ 5 (mg/L)	34	<b>56,7</b>
CRP > 5	26	<b>43,3</b>
Données manquantes	0	<b>0</b>
Albumine > 40 (g/L)	40	<b>66,7</b>
Albumine ≤ 40	20	<b>33,3</b>
Données manquantes	0	<b>0</b>
Trans-thyrétine > 0,2 (mg/L)	33	<b>55</b>
Trans-thyrétine ≤ 0,2	27	<b>45</b>
Données manquantes	0	<b>0</b>
Buzby normal	60	<b>100</b>
Données manquantes	0	<b>0</b>
PINI normal	50	<b>83,3</b>
Données manquantes	10	<b>16,7</b>



Tableau 3 : Données obtenues en fin de traitement.

	<b>n = 60</b>	<b>%</b>
Traitement optimal	43	<b>71,7</b>
Traitement non optimal	17	<b>28,3</b>
Hospitalisation non programmée	9	<b>15</b>
Poids médian fin de traitement (kg)	62,3	
Médiane perte de poids (kg)	3	
Perte de poids ≥ 5%	29	<b>48,3</b>
Perte de poids ≥ 10%	8	<b>13,3</b>
Toxicité clinique ≥ grade 3	23	<b>38,3</b>
Toxicité clinique ≥ grade 2	52	<b>86,7</b>
Nutrition entérale	26	<b>43,3</b>
Refus nutrition entérale	8	<b>13,3</b>
Passage OMS = 2	5	<b>8,3</b>
Données manquantes	8	<b>13,3</b>
Orosomucoïde < 1,2 (mg/mL)	31	<b>51,7</b>
Orosomucoïde ≥ 1,2	21	<b>35</b>
Données manquantes	8	<b>13,3</b>
CRP ≤ 5 (mg/L)	22	<b>36,7</b>
CRP > 5	36	<b>60</b>
Données manquantes	2	<b>3,3</b>
Albumine > 40 (g/L)	31	<b>51,7</b>
Albumine ≤ 40	28	<b>46,7</b>
Données manquantes	1	<b>1,7</b>
Trans-thyrétine > 0,2 (mg/L)	22	<b>36,7</b>
Trans-thyrétine ≤ 0,2	36	<b>60</b>
Données manquantes	2	<b>3,3</b>
<b>BUZBY</b>		
Non dénutri	38	<b>63,3</b>
Dénutrition modérée	18	<b>30</b>
Dénutrition sévère	3	<b>5</b>
Données manquantes	1	<b>1,7</b>
<b>PINI</b>		
Faible risque	47	<b>78,3</b>
Risque modéré	2	<b>3,3</b>
Haut risque	0	<b>0</b>
Risque vital	2	<b>3,3</b>
Données manquantes	9	<b>15</b>

Le Tableau 4 rapporte les données à 1 mois après la fin du traitement. Un patient a été perdu de vue puisqu'il a souhaité arrêter sa surveillance. A 1 mois, un quart des patients utilisait toujours une alimentation entérale dont 12 patients parmi les 26 qui l'avaient débutée en cours de traitement (46,2%) et 3 patients qui l'avaient débutée après la fin du traitement. Vingt-quatre patients (40%) avaient repris du poids entre la fin de traitement et la consultation à 1 mois, avec une moyenne de 1,9 kg. Vingt-trois patients (38,3%) avaient en revanche perdu du poids, avec une moyenne de 1,7 kg.

Pour l'ensemble de la population, la qualité de vie était significativement meilleure d'un point de vue clinique à J0 par rapport à la fin du traitement pour 29 items sur 33. Les items pour lesquels il n'y avait pas différence étaient l'insomnie, la diarrhée, les difficultés financières et les problèmes dentaires. Les moyennes des Scores obtenus aux questionnaires QLQc30 et H&N 35 à J0 et en fin de traitement figurent dans le Tableau 5. Il s'agit des moyennes des Scores de la population entière, puis pour les patients ayant reçu un traitement complet versus un traitement incomplet (critère principal), pour les patients ayant présenté une perte de poids  $\geq 5\%$  versus une perte de poids  $< 5\%$ , et pour les patients ayant nécessité une sonde naso-gastrique versus ceux n'en ayant pas nécessité (afin d'évaluer le retentissement de la dénutrition sur la qualité de vie). Tous les patients avaient rempli leurs questionnaires à J0, et 43 patients (71,7%) les avaient remplis en fin de traitement.

Tableau 4 : caractéristiques de la population à 1 mois.

	<b>n = 59</b>	<b>%</b>
<b>Nutrition entérale</b>	<b>15</b>	<b>25</b>
<b>Alimentation majoritaire</b>		
<b>Orale</b>	<b>41</b>	<b>68,3</b>
<b>Entérale</b>	<b>13</b>	<b>21,7</b>
<b>Données manquantes</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Type d'alimentation orale</b>		
<b>Solide</b>	<b>26</b>	<b>43,3</b>
<b>Mixée</b>	<b>17</b>	<b>28,3</b>
<b>Liquide</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>Données manquantes</b>	<b>14</b>	<b>23,3</b>
<b>OMS &lt; 2</b>	<b>47</b>	<b>78,3</b>
<b>OMS ≥ 2</b>	<b>5</b>	<b>8,3</b>
<b>Données manquantes</b>	<b>8</b>	<b>13,3</b>
<b>Prise de poids</b>	<b>24</b>	<b>40</b>
<b>Poids stable</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Perte de poids</b>	<b>23</b>	<b>38,3</b>
<b>Données manquantes</b>	<b>7</b>	<b>11,7</b>
<b>CRP &lt; 5 (mg/L)</b>	<b>35</b>	<b>58,3</b>
<b>CRP ≥ 5</b>	<b>19</b>	<b>31,7</b>
<b>Données manquantes</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Albumine &gt; 40 (g/L)</b>	<b>33</b>	<b>55</b>
<b>Albumine ≤ 40</b>	<b>21</b>	<b>35</b>
<b>Données manquantes</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Trans-thyrétine &gt; 0,2 (mg/L)</b>	<b>25</b>	<b>41,7</b>
<b>Trans-thyrétine ≤ 0,2</b>	<b>26</b>	<b>43,3</b>
<b>Données manquantes</b>	<b>9</b>	<b>15</b>
<b>BUZBY</b>		
<b>Non dénutri</b>	<b>39</b>	<b>65</b>
<b>Dénutrition modérée</b>	<b>11</b>	<b>18,5</b>
<b>Dénutrition sévère</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Données manquantes</b>	<b>10</b>	<b>16,7</b>

Tableau 5 : Moyenne des scores obtenus aux questionnaires de qualité de vie QLQc30 et H&N35. Un Score élevé aux échelles fonctionnelles signifie une bonne fonction, un Score élevé aux échelles de symptômes ou aux items simples signifie une intensité élevée de symptômes. Une différence de 10 points peut être considérée comme cliniquement significative. <sup>1</sup>PP = Perte de poids

	Population totale		Traitement complet		Traitement non complet		PP <sup>1</sup> < 5%		PP ≥ 5%		Absence de nutrition entérale		Nutrition entérale	
	J0	Fin	J0	Fin	J0	Fin	J0	Fin	J0	Fin	J0	Fin	J0	Fin
<b>QLQC30</b>														
<b>Echelles fonctionnelles</b>														
<i>Fonction Physique</i>	85,8	71,5	86,8	76	83,1	59,4	86,8	78,2	84,6	64,8	87	82,4	84,2	57,2
<i>Fonction Exécutive</i>	80,5	64,8	80,9	67,7	79,4	56,9	78,2	66,7	82,8	62,9	80,2	75,3	80,8	50,9
<i>Fonction Emotionnelle</i>	76,6	58,3	77,7	60,9	73,4	51,4	77,4	59,7	75,6	56,9	78,8	62,6	73,8	52,8
<i>Fonction Cognitive</i>	88,4	75,6	91,1	78,6	81,3	66,7	90,3	75,8	86,3	75,4	90,4	83,3	86	64,8
<i>Fonction sociale</i>	82,5	60,9	83,7	62	79,2	57,6	79,6	59,1	85,7	62,7	82,8	66,7	82,1	52,8
<i>Santé Globale</i>	66,7	51,2	67,5	52,7	64,4	47,2	69,5	54,5	63,5	47,6	68	56,9	65	43,9
<b>Echelles de symptômes/items simples</b>														
<i>Fatigue</i>	32,4	55,6	34,7	53,5	26,8	61,1	30,5	48,5	34,5	62,6	31	48	34,1	65,5
<i>Nausées/vomissements</i>	4,0	29,5	3,2	24,5	5,9	43,1	1,1	18,9	7,1	40,2	1	13,3	7,9	50,9
<i>Douleur</i>	22,2	40,5	22,9	39,6	20,6	43,1	23,1	33,3	21,3	47,7	25,5	32	18,1	51,8
<i>Dyspnée</i>	13,2	28,0	11,4	25	17,6	36,1	12,2	27,3	14,3	28,8	10,1	21,3	17,2	36,8
<i>Insomnie</i>	29,9	37,9	31,7	37,5	25,5	38,9	29	40,9	30,9	34,8	23,5	30,7	38,3	47,4
<i>Perte d'appétit</i>	14,7	55,3	11,9	47,9	21,6	75	7,5	40,9	22,6	69,7	8,8	45,3	22,4	68,4
<i>Constipation</i>	16,9	27,3	14	22,9	25	38,9	9,7	16,7	25	37,9	9,1	22,7	26,5	33,3
<i>Diarrhée</i>	5,2	10,9	5,6	11,8	4,2	8,3	4,4	15,2	5,9	6,3	3,1	9,3	7,6	13
<i>Difficultés financières</i>	13,2	16,7	11,1	14,6	18,8	23,3	12,2	16,7	14,3	16,7	12,5	14,7	14,1	19,6
<b>H&amp;N35</b>														
<i>Douleur</i>	17,5	44,6	16	43	21,6	49,2	13,3	42	22,1	47,2	16,3	40	19,2	50,9
<i>Déglutition</i>	17,3	43,7	16	37,5	20,6	59,7	14,4	38,4	20,3	49,2	14,1	30,1	21,2	62,5
<i>Sens</i>	14,2	49,6	12,8	44,3	17,6	63,9	13,4	45,5	14,9	53,8	11,8	46,7	17,2	53,5
<i>Discours</i>	26,1	42,9	27	40,1	23,7	50	27,8	39,7	24,4	46	27,6	38,7	24,3	48,2
<i>Alimentation sociale</i>	16,3	47,1	14,3	39,9	21,5	65,7	13,7	40,3	19,2	54,2	14,8	37,1	18,1	61
<i>Vie sociale</i>	11,7	31,9	10,5	29,1	15	38,9	11,7	26	11,7	37,4	11	23,6	12,6	42,3
<i>Sexualité</i>	25,3	59,8	20,6	53,5	36,9	75	22	57,4	29	62,5	22,4	51,8	28,6	70
<i>Dents</i>	13,0	20,3	10,3	17,2	19,6	27,8	6,7	15,9	19,5	25	7,1	21,7	20,2	18,5
<i>Ouverture buccale</i>	28,9	48,4	27,9	49,5	31,4	45,5	25,8	48,5	32,2	48,3	27,4	42,7	30,7	56,9
<i>Bouche sèche</i>	18,4	65,2	21,4	68,8	10,4	55,6	16,1	60,6	21	69,7	21,2	57,3	14,8	75,4
<i>Salive collante</i>	18,6	70,5	18,3	70,8	19,6	69,4	18,3	65,2	19	75,8	18,2	61,3	19,2	82,5
<i>Toux</i>	26,1	47,0	27,9	43,7	21,6	55,6	27,9	43,9	24,1	50	26,5	40	25,7	56,1
<i>Se sentir malade</i>	6,7	25,0	5,4	18,7	9,8	41,7	5,4	18,2	8	31,8	5,9	13,3	7,7	40,4
<i>Antalgiques</i>	57,6	75,0	60,5	75	50	75	48,4	72,7	67,9	77,3	57,6	72	57,7	78,9
<i>Compléments nutritionnels</i>	31,0	69,8	27,9	68,8	40	72,7	32,3	66,7	29,6	72,7	30,3	76	32	61,1
<i>Nutrition entérale</i>	3,4	40,9	2,3	28,1	6,7	75	0	22,7	7,4	59,1	0	0	7,8	94,7
<i>Perte de poids</i>	28,6	67,4	26,8	61,3	33,3	83,3	13,3	47,6	46,2	86,4	21,9	62,5	37,1	73,7
<i>Gain de poids</i>	26,3	15,0	28,6	20	20	0	33,3	30	18,5	0	28,1	20,8	24,1	6,3

## 2) Objectif principal : réalisation d'un traitement complet

43 patients (71,7%) ont reçu un traitement complet. Les 17 patients n'ayant pas pu avoir de traitement complet ont tous nécessité une diminution des doses de chimiothérapie (dont un a nécessité aussi une interruption de radiothérapie). Parmi les patients ayant reçu un traitement complet, 2 (15%) ont nécessité une interruption de la radiothérapie supérieure à 3 jours ouvrables mais ont reçu la dose totale prévue.

Le Tableau 6 compare les patients ayant reçu un traitement complet aux patients n'ayant pu recevoir un traitement complet. Les 2 groupes étaient statistiquement différents pour le stade tumoral 4 (48,8% dans le groupe traitement complet vs 82,4% dans le groupe traitement non complet,  $p = 0,022$ ), le traitement systémique concomitant (27,9% vs 100%,  $p < 0,01$ ) et la perte de poids  $\geq 5\%$  (39,5% vs 70,6%  $p = 0,03$ ). Les taux d'albumine  $\leq 40$  g/L à J0 ou de trans-thyrétine  $\leq 0,2$  mg/L à J0 n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes.

Les raisons de diminution des doses de chimiothérapie étaient : une neutropénie pour 3 patients ; une perte de poids, des difficultés à l'alimentation ou une altération de l'état général pour 5 patients ; une insuffisance rénale pour 2 patients, une infection pour 3 patients et une ischémie subaiguë de membre inférieur pour 1 patient.

A 1 mois, 44% des patients avec traitement complet avaient repris du poids (19 patients) contre seulement 29% dans le groupe traitement incomplet (5 patients), cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,39$ ).

En termes de qualité de vie pré-thérapeutique, les 2 groupes différaient seulement pour 4 items dont 3 en faveur du groupe traitement complet. De façon étonnante, plus de patients de ce groupe déclaraient prendre des antalgiques alors qu'il n'y avait pas de différence sur l'item douleur. En revanche, les 2 groupes étaient différents pour 17 items sur 33 en fin de traitement, tous étaient en faveur d'une meilleure qualité de vie pour le groupe traitement complet sauf pour l'item intitulé « bouche sèche ».

Tableau 6 : Comparaison des données entre les patients ayant reçu un traitement complet et les patients ayant reçu un traitement incomplet.

	Traitement complet		Traitement incomplet	
	n = 43	%	n = 17	%
Chirurgie première	36	<b>83,7</b>	12	<b>70,6</b>
Stade 4 tumoral	21	<b>48,8</b>	14	<b>82,4</b>
Radiosensibilisant	12	<b>27,9</b>	17	<b>100</b>
Poids médian J0 (kg)	67		66	
Poids médian fin de traitement (kg)	65		61	
Médiane perte de poids (kg)	2		4	
Perte de poids ≥ 5%	17	<b>39,5</b>	12	<b>70,6</b>
Perte de poids ≥ 10%	3	<b>7</b>	5	<b>29,4</b>
Hospitalisation non programmée	1	<b>2,3</b>	8	<b>47,5</b>
Toxicité clinique ≥ grade 3	15	<b>34,9</b>	8	<b>47,5</b>
Toxicité clinique ≥ grade 2	39	<b>90,7</b>	13	<b>76,5</b>
Nutrition entérale	14	<b>32,6</b>	12	<b>70,6</b>
Refus nutrition entérale	6	<b>14</b>	2	<b>11,8</b>
Passage OMS = 2	3	<b>7</b>	2	<b>11,8</b>
Données manquantes	6	<b>14</b>	2	<b>11,8</b>
Orosomucoïde < 1,2 J0 (mg/mL)	31	<b>72,1</b>	8	<b>47,5</b>
Orosomucoïde ≥ 1,2 J0	7	<b>16,3</b>	4	<b>23,5</b>
Données manquantes	5	<b>11,6</b>	5	<b>29,4</b>
CRP ≤ 5 J0 (mg/L)	24	<b>55,8</b>	10	<b>58,8</b>
CRP > 5 J0	19	<b>44,1</b>	7	<b>41,2</b>
Données manquantes	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>
Albumine > 40 J0 (g/L)	28	<b>65,1</b>	11	<b>64,7</b>
Albumine ≤ 40 J0	14	<b>32,6</b>	6	<b>35,3</b>
Données manquantes	1	<b>2,3</b>	0	<b>0</b>
Trans-thyrétine > 0,2 J0 (mg/L)	23	<b>53,5</b>	8	<b>47,5</b>
Trans-thyrétine ≤ 0,2 J0	18	<b>41,9</b>	9	<b>52,9</b>
Données manquantes	2	<b>4,7</b>	0	<b>0</b>
<b>BUZBY fin de traitement</b>				
Non dénutri	30	<b>69,8</b>	8	<b>47,5</b>
Dénutrition modérée	10	<b>23,3</b>	8	<b>47,5</b>
Dénutrition sévère	2	<b>4,7</b>	1	<b>5,9</b>
Données manquantes	1	<b>2,3</b>	0	<b>0</b>
<b>PINI fin de traitement</b>				
Faible risque	36	<b>83,7</b>	11	<b>64,7</b>
Risque modéré	1	<b>2,3</b>	1	<b>5,9</b>
Haut risque	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>
Risque vital	2	<b>4,7</b>	0	<b>0</b>
Données manquantes	4	<b>9,3</b>	5	<b>29,4</b>

### 3) Objectif secondaire : perte de poids $\geq$ 5% du poids à J0

Vingt-neuf patients (48%) ont présenté une perte de poids d'au moins 5% au cours du traitement dont 8 (27,6%) ont perdu plus de 10% de leur poids à J0. Le stade 4 tumoral n'était pas différent entre les 2 groupes (58% dans les 2 groupes), par contre il y avait plus de cancer de l'oropharynx dans le groupe perte de poids (51,7% vs 22,6%,  $p = 0,02$ ). Les patients avec une perte de poids  $< 5\%$  avaient plus souvent un traitement complet (83,9% vs 58,6%,  $p = 0,04$ ), recevaient plus fréquemment un traitement sans radiosensibilisant (35% vs 62%,  $p = 0,04$ ) et étaient moins souvent hospitalisés en urgence (3,2 vs 27,6%,  $p = 0,01$ ). Dix-neuf (65,5%) patients du groupe perte de poids  $\geq 5\%$  ont reçu une alimentation entérale, et 24% des patients l'ont refusée. Quatre-vingt dix pour cent (90%) de ces patients ont donc été correctement dépistés et se sont vus proposer une prise en charge adéquate.

Il n'y avait pas de différence significative sur les paramètres biologiques de début de traitement : 22,6% des patients du groupe perte de poids  $< 5\%$  avaient une albumine  $\leq 40\text{g/L}$  contre 44,8% dans le groupe perte de poids  $\geq 5\%$  ( $p = 0,06$ ) et 38,7% des patients avec perte de poids  $< 5\%$  avaient une trans-thyrétine  $\leq 0,2\text{mg/L}$  contre 51,7% dans le groupe perte de poids  $\geq 5\%$  ( $p = 0,3$ ).

Concernant la qualité de vie pré-thérapeutique, les patients avec une perte de poids  $\geq 5\%$  déclaraient avoir plus d'anorexie, de constipation, de problèmes dentaires, d'antalgiques et de perte de poids avant le début du traitement. En fin de traitement, les patients avec perte de poids  $\geq 5\%$  avaient des résultats de qualité de vie plus mauvais pour 12 items sur 33, il n'y avait pas de différence cliniquement significative pour les 21 autres items.

### 4) Objectif secondaire : nécessité d'une nutrition entérale

Trente quatre patients (56,7%) nécessitaient une nutrition entérale et 26 patients en ont bénéficié, 8 l'ayant refusée. Parmi ces patients 21 ont bénéficié d'une pose de SNG dans le cadre du protocole et 5 ont utilisé une gastrostomie qui avait été posée avant le traitement. A noter qu'un patient avait bénéficié d'une pose de gastrostomie prophylactique et ne l'a finalement pas utilisée. Pour 15 patients (57,7%) l'alimentation entérale a été débutée dans les 3 premières semaines de traitement. Seulement 5 patients ont repris du poids entre le début de la nutrition entérale et la fin du traitement (entre 0,5 et 3 kg), 3 patients ont stabilisé leur poids et 18 ont continué à perdre du poids. Onze patients (42,3%) ayant accepté cette alimentation ont présenté une perte de poids comprise entre 5 et 10%, 7 patients (26,9%)

ont présenté une perte de poids < 5%. Malgré la nutrition entérale, 8 patients (30,7%) ont présenté une perte de poids ≥ 10%. Tous les patients ayant refusé la nutrition entérale ont présenté une perte de poids comprise entre 5 et 10%

A J0, le groupe nutrition entérale et le groupe sans nutrition entérale n'étaient pas statistiquement différents pour le stade 4 tumoral (65,4% vs 52,9% respectivement,  $p = 0,3$ ). Le nombre de patients avec une albumine ≤ 40g/L et une trans-thyrétine ≤ 0,2 mg/L à J0 n'était pas statistiquement différents entre les 2 groupes (29,4% dans le groupe sans nutrition entérale vs 38,5% dans le groupe nutrition entérale pour l'albumine et 38,2% vs 53,8% pour la trans-thyrétine,  $p = 0,5$  et  $p = 0,23$  respectivement).

Les patients sans nutrition entérale avaient statistiquement plus de traitements complets (85,3% vs 53,8%,  $p = 0,01$ ) et moins de radiosensibilisants (29,4% vs 73,1%,  $p < 0,01$ ).

Sur le plan de la qualité de vie pré-thérapeutique, les patients ayant eu recours à l'alimentation entérale avaient plus d'anorexie, de problèmes dentaires et de perte de poids que les autres avant même que le traitement ne débute. En fin de traitement la grande majorité des items de qualité de vie étaient plus mauvais chez les patients ayant reçu une nutrition entérale (24 items sur 33). Ces résultats reflètent en partie les résultats liés à la perte de poids.

## 5) Toxicité clinique et biologique

Cinquante-deux patients (86,7%) ont présenté une toxicité clinique ≥ grade 2 CTCAE parmi lesquels 23 (38,3%) ont présenté une toxicité clinique ≥ grade 3 CTCAE.

Cinq patients (8,3%) ont présenté une toxicité hématologique ≥ grade 3 CTCAE, dont 2 ont aussi présenté une toxicité clinique ≥ grade 3. Au total, 26 patients (43,3%) ont donc présenté une toxicité (clinique et/ou biologique) ≥ grade 3.

Comme on pouvait s'y attendre, les patients du groupe toxicité < grade 3 ont reçu plus de traitements complets (82,4% vs 57,7%), moins de nutrition entérale (20,6% vs 73,1%,  $p < 0,001$ ), et ont perdu moins de poids (32,4% vs 69,2% ont eu une perte de poids ≥ 5%,  $p = 0,005$ ). Par contre, il n'y avait pas de différence sur le nombre d'hospitalisations en urgence (8,8% dans le groupe toxicité < grade 3 et 23,1% dans le groupe toxicité ≥ grade 3,  $p = 0,16$ ). Les patients ayant présenté une toxicité de grade ≥ 3 avaient plus souvent reçu un traitement comprenant des radiosensibilisants (65,3% vs 35,5%,  $p = 0,02$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de stade 4 tumoral (58% dans les 2 groupes).



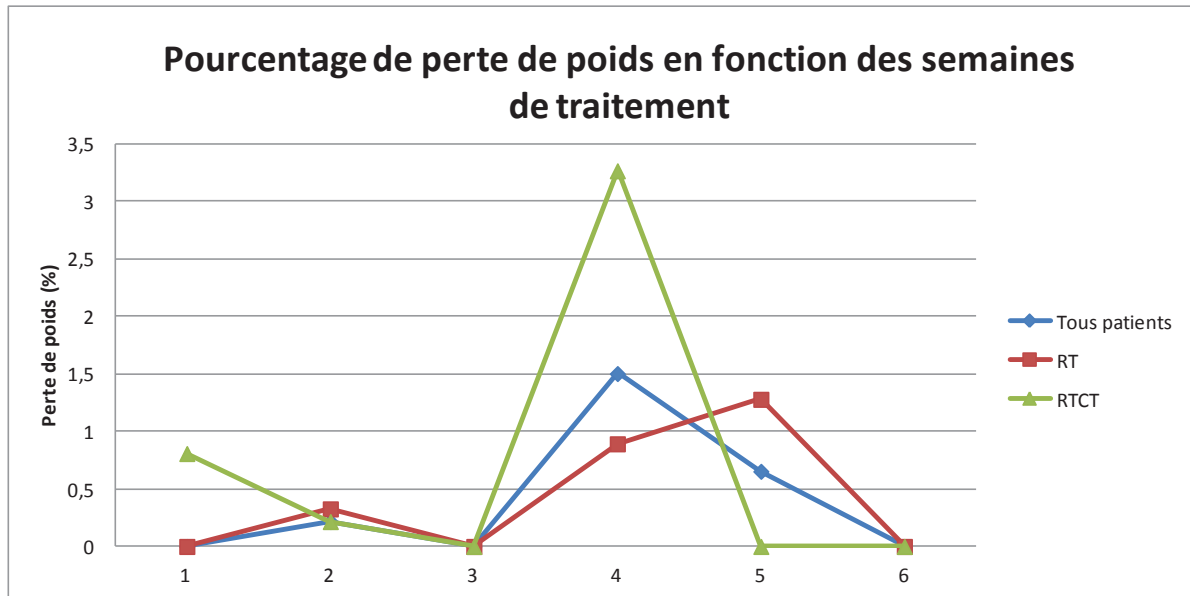
Les taux d'albumine ou de trans-thyrétine à J0 n'étaient pas différents entre les deux groupes.

## 6) Les traitements radiosensibilisants

Les traitements radiosensibilisants semblent favoriser les interruptions de traitement puisque seulement 41,4% des patients ont pu recevoir la totalité des doses de radiosensibilisant alors que 100% des patients traités par radiothérapie exclusive ont reçu un traitement complet. Parmi les 29 patients qui ont reçu un traitement radiosensibilisant, 26 ont reçu du cisplatine et 3 du cetuximab, ces 3 patients ont pu recevoir un traitement complet. La perte de poids  $\geq 5\%$  était plus importante dans le groupe radiosensibilisant (62,1% vs 35,5%,  $p = 0,04$ ). Par conséquent, 79,3% de ces patients ont présenté une indication à une nutrition entérale (mais 13,8% l'ont refusée) contre seulement 35,5% chez les patients n'ayant pas reçu de radiosensibilisant ( $p < 0,001$ ). Le traitement radiosensibilisant était lié à une toxicité  $\geq$  grade 3 de 48,3% vs 29%, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,13$ ).

La variation de poids des patients ayant reçu de la chimiothérapie (en excluant les patients ayant reçu de l'Erbitux®) par rapport à ceux ayant reçu de la radiothérapie seule ou de la radiothérapie associée à de l'Erbitux® est représentée dans la Figure 2. C'est durant la quatrième semaine de traitement que les patients perdent le plus de poids, que leur traitement comprenne de la chimiothérapie ou non. La médiane de pourcentage de perte de poids durant cette quatrième semaine est supérieure pour les patients ayant reçu du cisplatine par rapport à ceux ayant bénéficié de radiothérapie exclusive : 3,3% vs 0,9% ( $p = 0,002$ , Test de Mann-Whitney).

Figure 2 :



RT = Radiothérapie, RTCT = Radiochimiothérapie

#### 7) Variation des marqueurs nutritionnels cliniques et biologiques en cours de traitement :

En cours de traitement les taux d'albumine et de trans-thyrétine évoluent parallèlement à la perte de poids puisque le taux d'albumine diminue pour 39 patients (65%) et le taux de trans-thyrétine baisse pour 45 patients (75%). Inversement, les taux de protéines de l'inflammation telles que l'orosomucoïde et la CRP augmentent chez 22 patients (36,7%, mais les taux d'orosomucoïde en fin de traitement sont manquants pour 16 patients sur les 60) et chez 31 patients respectivement (51,7%). Ces variations retentissent de façon faible sur les index composites. Ainsi alors que le PINI était normal pour tous les patients à J0, en fin de traitement 2 patients présentaient un risque de complication modéré et 2 patients présentaient un risque considéré comme vital (patients ayant reçu un traitement complet, avec une perte de poids de 5 à 10% et vivants à la date des dernières nouvelles, avec un index de Buzby correspondant à une dénutrition modérée).

L'index de Buzby de fin de traitement a été calculé en utilisant le poids à J0 comme poids de référence. Trente-huit patients étaient considérés comme non dénutris (63%), 18 patients présentaient une dénutrition modérée (30%) et 3 patients une dénutrition sévère (5%).

## IV. Discussion

### 1) Interprétation de ces résultats préliminaires

Ce travail préliminaire s'intéresse au premier quart des patients (60) qu'il est prévu d'inclure dans l'étude (250) sur une période de près de trois ans. Actuellement près de la moitié des patients ont été inclus (114 patients en 16 mois).

Ces premiers résultats confirment la difficulté de réaliser un traitement complet en cas de radiochimiothérapie (41,4%) et de stade 4 (60%), cela malgré un support nutritionnel optimal. Ces résultats suggèrent donc que le traitement systémique concomitant serait fortement prédictif d'une interruption de traitement. Ce critère est également retrouvé pour la population ayant : perdu plus de 5% de leur poids initial, nécessité une nutrition entérale ou présenté une toxicité de grade  $\geq 3$ .

Par contre, les données biologiques nutritionnelles (taux d'albumine et de trans-thyrétine à J0) souvent utilisées pour définir le traitement et prédire sa tolérance n'étaient pas liées à des interruptions de traitement. Par conséquent les index composites semblent également décevants puisque qu'ils sont peu sensibles (tous les patients avaient un PINI normal à J0), il serait donc impossible de les utiliser comme facteurs prédictifs.

Finalement, seul le traitement radiosensibilisant paraîtrait intéressant pour prédire la réalisation d'un traitement complet, et éventuellement une perte de poids. Ces résultats restent bien sûr à confirmer lors de l'analyse de la totalité des patients.

Ce travail s'est aussi intéressé aux facteurs prédictifs de dénutrition et en particulier d'indication à la nutrition entérale. En identifiant ces patients avec une sensibilité très forte, il serait alors possible de réaliser des études randomisées afin d'évaluer l'intérêt de la gastrostomie prophylactique chez des patients dont on sait qu'ils auront besoin d'une nutrition entérale. Encore une fois, seul le traitement radiosensibilisant pourrait être utilisé puisque le stade tumoral ne semble pas prédictif de perte de poids  $\geq 5\%$  ni d'indication à la nutrition entérale.

Malgré tout il reste à définir ce que l'on peut considérer comme une « indication à la nutrition entérale ». En comparant nos résultats à la littérature il serait possible de répondre en partie à cette question.

## 2) Efficacité du protocole NUTRI-NECK par rapport à l'attitude d'autres équipes

Dans les études publiées, les critères de pose d'une nutrition entérale ne sont pas toujours précisés, ou ne sont pas standardisés et la décision finale est laissée à la libre appréciation de l'onco-radiothérapeute. Enfin dans certaines études, il est bien spécifié que cette prise en charge est standardisée mais, comme nous l'avons souligné dans l'introduction, elle varie beaucoup selon les équipes.

Dans l'étude de Lewis et al, les critères de pose d'une nutrition entérale n'étaient pas définis mais leur prise en charge permet de traiter 72% de leurs patients recevant de la radiochimiothérapie concomitante par un traitement complet (33). Ce taux était même proche de 100 (96%) pour les patients ayant bénéficié d'une gastrostomie prophylactique. Ces résultats sont meilleurs que dans notre cohorte puisque parmi nos patients traités par radiochimiothérapie concomitante seuls 41,4% avaient pu recevoir un traitement complet. Cependant, dans l'étude de Lewis et al, il n'est pas précisé si les patients avaient bénéficié d'une chirurgie première ou non alors que 69% de nos patients avaient été opérés préalablement, ce qui peut diminuer la tolérance du traitement adjuvant. Parmi nos 12 patients n'ayant pas bénéficié de chirurgie, 7 ont reçu un traitement complet (58,3%), ce qui reste inférieur aux chiffres de Lewis et al (mais difficilement interprétable du fait du faible effectif).

Nos résultats en perte de poids étaient globalement meilleurs que ceux des équipes ne décrivant pas de prise en charge standardisée. Ainsi Chen et al ont inclus rétrospectivement 130 patients traités par radiochimiothérapie concomitante (30). Seuls 38,5% avaient reçu une nutrition entérale contre 65,5% dans notre cohorte, et 74% avaient perdu plus de 10% de leur poids de début de traitement contre seulement 24,1% dans notre étude. Par contre cette étude contenait un bras gastrostomie prophylactique dans lequel seul 27% des patients avaient perdu plus de 10% de leur poids, ce qui se rapproche de nos résultats. Cette perte de poids importante dans la cohorte de Chen et al n'était pas liée à une toxicité plus fréquente car 60% des patients avaient présenté une toxicité de grade  $\geq 3$  contre 65,5% chez nos patients. Elle était donc peut-être en partie due à une introduction trop tardive de la nutrition entérale. Dans l'étude rétrospective de Rutter et al portant sur 111 patients recevant eux aussi de la radiochimiothérapie concomitante, 80% des patients avaient eu besoin de la pose d'une gastrostomie avant ou en cours de traitement, mais une fois encore les critères de pose n'étaient pas détaillés (26). La moyenne de perte de poids

était de 9,2% alors que dans notre population ayant reçu un radiosensibilisant elle était de 6,6%. Dans une étude rétrospective sur 253 patients non opérés recevant de la radiochimiothérapie concomitante, il était spécifié que les critères de pose de sonde nasogastrique n'étaient pas standardisés (27). Seulement 50% des patients avaient eu besoin d'une alimentation entérale mais la perte de poids de leurs patients était importante avec 10,4% en moyenne. Malgré cette perte de poids, 57% des patients avaient pu recevoir un traitement complet, ce qui est supérieur à notre population, peut-être du fait que ces patients n'avaient pas subi de chirurgie. L'étude la plus importante est celle de Rabinovitch et al ; elle a inclus 1073 patients de façon prospective, ces patients ne recevaient pas de chimiothérapie mais des schémas différents de radiothérapie (48). Quarante-trois pourcents avaient nécessité une nutrition entérale, comme dans notre étude. Il n'était pas précisé si les critères de pose étaient standardisés. La médiane de perte de poids était elle aussi proche de la notre avec 5% pour Rabinovitch et al contre 4,6% pour NUTRI-NECK. De la même manière les taux de toxicité clinique de grade  $\geq 3$  étaient très proches entre nos 2 études : 34% et 38,3%.

Dans l'essai prospectif de Silander et al portant sur 134 patients dont 70% avaient eu de la chimiothérapie concomitante, une nutrition entérale était indiquée dès que le patient perdait 1kg ; 90% des patients ont reçu un traitement complet. Du fait de ce protocole très réactif, 68,9% des patients avaient reçu une nutrition entérale soit 25% de plus que dans notre étude (43,3%) (32). Il est aussi intéressant de noter qu'un tiers de leurs patients n'a pas eu besoin de nutrition entérale malgré leur critère très strict. Capuano et al ont proposé une pose systématique de la sonde nasogastrique à la troisième semaine de traitement. Dans cette étude prospective de 40 patients traités par radiochimiothérapie concomitante avec radiothérapie bifractionnée ; 100% des patients ont présenté une toxicité de grade 3 ou 4 avec seulement 25% des patients n'ayant pas pu recevoir un traitement complet (5). De façon étonnante, les patients ayant accepté la pose de SNG n'avaient pas perdu de poids de manière significative (médiane de perte de poids = 0, range 0-7), à notre connaissance il s'agit de la seule étude dans laquelle un groupe de patients n'a pas perdu de poids en cours de traitement. Corry et al avaient des critères plus restreints puisque l'indication de pose de SNG était posée si le patient avait perdu plus de 5kg et/ou si les apports oraux étaient inférieurs à 50% des besoins. Ils ont inclus prospectivement 105 patients dont 81% recevaient de la radiochimiothérapie concomitante (20). La toxicité de grade  $\geq 2$  était de 90%, ce qui est similaire à notre étude (86,7%). Seize pourcents des patients avaient dû interrompre transitoirement la radiothérapie contre 5% dans notre cohorte, il n'était pas précisé si les doses de chimiothérapie avaient dues être diminuées pour certains patients.

Les patients inclus dans l'étude NUTRI-NECK présentaient donc de bons résultats en termes de perte de poids, mais un plus faible taux de traitement complet. Notre population comprenant 80% de patients opérés préalablement, il est possible que ce soit cette chirurgie qui dégrade la tolérance du traitement adjuvant.

Grâce à ces études nous pouvons constater que 30 à 60% des patients n'ont pas eu besoin de nutrition entérale, ce qui pourrait remettre en cause l'intérêt de la gastrostomie prophylactique en l'absence de score prédictif permettant d'identifier les patients à risque élevé de dénutrition.

### 3) Existe-t-il des facteurs prédictifs de dénutrition en cours de traitement dans la littérature ?

Nous avons vu que dans notre cohorte, la chimiothérapie semble être le paramètre le plus intéressant pour prédire une perte de poids et/ou une nutrition entérale. Bhayayni et al ont publié 2 études rétrospectives, l'une portant sur l'oropharynx (474 patients) et l'autre sur l'hypopharynx (43 patients), s'intéressant aux facteurs prédictifs de nutrition entérale (49,50). Dans l'étude sur l'oropharynx seule la chimiothérapie et l'absence de compliance aux exercices de déglutition ressortaient comme facteurs prédictifs en analyse multivariée. L'étude sur l'hypopharynx n'avait pas pu identifier de facteur prédictif. De la même façon, Clavel et al dans leur étude rétrospective sur 253 patients n'avaient retrouvé aucun facteur susceptible d'influencer l'indication d'une nutrition entérale (27). En revanche, Lescut et al ont retrouvé en analyse multifactorielle que les facteurs suivants : perte de poids de plus de 5% en 3 mois, tumeur de stade 3 ou 4, douleur nécessitant un antalgique de palier 2 ou 3 et une albuminémie avant le traitement inférieure à 40 g/L, étaient des facteurs de risque de nutrition artificielle (69% des patients du groupe nutrition artificielle avaient en fait reçu une nutrition parentérale) (35). La chimiothérapie n'avait pas été incluse dans le modèle car elle était trop corrélée au stade tumoral. L'indication de nutrition artificielle était posée si le patient présentait une perte de poids de 5% ou plus. Ce score a une bonne sensibilité de 90% et une spécificité de 80%. Le même score excluant l'albuminémie était encore plus significatif avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 85%. Il sera intéressant de voir si nous retrouvons ces mêmes facteurs sur la population totale attendue de NUTRI-NECK (250 patients), sachant que l'étude de Lescut et al était rétrospective.

Finalement, on s'aperçoit que peu d'études arrivent à mettre en évidence des facteurs prédictifs de dénutrition ou alors que ces résultats sont contradictoires. Si le stade tumoral ressort parfois comme facteur de risque (mais des biais de confusion sont possibles avec la chimiothérapie), la localisation tumorale ne semble pas prédictive. On pourrait dès lors se demander si la taille du volume irradié à doses thérapeutiques ne pourrait pas être un facteur de risque. En effet, il semblerait logique qu'un plus large volume irradié entraîne plus de complications et donc diminuerait les apports oraux et augmenterait les besoins énergétiques. Mallick et al se sont intéressés à cette question dans une étude rétrospective sur 103 patients (51). Ils ont montré qu'un PTV (Planning Target Volume, c'est-à-dire le volume défini par le radiothérapeute comme devant recevoir la dose thérapeutique)  $> 615 \text{ cm}^3$  était un facteur de risque de nutrition entérale (38,6% vs 6,5%,  $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, seul le volume du PTV  $> 615 \text{ cm}^3$  et un traitement par chimiothérapie apparaissaient comme des facteurs de risque. La principale faiblesse des résultats de Mallick et al est que même si la différence est statistiquement significative entre les patients ayant un PTV  $> 615 \text{ cm}^3$  et ceux ayant un PTV  $< 615 \text{ cm}^3$ , il n'y avait malgré tout que 39% des patients du groupe PTV  $> 615 \text{ cm}^3$  qui ont eu besoin d'une nutrition entérale, ce qui peut remettre en cause l'intérêt de ce seuil en pratique clinique.

Par ailleurs, une analyse dosimétrique des structures irradiées pourraient aussi permettre de prédire une toxicité aiguë et tardive, comme ont pu le montrer Wopken et al (52). Dans leur étude la dose à la parotide controlatérale, la dose aux muscles constricteurs du pharynx supérieur et inférieur et au muscle cricopharyngé étaient un facteur de risque de toxicité tardive (dépendance à la gastrostomie à 1 an). Il pourrait donc être pertinent de compléter la cohorte de NUTRI-NECK par une étude des volumes irradiés et éventuellement par une étude dosimétrique.

Les données de qualité de vie avant le début du traitement pourraient aussi nous donner des pistes à suivre dans la recherche de facteurs de risque de dénutrition. Comme nous l'avons vu précédemment les patients ayant perdu plus de 5% de leur poids et/ou ayant eu une nutrition entérale avaient de plus mauvais résultats de qualité de vie à J0 pour l'anorexie, les problèmes dentaires et la perte de poids sur la semaine passée. Van den Ber et al ont comparé la qualité de vie avant le traitement de patients ayant perdu 10% ou plus de leur poids et de patients ayant perdu moins de 10% de leur poids (8). Les 2 populations étaient différentes pour 18 items sur 33, comprenant nos 3 items. Les moyennes à ces 3 items étaient logiquement supérieures aux nôtres puisque ces patients avaient perdu plus de poids.

#### 4) Limites de notre étude

La principale limite de cette étude préliminaire est son effectif réduit responsable d'une faible puissance. Son caractère prospectif lui permet tout de même d'apporter de premières informations fiables sur nos objectifs. Malgré ce caractère prospectif nous avons été confrontés à quelques données manquantes, surtout pour les patients inclus au début de l'étude du fait de la courbe d'apprentissage du protocole par les différentes équipes. Ces données manquantes concernaient principalement la toxicité en cours de traitement et à 1 mois et les questionnaires de qualité de vie de fin de traitement. Il y avait très peu de données manquantes sur la biologie sauf pour l'orosomucoïde où il manquait des données pour 16 patients (26,7%).

Il a été montré que la perte de poids pré-thérapeutique était un facteur de risque de dénutrition et/ou de nutrition entérale en cours de traitement (35). Or nous n'avons pas relevé cette donnée de façon chiffrée. Cependant, il nous est possible d'interpréter les informations apportées par le questionnaire H&N35 à ce sujet dans lequel le patient répond à la question « au cours de la semaine passée, avez-vous perdu du poids ? » par « oui » ou « non », sans indiquer de perte de poids objective.

Enfin, nous avons choisi de privilégier les questionnaires de qualité de vie plutôt que les outils d'évaluation multi-dimensionnels comme le SGA, PG-SGA ou le MNA. Ces outils sont utilisés notamment dans l'arbre décisionnel du Royal Brisbane Hospital, et peuvent aider à identifier les patients à risque nutritionnel élevé (36,53). Cependant, ils nécessitent de répondre à une dizaine de questions, ce qui exposait à un risque de non-réponse assez important sachant que les patients devaient déjà répondre aux 65 questions de qualité de vie.



## V. Etude ancillaire à NUTRI-NECK : SARCO-Nutrineck

### 1) Rationnel

La sarcopénie correspond à la perte progressive de la masse, de la force et de la fonction musculaire. Elle est d'origine multi-factorielle : diminution progressive de la masse musculaire liée à l'âge, diminution des efforts musculaires, insuffisance des apports protéiques et hypercatabolisme liée au cancer. Il s'agit donc en partie d'une conséquence de la dénutrition.

Il a déjà été montré que la sarcopénie était un facteur pronostic indépendant de mortalité chez des patients atteints de mélanome de stade III (54), de cancers du poumon et digestifs métastatiques(55), de lymphomes B diffus à grandes cellules (56) ou de cancers urothéliaux de stades avancés (57). Elle constitue aussi un facteur de risque de toxicité des traitements comme il l'a été montré avec la capecitabine dans le cancer du sein (58), le sunitinib et le sorafenib dans le cancer du rein (59,60).

### 2) Patients et méthodes

Les patients inclus sont ceux de la cohorte NUTRI-NECK avec les mêmes critères d'inclusion et de non inclusion. La masse maigre est délinée sur une coupe de scanner passant par la vertèbre L3 grâce à un logiciel dédié développé au Centre Henri Becquerel. Cette délinéation est réalisée sur le scanner de mise en place de radiothérapie puis sur les scanners réalisés dans le cadre de la surveillance post-thérapeutique classique.

L'objectif principal est l'impact de la sarcopénie sur la réalisation d'un traitement complet. Les objectifs secondaires sont : la variation de la masse maigre après traitement, l'impact de la sarcopénie sur la toxicité aiguë et tardive, la survie globale et la survie sans progression, et la comparaison aux paramètres classiques anthropométriques et biologiques de dénutrition.

Les résultats seront disponibles en Juin 2017.

## VI. Conclusion

Le protocole NUTRI-NECK montre un taux d'inclusion satisfaisant et permet la constitution d'une base de données cliniques, biologiques et nutritionnelles complète et de bonne qualité. Celle-ci est facilement exploitable du fait de l'informatisation et de la standardisation de l'ensemble des données, ce qui permettra de porter plusieurs études ancillaires.

Les résultats préliminaires offrent des pistes à explorer plus profondément lorsque l'ensemble des patients seront inclus. Le principal facteur de risque d'échec du traitement complet semble être l'association de la radiothérapie à un traitement radiosensibilisant, les données biologiques paraissent pour l'instant décevantes.

La constitution d'un score prédictif de dénutrition a déjà été essayée par de nombreuses équipes avec des résultats divergents ou difficilement applicables. A la fin des inclusions, la cohorte NUTRI-NECK sera une des plus importantes cohortes prospectives s'intéressant à ce sujet et elle pourrait permettre d'établir un score plus fiable, notamment en prenant en compte la taille du PTV. Une fois ce score établi il restera à définir quelle prise en charge sera la meilleure en fonction du niveau de risque nutritionnel dans lequel le patient a été classé et en particulier si la gastrostomie prophylactique aurait une place pour les patients à haut risque alors que les patients à plus faible risque pourrait bénéficier d'une surveillance avec mise en place d'une nutrition entérale uniquement en cas de besoin.

## VII. Références

1. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Tumeurs solides / Estimations de l'incidence et de la mortalité / Surveillance épidémiologique des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
2. Denaro N, Russi EG, Adamo V, Merlano MC. State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: news from 2013. *Oncology*. 2014;86(4):212-29.
3. Liste anatomique des recommandations [Internet]. Disponible sur: [http://www.reseau-onco-normand.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=301&Itemid=164](http://www.reseau-onco-normand.org/index.php?option=com_content&view=article&id=301&Itemid=164)
4. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):253-62.
5. Capuano G, Grosso A, Gentile PC, Battista M, Bianciardi F, Di Palma A, et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck*. 2008;30(4):503-8.
6. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD007904.
7. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients*. janv 2015;7(1):265-76.
8. van den Berg MGA, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merckx MAW. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. sept 2008;44(9):830-7.
9. Ishizuka M, Fujimoto Y, Itoh Y, Kitagawa K, Sano M, Miyagawa Y, et al. Relationship between hematotoxicity and serum albumin level in the treatment of head and neck cancers with concurrent chemoradiotherapy using cisplatin. *Jpn J Clin Oncol*. août 2011;41(8):973-9.
10. Zahn KL, Wong G, Bedrick EJ, Poston DG, Schroeder TM, Bauman JE. Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head Neck*. mai 2012;34(5):655-62.
11. Datema FR, Ferrier MB, Baatenburg de Jong RJ. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol*. sept 2011;47(9):910-4.
12. French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP). Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP): Summary

of recommendations for adults undergoing non-surgical anticancer treatment. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. août 2014;46(8):667-74.

13. Whitehead C h., Giles L c., Andrews G r., Finucane P. Anthropometric and Laboratory Markers of Nutritional Status in a Large Sample of Older Australians: the ALSA study. *Australas J Ageing*. 1 mai 2000;19(2):85-90.
14. Guo CB, Zhang W, Ma DQ, Zhang KH, Huang JQ. Hand grip strength: an indicator of nutritional state and the mix of postoperative complications in patients with oral and maxillofacial cancers. *Br J Oral Maxillofac Surg*. août 1996;34(4):325-7.
15. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of patients receiving radiation therapy - AustEBN\_radioter\_08.pdf [Internet]. Disponible sur: [http://www.dio-nutrition.se/ladda/AustEBN\\_radioter\\_08.pdf](http://www.dio-nutrition.se/ladda/AustEBN_radioter_08.pdf)
16. Bach-Ngohou K, Bettembourg A, Carrer DL, Masson D, Denis M. Évaluation clinico-biologique de la dénutrition. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2004;62(4):395-403.
17. Y I, Ya C. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam* 1984;55(1):91-101.
18. Pablo AMR, Izaga MA, Alday LA. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr*. juill 2003;57(7):824-31.
19. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. août 2005;27(8):659-68.
20. Corry J, Poon W, McPhee N, Milner AD, Cruickshank D, Porceddu SV, et al. Prospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes versus nasogastric tubes for enteral feeding in patients with head and neck cancer undergoing (chemo)radiation. *Head Neck*. juill 2009;31(7):867-76.
21. Ehrsson YT, Langius-Eklöf A, Bark T, Laurell G. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) - a long-term follow-up study in head and neck cancer patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. déc 2004;29(6):740-6.
22. Williams GF, Teo MTW, Sen M, Dyker KE, Coyle C, Prestwich RJD. Enteral feeding outcomes after chemoradiotherapy for oropharynx cancer: a role for a prophylactic gastrostomy? *Oral Oncol*. mai 2012;48(5):434-40.
23. Oozeer NB, Corsar K, Glore RJ, Penney S, Patterson J, Paleri V. The impact of enteral feeding route on patient-reported long term swallowing outcome after chemoradiation for head and neck cancer. *Oral Oncol*. oct 2011;47(10):980-3.
24. Wang J, Liu M, Liu C, Ye Y, Huang G. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Radiat Res (Tokyo)*. mai 2014;55(3):559-67.

25. Gomes CA, Lustosa SAS, Matos D, Andriolo RB, Waisberg DR, Waisberg J. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD008096.
26. Rutter CE, Yovino S, Taylor R, Wolf J, Cullen KJ, Ord R, et al. Impact of early percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement on nutritional status and hospitalization in patients with head and neck cancer receiving definitive chemoradiation therapy. *Head Neck.* oct 2011;33(10):1441-7.
27. Clavel S, Fortin B, Després P, Donath D, Soulières D, Khaouam N, et al. Enteral feeding during chemoradiotherapy for advanced head-and-neck cancer: a single-institution experience using a reactive approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2011;79(3):763-9.
28. Madhoun MF, Blankenship MM, Blankenship DM, Krempl GA, Tierney WM. Prophylactic PEG placement in head and neck cancer: how many feeding tubes are unused (and unnecessary)? *World J Gastroenterol WJG.* 28 févr 2011;17(8):1004-8.
29. Salas S, Baumstarck-Barrau K, Alfonsi M, Digue L, Bagarry D, Feham N, et al. Impact of the prophylactic gastrostomy for unresectable squamous cell head and neck carcinomas treated with radio-chemotherapy on quality of life: Prospective randomized trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* déc 2009;93(3):503-9.
30. Chen AM, Li B-Q, Lau DH, Farwell DG, Luu Q, Stuart K, et al. Evaluating the role of prophylactic gastrostomy tube placement prior to definitive chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2010;78(4):1026-32.
31. Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* juin 2010;23(3):277-84.
32. Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Larsson S, Hammerlid E. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck.* janv 2012;34(1):1-9.
33. Lewis SL, Brody R, Touger-Decker R, Parrott JS, Epstein J. Feeding tube use in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* déc 2014;36(12):1789-95.
34. Olson R, Karam I, Wilson G, Bowman A, Lee C, Wong F. Population-based comparison of two feeding tube approaches for head and neck cancer patients receiving concurrent systemic-radiation therapy: is a prophylactic feeding tube approach harmful or helpful? *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* déc 2013;21(12):3433-9.
35. Lescut N, Personeni E, Desmarets M, Puyraveau M, Hamlaoui R, Servagi-Vernat S, et al. [Evaluation of a predictive score for malnutrition in patients treated by irradiation for head and neck cancer: a retrospective study in 127 patients]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* nov 2013;17(7):649-55.
36. Brown TE, Spurgin A-L, Ross L, Tripcony L, Keller J, Hughes BGM, et al. Validated swallowing and nutrition guidelines for patients with head and neck cancer: identification of high-risk patients for proactive gastrostomy. *Head Neck.* oct 2013;35(10):1385-91.

37. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr Edinb Scotl.* avr 2006;25(2):245-59.
38. Orphanidou C, Biggs K, Johnston ME, Wright JR, Bowman A, Hotte SJ, et al. Prophylactic feeding tubes for patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing combined chemotherapy and radiotherapy-systematic review and recommendations for clinical practice. *Curr Oncol Tor Ont.* août 2011;18(4):e191-201.
39. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* janv 2014;110(1):172-81.
40. Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C, Cachin F. [Target volume delineation for head and neck cancer intensity-modulated radiotherapy]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* oct 2011;15(6-7):466-72.
41. Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, et al. Proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (aires ganglionnaires exclues). *Cancer/Radiothérapie.* juin 2005;9(4):261-70.
42. Lapeyre M, Bailly C, Toledano I, Montalban A, Russier M. Cancer de l'hypopharynx et du larynx : proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux (aires ganglionnaires exclues). *Cancer/Radiothérapie.* nov 2010;14, Supplement 1:S43-51.
43. Servagi-Vernat S, Ali D, Espinoza S, Houle A, Laccourreye O, Giraud P. [Organs at risk in radiation therapy of head and neck tumors: practical aspects in their delineation and normal tissue tolerance]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* nov 2013;17(7):695-704.
44. Lamont EB, Vokes EE. Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Lancet Oncol.* mai 2001;2(5):261-9.
45. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 9 févr 2006;354(6):567-78.
46. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* déc 1996;5(6):555-67.
47. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1998;16(1):139-44.
48. Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, Raben D, Ang KK, Fu KK, et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck.* avr 2006;28(4):287-96.
49. Bhayani MK, Hutcheson KA, Barringer DA, Lisec A, Alvarez CP, Roberts DB, et al. Gastrostomy tube placement in patients with oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy or chemoradiotherapy: factors affecting placement and dependence. *Head Neck.* nov 2013;35(11):1634-40.

50. Bhayani MK, Hutcheson KA, Barringer DA, Roberts DB, Lewin JS, Lai SY. Gastrostomy tube placement in patients with hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy or chemoradiotherapy: factors affecting placement and dependence. *Head Neck*. nov 2013;35(11):1641-6.
51. Mallick I, Gupta SK, Ray R, Sinha T, Sinha S, Achari R, et al. Predictors of weight loss during conformal radiotherapy for head and neck cancers - how important are planning target volumes? *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. sept 2013;25(9):557-63.
52. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, van der Laan HP, Chouvalova O, Steenbakkers RJHM, et al. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. oct 2014;113(1):95-101.
53. Brown T, Ross L, Jones L, Hughes B, Banks M. Nutrition outcomes following implementation of validated swallowing and nutrition guidelines for patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. sept 2014;22(9):2381-91.
54. Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol*. déc 2011;18(13):3579-85.
55. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. juill 2008;9(7):629-35.
56. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquenot JM, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. avr 2014;55(4):817-23.
57. Fukushima H, Yokoyama M, Nakanishi Y, Tobisu K, Koga F. Sarcopenia as a prognostic biomarker of advanced urothelial carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115895.
58. Prado CMM, Lieffers JR, Bowthorpe L, Baracos VE, Mourtzakis M, McCargar LJ. Sarcopenia and physical function in overweight patients with advanced cancer. *Can J Diet Pract Res Publ Dietit*. 2013;74(2):69-74.
59. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer*. 19 mars 2013;108(5):1034-41.
60. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. août 2010;21(8):1594-8.

## VIII. Annexe : Article soumis à Cancer Radiothérapie