

Recommandations professionnelles

Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment prescrire des compléments nutritionnels oraux (CNO) hors pharmanutrition ?

SFNEP oncology nutrition guidelines: When and how to prescribe oral nutritional supplements (ONS) out of immunonutrition?

Corinne Bouteloup^{a,b,*}, Isabelle Besnard^c, le groupe de travail¹

^a Unité de Nutrition Humaine, Clermont université d'Auvergne, UMR 1019, CRNH-Auvergne, BP 10448, 63000 Clermont-Ferrand, France

^b Service de médecine digestive et hépatobiliaire, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

^c Gastro-entérologie et nutrition, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France

Disponible sur Internet le 21 novembre 2012

Groupe de travail :

- Patrick Bachmann, CRLCC Léon Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France.
- René Jean Bensadoun, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 - Poitiers cedex, France.
- Isabelle Bourdel-Marchasson, Centre Henri Choussat, hôpital Xavier Arnoz, 33604 Pessac cedex, France.
- Pascal Crenn, CHU, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France.
- François Goldwasser, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 750014 Paris, France.
- Olivier Guérin, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France.
- Xavier Hébuterne, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France.
- Paule Latino-Martel, INRA, CRJ, bâtiment 400, 78352 Jouy-en-Josas cedex, France.
- Jocelyne Meuric, Institut Curie, 26, rue D'Ulm, 75005 Paris, France.
- Françoise May-Levin, Ligue nationale contre le Cancer, 14, rue Corvisart, 75013 Paris, France
- Mauricette Michallet, Centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69495 Pierre-Benite cedex, France.

- Pierre Senesse, CRLCC Val d'Aurelle, 208, avenue des Apothicaires, parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 5, France.
- Marie Paule Vasson, CRLCC Jean Perrin, 58, rue Montalembert, BP 392, 63000 Clermont-Ferrand, France.

Groupe de relecture :

- les groupes coopérateurs sollicités étaient :
 - la Fédération française de cancérologie (FFCD),
 - le Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie (GERCOR),
 - le Groupe de radiothérapeutes et oncologues tête et cou (GORTEC),
 - l'Interclan des centres de lutte contre le cancer (CLCC),
 - la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP),
 - la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP),
 - la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Nous remercions tout particulièrement les personnes suivantes pour leur commentaire :

- Florence Boranian, diététicienne (Saint-Joseph, Paris) ;
- Didier Cupissol, oncologue (Centre Val d'Aurelle, Montpellier) ;
- Nicolas Flori, gastroentérologue (Centre Val d'Aurelle, Montpellier) ;
- Laurence Garin, gastroentérologue (PSPH, Rennes) ;
- Renaud Garrel, chirurgien (CHU de Montpellier) ;

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cbouteloup@chu-clermontferrand.fr (C. Bouteloup).

¹ Pour la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme, <http://www.sfnep.org/>.

- Chloé Janiszewski, diététicienne (Centre Val d'Aurelle, Montpellier) ;
- Guillemette Laval, soins palliatifs (CHU, Grenoble) ;
- Stéphane Lopez, médecin généraliste en radiothérapie (AP-HP, La Pitié-Salpêtrière) ;
- May Mabro, oncologue (CHU, hôpital Foch, Suresnes) ;
- André Petit, nutritionniste (CHU, Rouen) ;
- Yann Pointreau, chirurgien (CHU, Tours) ;
- Bruno Raynard, médecin gastro-entérologue et hépatologue (Villejuif, Paris) ;
- Florence Rollot-Trad, gériatre (Institut Curie, Paris) ;
- Valérie Royer-Garabige, diététicienne (Institut Curie, Paris).

1. Introduction

Les compléments nutritionnels oraux (CNO) sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS). Ce sont des produits industriels le plus souvent prêts à l'emploi. Ils existent sous forme :

- polymérique : hyper-énergétiques (1,3 à 2,4 kcal/mL), normo- ou hyperprotidiques (jusqu'à 30 % de l'apport énergétique total), avec ou sans lactose, avec ou sans fibres et pour la plupart sans gluten. Il existe des formulations plus spécifiquement adaptées aux patients ayant des troubles de la glycorégulation. Certains CNO sont enrichis en immunonutriments (acides gras oméga 3, arginine, glutamine, ARN. . .). Il existe une grande variété de produits sucrés, salés ou neutres et ils se présentent sous différentes textures : liquides (potages, jus de fruits, boissons lactées), semi-liquides (yaourts à boire), souples (crèmes, flans, compotes, gâteaux moelleux. . .), pâtes, plats déshydratés, avec, pour chaque catégorie, différents arômes et saveurs ;
- monomérique : poudre de protéines, poudre de maltodextrines ou encore apport exclusif de lipides de type triglycérides à chaînes moyennes (TCM). Ils peuvent être rajoutés directement dans des préparations culinaires pour augmenter spécifiquement l'apport de certains macronutriments dans des situations définies (alimentation hypoprotidique induite par exemple par un dégoût fréquent des viandes ou poissons. . .). Les TCM (huile Liprociol®) peuvent être utiles dans le cadre d'une malabsorption avec stéatorrhée importante liée à une résection du grêle ou à une insuffisance pancréatique exocrine ou encore en cas d'épanchement chyleux. Ces produits restent toutefois moins utilisés que les formes polymériques.

Comme le conseil diététique personnalisé, les CNO ne doivent pas être négligés dans la prise en charge nutritionnelle du patient atteint de cancer. Les indications sont déterminées par les possibilités d'alimentation orale, l'état nutritionnel du patient, les besoins protéino-énergétiques et le niveau des apports alimentaires spontanés. Les CNO ont pour but d'augmenter les apports énergétiques et/ou protéiques des malades lorsque les ingesta spontanés sont insuffisants pour couvrir les besoins journaliers et/ou en cas de dénutrition. Ils auront d'autant plus de chance d'être efficaces qu'ils seront utilisés précocement

pour éviter l'apparition d'une dénutrition ou l'aggravation d'une dénutrition légère ou modérée à condition que les apports spontanés ne soient pas trop diminués (déficit quotidien inférieur à 700–800 kcal et 40 g de protéines). Dans ce cas, ils peuvent parfois éviter le recours à la nutrition artificielle [1]. L'utilisation des CNO est cependant parfois limitée par leur acceptabilité par les patients.

En ville, le nouvel arrêté du 2 décembre 2009 [2] stipule que les CNO ne sont remboursés sur prescription médicale qu'à des patients présentant une dénutrition avérée.

Dans ce chapitre, seuls sont évalués les CNO standard, les CNO enrichis en immunonutriments étant traités dans le chapitre « Place de la pharmaconutrition en oncologie ».

2. Recherche systématique de la littérature et sélection bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée dans la base de données Medline sur la période janvier 1990–juin 2011. Les mots clés utilisés ont été : *oral nutritional supplements, oral dietary supplements, oral supplements, sip feed supplements, sip feeds, cancer, oncology, surgery, radiotherapy, chemotherapy*. Afin de parfaire l'exhaustivité, la recherche a été complétée à partir des *related articles* et avec la bibliographie des revues systématiques. Tous les types d'essais cliniques ont été retenus ainsi que les méta-analyses. Plus de 100 publications sont sorties avec les mots clés. Une première sélection sur le titre et le résumé a permis de sélectionner dans un premier temps 26 publications. Trois publications [3–5] n'ont pas été retenues en raison soit d'un nombre non précisé ou trop faible de patients ayant consommé des CNO (<20) par rapport à la population globale évaluée, soit d'une absence de précision sur la quantité et le type de CNO consommés. Trois autres publications [6–8] n'ont pas été retenues car elles avaient plus de 15 ans et ont évalué des CNO non commercialisés en France ou qui ont été largement modifiés dans leur formulation depuis ces études.

Les recommandations des sociétés savantes ont été retenues quand elles étaient disponibles (ESPEN, SFNEP-SFAR).

3. Argumentaire

3.1. Quand prescrire des CNO ?

3.1.1. Au cours de la radio- et/ou la chimiothérapie

3.1.1.1. *Recommandations existantes.* Les recommandations européennes issues de l'ESPEN préconisent l'utilisation d'une prise en charge diététique intensive et des CNO pour augmenter les apports oraux (grade A) et pour prévenir la perte de poids associée au traitement et l'interruption du traitement chez les patients traités par radiothérapie au niveau digestif ou des voies aérodigestives (grade A) [9].

3.1.1.2. *Résultats de la littérature.* Pour ce chapitre, huit publications ont été retenues. Il s'agit de deux essais cliniques rétrospectifs et cinq essais cliniques prospectifs randomisés, les

Tableau 1
Évaluation des compléments nutritionnels oraux chez des patients atteints de cancer traités par radiochimiothérapie.

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Nayel [14]	Prospective Randomisée	23 patients avec cancer VADS traités par radiothérapie avec ou sans chirurgie préalable 6 patients dénutris avec perte de poids > 5 % dans les 6 derniers mois ou poids pour la taille inférieur au 5 ^e percentile	CNO NCal NProt (Ensure® ; 200 mL ; 250 kcal ; 8 g protéines) (Groupe I) ; n = 11 QSP des apports énergétiques totaux cibles calculés selon la formule : (poids [kg] × 20) + 1100 kcal vs témoins (groupe C) ; n = 12 Pour les 3 patients dénutris du groupe I, début du CNO 10 à 15 jours avant ou dès le début de la radiothérapie ; pour les autres, début des CNO après une dose reçue de 32 à 50 Gy et/ou une atteinte muqueuse	Poids, PCT, CB Tolérance du traitement : questionnaire subjectif évaluant la sensation de sécheresse buccale et consommation de liquides les troubles du goût, les troubles de l'appétit, les préférences alimentaires Tolérance des CNO : diarrhée, flatulences Mucite : évaluation fonctionnelle (symptômes) et objective (lésions observées), chacune selon 4 grades Avant la radiothérapie (j0) puis toutes les semaines pendant 6 semaines (S1 à S6)	CNO : consommation de 1500 à 2000 kcal/j ; pas d'intolérance État nutritionnel : Groupe CNO ↑ poids, CB, PCT (100 %) vs Groupe C ↓ poids (58 %), ↓ PCT et CB (33 %) (p = 0,001) Mucite : Grade III 0 % Groupe CNO vs 33 % (fonctionnelle) et 25 % (objective) Groupe C ; ns Sensation de sécheresse buccale et consommation de liquides : ↑ graduelle jusqu'à S6, sans différence entre les 2 groupes Troubles du goût et perte d'appétit : 17 % à j0 avec ↑ graduelle jusqu'à 70 % à S5, sans différence entre les 2 groupes Dysphagie : ↓ à 20 Gy puis ↑ graduelle jusqu'à S6. 73 % Groupe I vs 92 % Groupe C, ns Interruption de traitement : 0/11 Groupe I vs 5/12 Groupe C	Pas de calcul du nombre de sujets nécessaire Pas de critère de jugement principal Analyse statistique non décrite	2
McCarthy [15]	Prospective Randomisée	40 patients ambulatoires avec divers cancers traités pour la première fois par radiothérapie Cancers VADS exclus 32 patients ont complété les 4 semaines d'étude ; 3/6 arrêts dans le groupe I pour perte d'appétit liés aux CNO	CNO NCal NProt (3 au choix ; par unité 220 à 250 kcal et 8 à 12 g protéines) entre les repas et au coucher ; Groupe I, n = 14 vs rien ; Groupe C, n = 18 Conseil diététique hebdomadaire et relevé alimentaire sur 3 jours toutes les semaines pendant 4 semaines, incluant le type et la quantité de CNO ingérée pour le groupe I	Apport protéique et calorique journalier - total - lié au CNO - lié à l'alimentation spontanée	Apport calorique et protéique total : - Groupe C : apport stable sur les 4 semaines - Groupe I : +500–600 kcal et + 20 g/j apportés par les CNO - Calories : Groupe I > Groupe C (p = 0,01) sans effet du temps - Protéines : Groupe I > Groupe C à S2 et S3 (p = 0,03) Apport calorique et protéique lié à l'alimentation Groupe I vs Groupe C : ↓ de l'apport calorique (–100 à –150 kcal/j) et de l'apport protéique (–5 à –10 g/j) liés à l'alimentation spontanée ; non significatif	Types de cancer non précisés Pas d'analyse en ITT	2

Tableau 1 (Suite)

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Isenring [10]	Prospective Contrôlée Randomisée	60 patients ambulatoires traités par radiothérapie pour cancer digestif (12 %) ou VADS (88 %) 35 % dénutris	Intervention nutritionnelle intensive (NI, $n = 29$) comportant un suivi diététique \pm CNO NCal NProt (1 kcal/mL ; 0,05 g protéines/mL ; 480 mL/j) dès le début de la radiothérapie, 1 \times par semaine pendant les 6 semaines de traitement puis toutes les 1 ou 2 semaines pendant 6 semaines Vs prise en charge usuelle (UC, $n = 31$) avec éducation par IDE, livret de conseils, échantillons de CNO	Poids MM (impédancemétrie) État nutritionnel PG-SGA EORTC QLQ-C30 à S0, S4, S8 et S12	Sur les 12 semaines Poids : NI maintien ($-0,4$ kg) vs UC perte ($-4,7$ kg) ($p < 0,001$) MM : NI $+0,5$ kg vs UC $-1,4$ kg (NS) PG-SGA : NI moins détérioré vs UC ($p = 0,02$) QLQ-C30 : moindre diminution et récupération plus rapide du score global ($p = 0,009$) et de la fonction physique ($p = 0,012$) dans le groupe NI	Le nombre de patients ayant eu des CNO, le type et la quantité de CNO ne sont pas précisés dans ce papier mais sont publiés dans [11] (même étude) Analyse en ITT Pas de critère de jugement unique Pas de calcul de nombre de sujets nécessaire	2
Ravasco [12]	Prospective Contrôlée Randomisée Stratification sur le stade du cancer	75 patients ambulatoires avec cancer VADS traités par radiothérapie préopératoire (précédée de chimiothérapie) 60 H and 15 F Âge moyen : 60 ± 11 ans Stade I/II : $n = 30$ Stade III/IV : $n = 45$	3 groupes G1 : $n = 25$; suivi diététique personnalisé G2 : $n = 25$; CNO NCal HProt 2/j (200 mL ; 200 kcal ; 20 g P) G3 : $n = 25$; contrôles avec suivi conventionnel De j0 à j49	Critère principal : - Apports énergétiques et protéiques (histoire alimentaire + rappel des 24 h) Critères secondaires : - État nutritionnel : PG-SGA, IMC - Toxicité du traitement (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée) - Qualité de vie : EORTC QLQ-C30 À j0, pendant la radiothérapie (j7, 14, 21, 28, 35, 42), à la fin de la radiothérapie j49 et à M3	Énergie : j49/j0, G1 : $+521$ kcal/j ($p = 0,002$) ; G2 : $+322$ kcal/j ; G3 : -400 kcal/j ($p < 0,01$) ; à j49, G1 > G2 > G3 ($p = 0,005$) ; à M3, G1 > G2 > G3 ($p = 0,001$) Protéines : j49/j0, G1 : $+26$ g/j ($p = 0,006$) ; G2 : $+35$ g/L ($p = 0,001$) ; G1 < G2 ($p = 0,06$) ; G3 : -15 g/j ($p < 0,01$) ; à j49, G2 > G1 > G3 ($p = 0,006$) ; à M3, G1 > G2 > G3 ($p = 0,001$) PG-SGA : maintien ou amélioration G1 > G2 = G3 à j49 ($p < 0,002$) et à M3 ($p < 0,001$) Toxicité : à j49, G1 = G2 = G3 ; à M3, réduction de l'incidence et la sévérité des toxicités grade 1 + 2 pour anorexie, nausée/vomissements, xérostomie et dysgueusie différente entre les groupes : patients améliorés 90 % G1 vs 67 % G2 vs 51 % G3 ($p < 0,0001$) ; G1 > G2 et G3 ($p < 0,007$). Pour le symptôme dysphagie/odynophagie : pas de différence entre les 3 groupes ($p < 0,09$) QDV : à j49, amélioration pour G1 ($p < 0,003$) et G2 ($p < 0,009$) et détérioration pour G3 ($p < 0,0001$) ; à M3 par rapport à j49, maintien ou amélioration pour G1 ($p < 0,05$), maintien ou déclin pour G2 ($p < 0,03$) et déclin pour G3 ($p < 0,004$)	1 critère de jugement principal Calcul du nombre de sujets nécessaire Analyse en ITT	1

Tableau 1 (Suite)

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Ravasco [13]	Prospective Contrôlée Randomisée Stratification sur le stade du cancer	111 patients ambulatoires avec cancer colorectal traités par radiothérapie préopératoire combinée à une chimiothérapie 66 H, 45 F Âge moyen : 58 ± 15 ans 45 stade I/II ; 66 stade III/IV	3 groupes G1 : n = 37 ; suivi diététique personnalisé G2 : n = 37 ; CNO NCal HProt 2/j (200 mL ; 200 kcal ; 20 g protéines) G3 : n = 37 ; contrôles avec suivi conventionnel De j0 à j42	Critère principal : - Apports énergétiques et protéiques totaux (histoire alimentaire + rappel des 24 h) Critères secondaires : - État nutritionnel : PG-SGA, IMC - Toxicité du traitement (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée) - QDV : EORTC QLQ-C30 À j0, pendant la radiothérapie (j7, 14, 21, 28, 35), à la fin de la radiothérapie j42 et à M3	Énergie : à j42 G1 > G2 > G3 (p = 0,002) ; à M3 G1 > G2 = G3 (p = 0,001) Protéines : à j42 G1 = G2 > G3 (p = 0,006) ; à M3 G1 > G2 = G3 (p = 0,001) État nutritionnel : détérioration G2 et G3 > G1 à j45 et M3 (p < 0,001) Toxicité : G3 > G2 > G1 à j45 et M3 (p < 0,05) QDV : pour G1, amélioration à j45 et maintien ou amélioration du score à M3 par rapport à j45 (p < 0,002). Pour G2, amélioration ou stabilité des scores à j45 (p < 0,03) et maintien à M3 par rapport à j45. Pour G3, altération de tous les scores fonctionnels à j45 (p < 0,003) et à M3 par rapport à j45	1 critère de jugement principal Calcul du nombre de sujets nécessaire Analyse en ITT	1
Isenring [11] Même étude que [10]	Prospective Contrôlée Randomisée	60 patients ambulatoires traités par radiothérapie pour cancer digestif (12 %) ou VADS (88 %) 35 % dénutris	Intervention nutritionnelle intensive (NI, n = 29) comportant un suivi diététique ± CNO NCal NProt (1 kcal/mL ; 0,05 g protéines/mL ; 480 mL/j) dès le début de la radiothérapie, 1 × par semaine pendant les 6 semaines de traitement puis toutes les 1 ou 2 semaines pendant 6 semaines Vs prise en charge usuelle (UC, n = 31) avec éducation par IDE, livret de conseils, échantillons de CNO	Apports oraux protéino-énergétiques	À j0 : AET = BEE et APT < APR dans les 2 groupes Sur les 12 semaines : consommation régulière de CNO : NI 16/29 vs UC 9/31 AET : NI > UC (p = 0,029) ; NI vs UC : 28–31 vs 25–29 kcal/kg/j ; p = 0,022 APT : NI > UC ; p < 0,001 NI vs UC : 1,1–1,3 vs 1,0–1,1 g protéines/kg/j ; p = 0,001 NE : NI 0/29 vs UC 2/31 ; ns	Analyse en ITT Pas de critère de jugement unique Pas de calcul du nombre de sujets nécessaire	2

Tableau 1 (Suite)

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Garabige [17]	Rétrospective	52 patients traités par radiothérapie ± chimiothérapie (11 %) pour cancer VADS	Suivi diététique hebdomadaire débutant la semaine précédant la 1 ^{re} séance de radiothérapie (j0) et se terminant à la fin de la radiothérapie (jf). Conseils diététiques (fractionnement, texture, hydratation) et prescription de CNO ; objectif : maintien de l'apport énergétique entre 35 et 45 kcal/kg/j Constitution rétrospective de 2 groupes selon l'observance au suivi diététique : Groupe 1 (G1) : bonne observance des consultations et des prescriptions diététiques ; n = 31 Groupe 2 (G2) : mauvaise observance des consultations (2 max pendant toute la durée du traitement), soit des recommandations diététiques (refus de manger mixé et/ou de consommer les compléments) ; n = 21	Perte de poids IMC Apport énergétique par CNO Incidence et intensité des mucites (échelle du RTOG) Nombre et durée des interruptions de traitement Mise en place d'une nutrition artificielle (NE, NP)	Perte de poids entre j0 et jf : G1 -1,9 kg vs G2 -6,1 kg ; p < 0,001 Dans les 2 groupes, perte de poids supérieure si association radio + chimiothérapie -8,3 kg vs -2,6 si radiothérapie seule ; p < 0,01 Corrélation perte de poids/groupe d'observance (p < 0,01) > corrélation perte de poids/chimiothérapie (p = 0,04) IMC entre J0 et Jf : G1 -0,62 vs G2 -2,15 ; p < 0,001 Apports énergétiques (AE) des CNO : G1 1200 kcal/j vs G2 850 kcal/j ; p < 0,05 G1 26/31 patients ont consommé des CNO ; AE des CNO ≥ 2000 kcal/j pour 5/26 et entre 1500 et 2000 kcal/j pour 6/26 ; au total, 42 % des patients de G1 ont pu maintenir leur statut nutritionnel grâce au CNO G2 8/21 patients ont consommé des CNO ; AE des CNO < 1400 kcal/j Mucite : fréquence, G1 (26/31) < G2 (20/21), p = 0,0009 ; gravité, G1 10 % de grade 3 vs G2 52 % ; p = 0,006 ; durée moyenne G1 4 semaines < G2 6 semaines, p = 0,005 Interruptions du traitement : G1 7 % vs G2 33 %, p = 0,03 ; durée moyenne d'interruption identique entre les 2 groupes (10,5 ± 3 jours) NE : 5/52 (4G1, 1G2) ; SNG posée avant le début de la radiothérapie NP : 4/52 (2G1, 2G2)	Caractéristiques des CNO non précisées Groupes comparables en termes de - Âge - Sex-ratio - Poids avant radiothérapie - IMC - Dose totale reçue (Gy) - Durée de radiothérapie - Stade tumoral Association radiothérapie + chimiothérapie plus fréquente dans le groupe 2 (p = 0,006)	4
Lee [16]	Rétrospective	79 patients consécutifs avec cancer VADS traités par radiothérapie (± chimiothérapie 60 %), sélectionnés avant et après la mise en place d'un programme de supplémentation systématique par CNO	CNO HCal NProt (Ensure Plus® ; 200 mL, 300 kcal, 12 g protéines) en systématique (Groupe CNO ; n = 39) vs témoins (Groupe C ; n = 40) Dans les 2 groupes, suivi diététique hebdomadaire avec mesure du poids, conseils diététiques personnalisés Dans le groupe CNO, prescription systématique de CNO adaptés aux besoins caloriques et protéiques estimés du patient et encouragement à la consommation de ces CNO	Perte de poids entre le début et la fin du traitement Recours à la GPE pour les patients traités par radiothérapie seule	Avec les CNO, réduction relative de la perte de poids - de 37 % chez les patients traités par radiochimiothérapie (p = 0,007) - de 40 % chez les patients traités par radiothérapie seule (p = 0,008) - de 39 % chez les patients avec GPE (p = 0,028) - de 39 % chez les patients sans GPE (p = 0,002) Pose de GPE chez les patients traités par radiothérapie seule : 6 % groupe CNO vs 31 % groupe C (p non donné)	GPE systématique posée en prophylactique pour les patients traités par radiochimiothérapie	4

AET : apport énergétique total ; APR : apport protéique recommandé ; APT : apport protéique total ; BEE : besoins énergétiques estimés ; CB : circonférence brachiale ; CMB : circonférence musculaire brachiale ; CNO : compléments nutritionnels oraux ; DER : dépense énergétique de repos ; GPE : gastrostomie percutanée endoscopique ; HCal : hypercalorique ; HProt : hyperprotidique ; ITT : intention de traiter ; MG : masse grasse ; MM : masse maigre ; NCal : normocalorique ; NE : nutrition entérale ; NP : nutrition parentérale ; NProt : normoprotidique ; PCT : pli cutané tricipital ; PF : performance status ; PG-SGA : Patient-Generated-Subjective Global Assessment ; PP : perte de poids ; QDV : qualité de vie ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; SNG : sonde nasogastrique ; VADS : voies aérodigestives supérieures.

deux publications d'Isenring et al. [10,11] étant les résultats complémentaires d'une même étude (Tableau 1).

3.1.1.2.1. CNO comme seule thérapeutique nutritionnelle. Cinq études ont été conçues pour évaluer l'effet spécifique des CNO. Deux études prospectives, contrôlées, randomisées de niveau 1, émanant de la même équipe ont inclus l'une 75 patients traités par radiothérapie pour cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) [12] et l'autre 111 patients traités par radiothérapie (et chimiothérapie préopératoire) pour cancer colorectal [13]. Dans les deux études, la prise quotidienne de deux CNO hyperprotéinés permettait d'augmenter les apports protéino-énergétiques, d'améliorer l'état nutritionnel et la qualité de vie des patients et de réduire la toxicité du traitement, de façon significative (niveau 1). Cependant, l'efficacité des CNO était inférieure à celle observée avec les conseils diététiques seuls. De plus, l'augmentation des apports protéino-énergétiques avec les CNO n'était constatée que pendant la phase de prise en charge, c'est-à-dire pendant la radiothérapie, et disparaissait à trois mois (niveau 1).

L'étude de Nayel et al. [14] de niveau 2 a inclus 23 patients avec cancer VADS traités par radiothérapie. Les 11 patients randomisés dans le groupe CNO ont consommé entre 1500 et 2000 kcal/j apportés par des CNO normocaloriques normoprotéinés. Après six semaines, 100 % des patients du groupe CNO avaient une amélioration de leur état nutritionnel avec augmentation du poids, du pli cutané tricipital et de la circonférence brachiale alors que 58 % des patients du groupe témoin avaient une perte de poids et 33 % une diminution du pli cutané tricipital et de la circonférence brachiale ($p=0,001$) (niveau 2). Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes pour les effets secondaires des traitements (niveau 2).

Dans une autre étude de niveau 2, l'effet d'une prise de CNO normocaloriques, normoprotéinés entre les repas et au coucher, pendant quatre semaines, a été étudiée chez 32 patients atteints de divers cancers et traités par radiothérapie [15]. Tous les patients ont bénéficié d'un suivi diététique hebdomadaire. Les CNO ont apporté en moyenne 500 à 600 kcal/j et 20 g/j de protéines et les apports protéino-énergétiques par l'alimentation spontanée n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (niveau 2). Aussi, les apports énergétiques et protéiques totaux étaient significativement supérieurs dans le groupe CNO (respectivement, $p=0,01$ et $p=0,03$) (niveau 2).

Lee et al. [16] ont montré, chez 79 patients atteints de cancers VADS traités par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie, que la prescription systématique de CNO hypercaloriques, normoprotéinés permettait une réduction de la perte de poids de l'ordre de 40 % chez les patients traités par radiothérapie seule ou par radiochimiothérapie ($p=0,008$) et chez les patients avec ou sans gastrostomie ($p=0,028$ et $p=0,002$, respectivement) (niveau 4). De plus, les patients traités par radiothérapie seule prenant des CNO ont eu moins souvent recours à la gastrostomie (Groupe CNO vs Groupe témoin : 6 % vs 31 %, p non donné).

3.1.1.2.2. CNO associés à des conseils diététiques. Isenring et al. [10,11] ont suivi pendant 12 semaines 60 patients, dont 35 % dénutris, traités par radiothérapie pour cancer digestif ou

VADS. Vingt-neuf patients ont été randomisés dans le groupe recevant une prise en charge nutritionnelle intensive comportant un suivi diététique personnalisé et si besoin, la prescription de CNO normocaloriques normoprotéinés (55 % des patients). Pendant le suivi, les patients ayant reçu des CNO ont eu des apports énergétiques et protéiques totaux significativement supérieurs aux patients du groupe témoin (28–31 vs 25–29 kcal/kg par jour, $p=0,022$ et 1,1–1,3 vs 1,0–1,1 g protéines/kg par jour, $p=0,001$). Les CNO ont permis un maintien de l'état nutritionnel par rapport aux 31 patients du groupe témoin, avec une moindre perte de poids (–0,4 kg vs –4,7 kg, $p<0,001$) et une moindre dégradation du PG-SGA ($p=0,02$), sans effet significatif sur la masse maigre (niveau 2). Il était également retrouvé une moindre altération de la qualité de vie dans le groupe CNO ($p=0,009$).

Garabige et al. [17] ont étudié 52 patients traités par radiothérapie (associée à une chimiothérapie pour 11 % des patients) pour cancer VADS (niveau 4). Tous les patients ont suivi un programme diététique incluant des conseils diététiques et la prescription de CNO (type non précisé) de la semaine précédant le traitement jusqu'à la fin de la radiothérapie, avec pour objectif de maintenir des apports énergétiques entre 35 et 45 kcal/kg par jour. À la fin du suivi, deux groupes ont été constitués de façon rétrospective en fonction de l'observance des patients au suivi diététique. Parmi les patients ayant eu une bonne observance, 26 sur 31 ont consommé des CNO, alors que dans le groupe ayant eu une mauvaise observance, seuls huit patients sur 21 en ont consommé. Les apports énergétiques liés aux CNO étaient significativement plus élevés dans le groupe ayant eu une bonne observance (1200 kcal/j vs 800 kcal/j, $p<0,05$) (niveau 4). Chez ces mêmes patients, il a été observé une perte de poids moyenne en fin de traitement significativement plus faible (–1,9 kg vs –6,1 kg, $p<0,001$), une diminution significative de la fréquence (26/31 vs 20/21, $p=0,0009$), de la durée (4 vs 6 semaines, $p=0,005$) et de la gravité de la mucite (10 % vs 52 % de mucite grade 3 ; $p=0,006$) ainsi qu'une diminution significative des arrêts de traitement (7 % vs 33 %, $p=0,03$) (niveau 4).

3.1.2. En périopératoire

3.1.2.1. Recommandations existantes. En 2006, l'ESPEN a émis des recommandations sur l'utilisation des CNO et de la nutrition entérale par sonde au cours de la chirurgie (non spécifique au cancer) [18]. Chez les patients avec un risque nutritionnel sévère, un support nutritionnel doit être utilisé sur les dix à 14 jours préopératoires de chirurgie majeure même si pour cela la chirurgie doit être retardée (Grade A). En préopératoire, il faut encourager les patients dont les apports oraux spontanés sont insuffisants à prendre des CNO (Grade C). En postopératoire de chirurgie digestive, l'alimentation orale (aliments traditionnels ou CNO) ou entérale doit être reprise précocement (Grade A) [18].

Dans les toutes récentes recommandations de la SFNEP-SFAR sur la nutrition périopératoire [19], selon la classification en grade nutritionnel (GN), le patient atteint de cancer appartient au minimum à un GN 2 (patient non dénutri avec au moins un facteur de risque ou une chirurgie à risque élevé de mor-

bidité). Pour la période préopératoire, la recommandation est que tout patient de GN 2 ou GN 3 (patient dénutri et chirurgie non à risque élevé de morbidité) doit probablement bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle préopératoire : conseils diététiques et compléments nutritionnels (GN 2) ou compléments nutritionnels, nutrition entérale ou parentérale (GN 3) [19].

Pour la période postopératoire, les recommandations sont les suivantes :

- chez les patients non dénutris (GN 1 ou GN 2), une assistance nutritionnelle postopératoire d'une durée inférieure à sept jours n'est pas recommandée (« il a été décidé que le terme d'assistance nutritionnelle s'appliquait à la prescription soit d'une nutrition entérale [administrée dans le tube digestif par une sonde], soit d'une nutrition parentérale [intraveineuse via un cathéter]. Compte tenu des habitudes françaises, les compléments nutritionnels oraux ne seront pas considérés comme une assistance nutritionnelle »);
- chez un patient non dénutri (GN 1 ou GN 2), il est recommandé d'instaurer une assistance nutritionnelle quand les apports alimentaires postopératoires sont inférieurs à 60 % de ses besoins quotidiens depuis sept jours ;
- chez les patients non dénutris (GN 1 ou GN 2), il faut probablement instaurer une assistance nutritionnelle précoce si les apports alimentaires prévisibles seront inférieurs à 60 % des besoins quotidiens au cours des sept jours postopératoires ;
- chez les patients dénutris (GN 3 et 4), il faut instaurer, dès les 24 premières heures postopératoires, un support nutritionnel, qu'ils aient reçu ou non un support nutritionnel préopératoire. Le support nutritionnel inclut l'enrichissement de l'alimentation, les compléments nutritionnels oraux et la nutrition artificielle (entérale et parentérale).

3.1.2.2. Résultats de la littérature. Peu d'études ont évalué les CNO standard (sans immunonutriments) chez le patient atteint de cancer et traité par chirurgie. Huit publications présentant sept essais cliniques prospectifs randomisés, les deux publications de Jensen et al. [20,21] concernant la même étude, ont été retenues (Tableau 2). Deux essais incluaient exclusivement des patients atteints de cancer [22,23]. Les autres études ont été cependant retenues car au moins un tiers des patients était opéré pour cancer.

3.1.2.2.1. CNO donnés en préopératoire. Les effets de la prise de CNO standard donné uniquement en préopératoire n'ont été évalués que dans une seule étude contrôlée randomisée [23] (niveau 1). Cent seize patients atteints de cancer colorectal ont été randomisés soit dans le groupe intervention (2×200 mL CNO hypercalorique, normoprotéique + conseils diététiques ; $n = 54$), soit dans le groupe témoin (conseils diététiques seuls ; $n = 62$). La prise des CNO permettait d'augmenter significativement les apports énergétiques en préopératoire ($p = 0,001$) alors que dans le groupe témoin, ces apports diminuaient significativement ($p = 0,001$) (niveau 1). Il n'y avait pas d'effet sur les apports protéiques. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur l'incidence des complications totales postopératoires, des

complications infectieuses, des infections au site opératoire, pulmonaires ou urinaires. Cependant, l'analyse du sous-groupe de patients qui avaient perdu du poids dans les trois à six mois avant l'inclusion retrouvait une diminution significative des infections au site opératoire chez ceux ayant pris les CNO (niveau 1) [23].

3.1.2.2.2. CNO donnés en postopératoire. Rana et al. [24] (niveau 2) ont inclus 40 patients avec dénutrition modérée ayant bénéficié d'une chirurgie digestive modérée à majeure, en majorité pour cancer. Les CNO hypercaloriques normoprotéinés pris à volonté pendant sept jours en postopératoire ont permis une augmentation significative des apports énergétiques et protéiques totaux ($p < 0,0001$) et ont eu un effet positif sur l'état nutritionnel et la morbidité. Avec les CNO, les patients maintenaient un poids stable, avaient une meilleure force musculaire ($p < 0,03$) et moins de complications infectieuses (3 vs 10 ; $p < 0,02$) par comparaison au groupe témoin (niveau 2). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les mesures anthropométriques, les paramètres nutritionnels biologiques, la durée d'hospitalisation ou la mortalité (niveau 2) [24].

L'étude de Keele et al. [22] de niveau 2 avait pour objectif d'évaluer la prise de CNO hypercaloriques normoprotéinés sur une période postopératoire de quatre mois chez 86 patients modérément dénutris, opérés en majorité de cancers digestifs. La première phase de l'étude se déroulait pendant l'hospitalisation et le même schéma d'étude que celui de Rana et al. [24] a été utilisé : les mêmes effets positifs de la prise de CNO à volonté pendant sept jours en postopératoire ont été retrouvés concernant les apports protéino-énergétiques totaux, le poids, la force musculaire et les complications postopératoires (niveau 2) [22]. La seconde phase de l'étude se déroulait en ambulatoire, à la sortie d'hospitalisation et les 86 patients ont été à nouveau randomisés en deux groupes avec prise ou non de CNO à volonté pendant quatre mois. Aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes pour les apports protéino-énergétiques, les paramètres anthropométriques et la force musculaire à un, deux et quatre mois (niveau 2) [22].

Dans une troisième étude, la prise de CNO en postopératoire a été évaluée chez 101 patients (dont 41 patients avec cancer) dénutris ayant eu une chirurgie digestive ou vasculaire [25] (niveau 2). Les patients étaient randomisés en deux groupes selon qu'ils recevaient ou non deux CNO hypercaloriques normoprotéinés pendant dix semaines. Comparativement aux patients témoins, à court terme (quatre semaines) comme à moyen terme (dix semaines), les patients ayant pris des CNO en postopératoire ont eu une perte de poids significativement plus faible (perte de poids moyenne maximale après j0 : $3,40 \pm 0,89$ kg vs $5,96 \pm 4,21$ kg ; $p < 0,001$) et une diminution moins importante du pli cutané tricipital, de la circonférence musculaire brachiale et de la force musculaire ($p < 0,001$) (niveau 2) [25]. Il a été noté une amélioration significative de leur état nutritionnel après la quatrième semaine ($p = 0,02$) alors que les patients du groupe témoin ont continué à perdre du poids de façon significative sur huit semaines ($p < 0,001$). La qualité de vie était également meilleure dans le groupe recevant des CNO (niveau 2). En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence pour

Tableau 2

Évaluation des compléments nutritionnels oraux chez des patients atteints de cancer traités par chirurgie.

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Rana [24]	Prospective Randomisée Contrôlée	54 patients avec chirurgie digestive modérée ou majeure 40 patients analysés Perte de poids moyenne avant chirurgie de plus de 7 %	En postopératoire, alimentation standard de l'hôpital + CNO HCal NProt (Fortisip® ; 200 mL, 300 kcal, 10 g protéines) (groupe CNO) ; $n=20$ vs alimentation standard (groupe témoin) ; $n=20$ Suivi de la reprise de l'alimentation orale à la sortie d'hospitalisation	Apports énergétiques et protéiques oraux : relevé alimentaire quotidien de j1 à j7 État nutritionnel à j0, j3 et jsortie : poids, CB, PCT, FMMS (dynamométrie), RBP albumine, préalbumine Incidence des complications majeures postopératoires	AET moyen de J1 à j7 (kcal/j) : groupe CNO 1833 ± 99 vs groupe témoin 1108 ± 56 ; $p < 0,0001$ APT moyen de j1 à j7 (g/j) : groupe CNO 66,0 ± 3,4 vs groupe témoin 52,9 ± 2,9 ; $p < 0,0001$ AEA moyen de j1 à j7 (kcal/j) : groupe CNO 1353 ± 92 vs groupe témoin 1108 ± 56 ; $p < 0,02$ APA moyen de j1 à j7 (g/j) : groupe CNO 50,1 ± 3,2 vs groupe témoin 52,9 ± 2,9 ; ns Poids : groupe témoin -4,5 ± 1,2 kg à j3 ($p < 0,0001$) et -4,7 ± 1,2 kg à j sortie ($p < 0,03$) ; groupe CNO pas de perte de poids significative à j3 et j sortie CB, PCT : ns FMMS (Kpa) : groupe CNO > groupe témoin à j3 (65,9 ± 5,4 vs 49,2 ± 4,7 ; $p < 0,03$) et à jsortie (68,8 ± 4,9 vs 53,2 ± 4,9 ; $p < 0,03$) Albumine, préalbumine : ns RBP (mg/l) : à j3, groupe CNO > groupe témoin (39,0 ± 2,9 vs 28,0 ± 2,7 ; $p < 0,01$) Durée d'hospitalisation : ns Décès = 0 Complications postopératoires majeures : groupe CNO < groupe témoin (3 vs 10 ; $p < 0,02$)	La pathologie initiale des patients n'est pas précisée mais au vu des interventions réalisées on peut penser qu'une majorité a été opérée pour cancer Pas de critère de jugement unique Pas de calcul du nombre de sujets nécessaire Pas d'analyse en ITT	2
Jensen [20]	Prospective Randomisée En insu pour l'investigateur Stratification sur - Type de chirurgie : élective (CE)/aiguë (CA) - Âge : < 75 ans (Je) / > 75 ans (Ag)	87 patients dont 50 avec cancer colorectal Inclusion avant la chirurgie pour la chirurgie élective et au moment de la sortie pour la chirurgie aiguë Randomisation au moment de la sortie Perte poids moyenne à la randomisation CE : -1,7 kg CA : -6,5 kg	En postopératoire Groupe intervention (GI) : incitation par la diététicienne à consommer lait, boisson lactée faite maison, 2 CNO de type jus de fruit HCal HProt ou NCal HProt selon les besoins des patients Groupe témoin (GC) : pas de prise en charge ou conseils 4 groupes : - CE Je : 17 GI/15 GC - CE Ag : 10 GI/10 GC - CA Je : 9 GI/12 GC - CA Ag : 4 GI/10 GC Intervention et suivi du jour de sortie de l'hôpital à j120 postopératoire pour la chirurgie élective et à j110 postopératoire pour la chirurgie aiguë	Apports énergétiques et protéiques oraux : relevé sur 3 jours Poids Composition corporelle : MM et MG mesurées par absorptiométrie biphotonique Albuminémie	Apports journaliers protéiques et énergétiques par kg MM : - Avant la sortie, ns entre les 4 groupes - Au cours du suivi, augmentation ns entre les 4 groupes Apports journaliers protéiques et énergétiques par kg poids total GI > GC : +22 % protéines et + 16 % énergie ; ns Augmentation liée aux CNO car apports liés à l'alimentation et aux produits lactés identiques entre GI et GC Composition corporelle À j50, GC < GI : différence de gain de poids total (2 kg ; $p = 0,005$), de MM (1,3 kg ; $p = 0,009$), de MG (0,6 kg ; ns) À j110, GC < GI différence de gain de poids total (2,7 kg ; $p = 0,014$), de MM (1,4 kg ; $p = 0,029$), de MG (1,3 ; $p = 0,056$) Albuminémie : ns entre GC et GI avant et après l'intervention	Erreur dans la randomisation avec déséquilibre d'un groupe Analyse statistique peu précise Pas d'analyse en ITT Pas de calcul du nombre de sujets nécessaire Pas de critère de jugement unique	4

Tableau 2 (Suite)

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Jensen [21]	Prospective Randomisée En insu pour l'investigateur Stratification sur le type de chirurgie : élective (CE)/aiguë (CA)	32 patients dont 22 avec cancer dans le groupe CE 21 patients dont 5 avec cancer dans le groupe CA Randomisation à la sortie	Groupe intervention (GI) : incitation par la diététicienne à consommer lait, boisson lactée faite maison, 2 CNO de type jus de fruit HCal HProt ou NCal HProt selon les besoins des patients. Consultations diététiques à l'hôpital ou à domicile si nécessaire Groupe témoin (GC) : pas de prise en charge ou conseils CE : 17 GI/15 GC CA : 9 GI/12 GC Intervention et suivi du jour de sortie de l'hôpital (j0) à j110 postopératoire	Apports énergétiques et protéiques oraux : relevé sur 3 jours Poids Composition corporelle : MM et MG mesurées par absorptiométrie biphotonique Fatigue par EVA (1 à 10) Qualité de vie : QL-index et EVA Explorations fonctionnelles : capacité vitale forcée (CVF) et volume expiratoire maximal seconde (VEMS) FMMS par dynamométrie Capacité de travail mesurée sur cycle ergométrique	Apports protéino-énergétiques Avant la sortie : GI vs GC, ns Pendant le suivi : - APT : GI > GC ; 1,5 vs 1,2 g/kg/j, $p < 0,03$ - AET : GI = GC ; 168 vs 144 kJ/kg/j, ns Poids et composition corporelle : Groupe CE : avant la sortie, perte de poids GC vs GI : ns À j110, gain de poids GI > GC (+3,2 kg, $p = 0,005$) et gain de MM (+2,5 kg, $p = 0,002$) Groupe CA : à j50, gain de poids GI > GC (+3,4 kg, $p = 0,006$) et gain de MM (+2,1 kg, $p = 0,015$) À j110, gain de poids et MM, GI = GC Explorations fonctionnelles Groupe CE : FMMS, à M1 différence de 29 % GI > GC, $p = 0,016$; à j50, j110, GI = GC CVF et VEMS, ↓ en postopératoire puis ↑ pendant le suivi sans différence entre les groupes Groupe CA : FMMS, CVF, VEMS, capacité de travail amélioration au cours du suivi sans différence entre les 2 groupes Fatigue, qualité de vie : GI = GC	Même étude que [20] avec seulement les patients jeunes (< 75 ans) Patients témoins du groupe CA significativement plus âgés que les patients témoins du groupe CE ($p = 0,02$) Pas de calcul du nombre de sujets nécessaire Pas de critère de jugement unique Pas d'analyse en ITT	4
Keele [22]	Prospective Randomisée 2 randomisations à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation	100 patients inclus randomisés avec chirurgie digestive modérée ou majeure dont 66 pour cancer 86 patients analysés Perte de poids moyenne avant inclusion de 4 % 14 % dénutrition sévère (NRI < 83,5)	Période 1 (P1) = du jour de reprise de l'alimentation orale en postopératoire jusqu'au jour de sortie d'hospitalisation : alimentation standard hospitalière + CNO HCal NProt ad libitum (Fortisip® ; 200 mL, 300 kcal, 10 g protéines) (Groupe Intervention GI1, $n = 43$) vs alimentation standard hospitalière (Groupe témoin GC1, $n = 43$) Période 2 (P2) = du jour de sortie d'hospitalisation jusqu'à 4 mois après la sortie : alimentation habituelle + CNO ad libitum (GI2) vs alimentation habituelle (GC2) Constitution de 4 groupes selon intervention ou non pendant P1 - Groupe 1 : GI1-GI2 - Groupe 2 : GI1-GC2 - Groupe 3 : GC1-GC2 - Groupe 4 : GC1-GI2	P1 : - Apports énergétiques et protéiques oraux : relevé alimentaire quotidien de j1 à j7 - État nutritionnel à j0, j3 et jsortie : poids, IMC, CB, PCT, CMB, FMMS (dynamométrie), albumine, NRI - État de fatigue à j0, j3 et jsortie : EVA - Incidence des complications majeures postopératoires P2 : évaluations à M1, M2 et M4 après la sortie - Apports énergétiques et protéiques oraux : relevé alimentaire de 4 jours - État nutritionnel : idem P1 - Bien-être : questionnaire de 31 questions, score de 0 à 31 ; plus le score est élevé plus le bien-être est altéré	P1 : - Apports énergétiques et protéiques journaliers moyens : AEA et APA : GI = GC AET et APT : GI > GC ; $p < 0,05$ - Poids, albumine, NRI : ↓ de j1 à j7 dans les 2 groupes Perte de poids GC > GI : à j3 ($3,0 \pm 0,59$ vs $1,5 \pm 0,78$; $p < 0,001$) et à la sortie ($4,2 \pm 0,78$ vs $2,2 \pm 0,98$, $p < 0,001$) - FMMS : GC ↓ vs GI → - Score de fatigue : GC ↑ à j3 ($p < 0,01$) et à j sortie ($p < 0,01$) vs GI ↑ (ns) - Complications postopératoires : GC 12 vs GI 4 ; $p < 0,05$ P2 : AET : à M1 GI > G2 = G3 ($p < 0,05$) ; à M2, G4 > G2 ($p < 0,05$) ; à M4, ns entre les 4 groupes APT : ns entre les 4 groupes à M1, M2 et M4 Poids, perte de poids, CB, PCT, CMB, albumine, FMMS, fatigue et bien-être : ns entre les groupes à M1, M2, M3	Pour la période 1, exclusion de 14 patients après randomisation (10 GC et 4 GI) Pour la période 2, exclusion de 4 patients non coopératifs Pas d'analyse en ITT	2

Tableau 2 (Suite)

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Beattie [25]	Prospective Randomisée Contrôlée, en ouvert	109 patients avec chirurgie digestive ou vasculaire 101 évalués dont 41 avec cancer Critères d'inclusion : dénutrition présente à l'admission ou à la reprise de l'alimentation orale au 8 ^e jour postopératoire (IMC \leq 20 et PCT ou CMB \leq 15 ^e percentile) et/ou perte de poids \geq 5 % entre l'admission et la reprise de l'alimentation orale au 8 ^e jour postopératoire	Reprise de l'alimentation orale = jour d'inclusion et de randomisation (j0) Groupe Traitement (GT) $n = 52$: alimentation habituelle à l'hôpital puis à domicile + CNO HCal Nprot 2/j (Ensure Plus [®] , 200 mL, 300 kcal, 10 g protéines) pendant 10 semaines Groupe témoin (GC) $n = 49$: alimentation habituelle à l'hôpital puis à domicile pendant 10 semaines	État nutritionnel évalué à l'admission, à l'inclusion, toutes les 2 semaines pendant 10 semaines : poids, IMC, PCT, CB, CMB, FMMS (dynamométrie) Incidence et risque relatif des complications postopératoires (infection pulmonaire et de paroi) Durée d'hospitalisation Mortalité QDV évaluée à l'inclusion et à la fin de l'étude : questionnaire UK SF-36 QOL	Perte de poids entre admission et j0 : ns entre GC et GT Perte de poids moyenne maximale après j0 : GC > GT, 9,8 % vs 5,6 % (5,96 \pm 4,21 kg vs 3,40 \pm 0,89 kg ; $p < 0,001$) GT : amélioration de l'état nutritionnel après la 4 ^e semaine postopératoire ; $p = 0,02$ GC : perte de poids progressive sur 8 semaines postopératoires ; $p < 0,001$ PCT, CMB, FMMS : diminution GC > GT ; $p < 0,001$ Évolution dans le temps parallèle à l'évolution du poids pour les 2 groupes Compliance pour les CNO : en majorité 1 à 2/j Complications postopératoires infections pulmonaire et de paroi : ns entre GC et GT recours aux antibiotiques : 15/49 GC vs 7/52 GT ($p < 0,05$) ; ns après ajustement sur l'âge et le sexe Durée d'hospitalisation : ns Décès : 0 dans chaque groupe QDV : amélioration du score physique et psychique GT > GC ($p < 0,001$)	5 patients du GC et 3 patients du GT non inclus dans l'analyse en raison d'un suivi incomplet des critères principal et secondaires de jugement Âge moyen GC < GT : 62,4 \pm 10,9 ans vs 54,4 \pm 19,4 ans ; $p < 0,05$ Nombre patients < 65 ans ou > 65 ans : GC = GT Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires Critère de jugement principal = perte de poids	2
MacFie [27]	Prospective Randomisée Contrôlée, en ouvert	112 patients avec chirurgie digestive majeure inclus 100 analysés dont 90 pour cancer colorectal En majorité peu ou pas dénutris (17 % avec perte de poids > 10 % sur 6 mois et 6 % avec IMC < 19)	2 périodes : P1 phase préopératoire en ambulatoire et P2 phase postopératoire en hospitalisation P1 : randomisation entre G11 (alimentation normale + CNO HCal NProt \geq 2/j : Fortisip [®] , 200 mL, 300 kcal, 12 g protéines ou Fortijuce [®] , 200 mL, 250 kcal, 8 g protéines) vs GC1 (alimentation normale seule) P2 : randomisation entre G12 (alimentation normale + CNO 2/j pendant 7 jours minimum) vs GC2 (alimentation normale seule) 4 groupes étudiés - G1 : G11-G12 ($n = 24$) - G2 : G11-GC2 ($n = 24$) - G3 : GC1-G12 ($n = 27$) - G4 : GC1-GC2 ($n = 25$)	Prise alimentaire volontaire (PAV) en postopératoire : évaluation chez 5 patients par groupe État nutritionnel évalué à l'inclusion (Ji), le jour avant l'opération (Jo), le jour de la sortie (Js) et environ 4 semaines après la sortie (Js + 30) : poids, variation de poids, IMC, CB, CMB, PCT, FMMS (dynamométrie) Incidence des complications postopératoires Mortalité Durée d'hospitalisation Évaluation de l'anxiété et la dépression à 4 semaines après la sortie QDV et activité physique à M6	Apports alimentaires Durée moyenne de prise des CNO : P1 15j (5–59) vs P2 8j (0–20) Apport énergétique quotidien moyen par les CNO : P1 507 \pm 140 kcal vs P2 252 \pm 195 kcal ; $p < 0,001$ Apport protéique quotidien moyen par les CNO : P1 16,9 g vs P2 8,4 g ; $p < 0,001$ Pas de diminution significative de la PAV dans les groupes avec CNO comparés aux groupes sans CNO. AET en P2 : ns entre les 4 groupes État nutritionnel Perte de poids significative entre Ji et Js + 30 dans les 4 groupes ; ns entre les groupes \downarrow albuminémie entre Jo et Js dans les 4 groupes ; ns entre les groupes CNO en préopératoire (G1 + G2) vs pas de CNO en préopératoire (G3 + G4) : ns pour la perte de poids ou l'albumine CNO en postopératoire (G1 + G3) vs pas de CNO en postopératoire (G2 + G4) : ns pour la perte de poids ou l'albumine Autres paramètres nutritionnels, complications postopératoires, durée d'hospitalisation, mortalité, anxiété et dépression, niveau d'activité physique : ns entre les groupes	Exclusion de 12 patients sans précision si cela a été fait avant ou après randomisation Pas de critère de jugement principal unique Calcul du nombre de sujets nécessaire (sur la perte de poids) Type d'analyse statistique non précisé	2

Tableau 2 (Suite)

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Smedley [26]	Prospective Randomisée Multicentrique Stratification sur l'état nutritionnel	179 patients avec chirurgie digestive basse modérée à majeure dont 112 avec cancer colique et 61 (34 %) à risque nutritionnel 152 patients analysés	2 périodes : Période 1 préopératoire en ambulatoire et Période 2 postopératoire à l'hôpital et en ambulatoire (du jour de reprise de l'alimentation orale jusqu'à la 4 ^e semaine après la sortie) Adjonction de CNO HCal NProt ad libitum (Fortisip®, 200 mL, 300 kcal, 10 g protéines) à l'alimentation standard (S supplémentation) vs alimentation standard (C témoin) Randomisation en 4 groupes : - G1 : S – S n = 32 - G2 : S – C n = 41 - G3 : C – S n = 35 - G4 : C – C n = 44	Poids, IMC, CB, PCT, CMB, FMMS (dynamométrie) à l'inclusion (Ji), à l'admission (Jad), à la reprise de l'alimentation orale (j0), à la sortie d'hospitalisation (Js), à 2 et 4 semaines après la sortie (S2, S4) Apports énergétiques et protéiques : relevé de 4 jours en ambulatoire avant admission, à S2 et S4 et relevé quotidien pendant hospitalisation de j1 à j7 ou à Js Complications postopératoires Durée d'hospitalisation QDV : SF-36 et EuroQOL à Ji, Jad, Js et à S4. Bien-être : questionnaire de 31 questions, score de 0 à 31 ; plus le score est élevé plus le bien-être est altéré Fatigue : EVA (0–10) Coûts : ressources utilisées de Jad à S4 + CNO avant admission	Poids : Période 1 : gain de poids uniquement pour G1 Période 2 : perte de poids G1 < G4 et G3 ($p < 0,05$) ; G1 vs G2 : ns Apports énergétiques : Période 1 : Durée moyenne de prise et AE moyen des CNO : G1 14,5 j et 536 kcal/j ; G2 15,1 j et 542 kcal/j AEA : ns entre les 4 groupes AET : G1 = G2 > G3 = G4 ; $p < 0,05$ Période 2 : Pendant hospitalisation : AE moyen des CNO : G1 300 kcal/j, G3 258 kcal/j AEA : ns entre les 4 groupes AET : G1 = G3 > G2 = G4 ; $p < 0,05$ À S2 : AE moyen des CNO : G1 274 kcal/j, G3 361 kcal/j. AEA : ns entre les 4 groupes AET : G1 = G3 ; G1 > G2 = G4 ; $p < 0,05$; G3 > G4 ; $p < 0,05$ À S4 : AE moyen des CNO : G1 340 kcal/j, G3 259 kcal/j. AEA : ns entre les 4 groupes AET : ns entre les 4 groupes Apports protéiques : ns entre les 4 groupes à tous les points IMC, PCT, CB, CMB, FMMS : ns Complications postopératoires - majeures : ns - mineures : G1 = G3 < G4 ; $p < 0,05$ QDV, fatigue et bien-être, coûts : ns Observance des CNO : 72 % des patients du groupe CNO ont pris 2 CNO/j et 16 % en ont pris 1/j AET : Groupe CNO ↑ entre Ji et j0 (kcal/j ; moyenne [DS]) : 1338,0 (431,0) vs 1722,6 (488,7) ; $p = 0,001$ Groupe témoin ↓ entre Ji et j0 (kcal/j ; moyenne [DS]) : 1421,0 (517,0) vs 745,0 (366,0) ; $p = 0,001$ APT : ns entre Ji et j0 dans les 2 groupes Complications totales et infectieuses : ns Sous-groupe de patients avec perte de poids : ↓ infections au site opératoire dans le groupe CNO ; 5 vs 10 ; $p = 0,034$	27 patients exclus après randomisation (10 G1 ; 7 G2 ; 4 G3 ; 6 G4) pour refus du patient, annulation de la chirurgie, NE ou NP débutées Groupes comparables à l'inclusion sauf pour l'IMC entre G1 et G4 (24,9 ± 4,5 vs 27,8 ± 5,6 ; $p < 0,05$) Un critère de jugement principal : variation du poids en postopératoire Pas d'analyse en ITT	2
Burden [23]	Prospective Randomisée Contrôlée Stratification sur la perte de poids dans les 3–6 mois précédents : 0–9 % vs ≥ 10 %	125 patients avec chirurgie électorale curative de cancer colorectal 114 patients analysés ; 9 patients exclus car non opérés 71 % des patients avaient perdu du poids dans les 3–6 mois précédents (en moyenne 5,8 % ; extrême : 1–31 %) ; 53 patients étaient classés SGA B ou C (Detsky)	Conseils diététiques + CNO HCal NProt 2/j (Fortisip®, 200 mL, 300 kcal, 10 g protéines ou Fortijuce®, 200 mL, 250 kcal, 8 g protéines) ; groupe CNO : n = 54 Vs Conseils diététiques seuls ; groupe témoin ; n = 62 En préopératoire jusqu'au jour de la chirurgie, soit 10 à 252 j ; moyenne (DS) : 37,6 [42,8] j Suivi pendant 3 mois	Complications totales postopératoires Complications infectieuses totales Infection au site opératoire Infection pulmonaire Infection urinaire Apports énergétiques et protéiques oraux : relevé alimentaire de 24 h à l'inclusion (Ji) et en préopératoire (j0) Observance des CNO	Observance des CNO : 72 % des patients du groupe CNO ont pris 2 CNO/j et 16 % en ont pris 1/j AET : Groupe CNO ↑ entre Ji et j0 (kcal/j ; moyenne [DS]) : 1338,0 (431,0) vs 1722,6 (488,7) ; $p = 0,001$ Groupe témoin ↓ entre Ji et j0 (kcal/j ; moyenne [DS]) : 1421,0 (517,0) vs 745,0 (366,0) ; $p = 0,001$ APT : ns entre Ji et j0 dans les 2 groupes Complications totales et infectieuses : ns Sous-groupe de patients avec perte de poids : ↓ infections au site opératoire dans le groupe CNO ; 5 vs 10 ; $p = 0,034$	Analyse en ITT Un critère de jugement principal Calcul du nombre de sujets nécessaire	1

AEA : apport énergétique par l'alimentation ; AET : apport énergétique total ; APA : apport protéique par l'alimentation ; APT : apport protéique total ; CB : circonférence brachiale ; CMB : circonférence musculaire brachiale ; CNO : complément oral nutritionnel ; EVA : échelle visuelle analogique ; FMMS : force musculaire au membre supérieur ; HCal : hypercalorique ; HProt : hyperprotéique ; IMC : index de masse corporelle ; ITT : intention de traiter ; MM : masse maigre ; MG : masse grasse ; NCal : normocalorique ; NProt : normoprotéique ; NRI : Nutritional Risk Index ou index de Buzby ; PCT : pli cutané tricipital ; NE : nutrition entérale ; NP : nutrition parentérale ; SGA : subjective global assessment.

les complications postopératoires, la durée d'hospitalisation et la mortalité [25].

Jensen et al. [20,21] ont inclus 87 patients dont 50 atteints de cancer colorectal, randomisés pour consommer ou non des CNO hyperprotéinés, hypercaloriques ou normocaloriques, pendant environ trois mois après leur sortie d'hospitalisation. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée mais il existe des biais importants d'où le faible niveau de preuve attribué aux résultats. Les apports protéino-énergétiques rapportés à la masse maigre et au poids total n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Malgré cela, il était constaté un gain de poids total et un gain de masse maigre significatif dans le groupe prenant des CNO, à j50 et j110 (niveau 4). Dans le sous-groupe de sujets jeunes, le gain de force musculaire était significativement supérieur chez ceux recevant des CNO à deux mois mais pas à un mois ni à quatre mois (niveau 4) [20,21].

3.1.2.2.3. CNO donnés en périopératoire. Deux études ont eu pour objectif d'évaluer la prescription périopératoire de CNO. L'étude de Smedley et al. [26] de niveau 2 a évalué 152 patients dont un tiers à risque nutritionnel. Les patients avaient une chirurgie digestive dont plus de la moitié pour cancer colique et étaient randomisés en quatre groupes selon qu'ils recevaient ou non des CNO hypercaloriques, normoprotidiques, pris ad libitum, en période préopératoire et/ou en période postopératoire. Les CNO permettaient d'augmenter significativement les apports énergétiques totaux en préopératoire et en postopératoire jusqu'à deux semaines après la sortie d'hospitalisation ($p < 0,05$) mais pas à quatre semaines. Quelle que soit la période, il n'y avait pas de différence entre les quatre groupes pour les apports protéiques. Malgré l'augmentation des apports énergétiques, les effets sur l'état nutritionnel restaient modestes : de façon étonnante, un seul des deux groupes ayant eu des CNO en préopératoire avait un gain de poids pendant cette période ; une moindre perte de poids au cours du suivi postopératoire était observée uniquement chez les patients ayant eu des CNO en périopératoire, de façon significative par rapport aux patients n'ayant pas eu de CNO ou seulement en postopératoire ($p < 0,05$) et de façon non significative par rapport aux patients ayant eu des CNO seulement en préopératoire (niveau 2). Il n'y avait pas de différence sur les autres paramètres nutritionnels. Les patients ayant reçu des CNO en postopératoire avaient significativement moins de complications mineures que les patients n'ayant eu de CNO à aucun moment ($p < 0,05$) mais il n'y avait pas de différence pour la survenue de complications majeures, ni pour la qualité de vie, la sensation de fatigue ou le bien-être général (niveau 2) [26].

Dans la seconde étude, 100 patients, en majorité non dénutris, devant avoir une chirurgie digestive majeure pour cancer colorectal dans 90 % des cas, ont été randomisés en préopératoire puis en postopératoire pour consommer ou non des CNO hypercaloriques normoprotidiques [27] (niveau 2). Il n'a pas été retrouvé de différence entre les groupes sur les apports énergétiques totaux en postopératoire, la perte de poids, la diminution de l'albuminémie, les complications postopératoires, la durée d'hospitalisation ou la mortalité (niveau 2) [27].

3.2. Comment prescrire les CNO ?

3.2.1. Résultats de la littérature

Très peu d'études sont disponibles dans la littérature pour définir les modalités de prescription et de suivi des CNO chez le patient atteint de cancer (Tableau 3).

Deux études prospectives, randomisées, contrôlées ont évalué les préférences gustatives de patients atteints de cancer traités soit par chimiothérapie [28], soit par radiothérapie pelvienne avec ou sans chimiothérapie [29]. Dans la première étude, les patients comme les sujets témoins préféraient, de manière significative, le CNO à base de lait frais comparativement à un CNO à base de lait UHT et à un CNO de type jus de fruit. La préférence des patients n'était pas modifiée par six semaines de chimiothérapie (niveau 2) [28]. Dans la deuxième étude, le CNO semi-élémentaire était le CNO significativement le moins apprécié par les patients et par les sujets témoins et il n'y avait pas de différence significative pour les trois CNO élémentaires et le CNO polymérique. Les préférences des patients n'étaient pas modifiées par cinq semaines de radiothérapie (niveau 2) [29]. On peut rajouter les résultats d'une troisième étude prospective, contrôlée, partiellement randomisée incluant 118 patients dont 20 patients d'oncologie, hospitalisés et dénutris et justifiant d'une prescription de CNO (niveau 2) [30]. Dans cette étude, les auteurs ont évalué les préférences gustatives et la tolérance selon le type (lactés, jus de fruit salé, jus de fruit sucré), la qualité (normo/hypercalorique, normo/hyperprotidique) et les saveurs de 20 CNO différents. Les CNO lactés étaient significativement mieux appréciés et laissaient moins d'arrière-goût que les CNO de type jus de fruit sucré ou salé ($p < 0,01$) (niveau 2). Toutes les saveurs des CNO lactés étaient appréciées de la même façon à l'exception du goût neutre, le moins apprécié. Les CNO jus de fruit sucré étaient notés plus acides que les autres (niveau 2). Au terme des quatre jours d'essai, la préférence des patients allait aux CNO lactés dans les saveurs vanille, café ou fraise. Le second choix était le CNO jus de fruit salé à la saveur tomate. Il n'y avait pas de différence de tolérance entre les différents CNO (niveau 2) [30].

Une dernière étude a évalué par questionnaire la satisfaction de 60 patients ambulatoires vis-à-vis d'une prise en charge nutritionnelle intensive personnalisée incluant des conseils diététiques et la prescription de CNO, si besoin, pendant six semaines de radiothérapie et six semaines de suivi [31]. Après 12 semaines, les patients du groupe « intervention nutritionnelle » avaient une satisfaction significativement meilleure que les patients témoins pour la qualité de la prestation diététique et les bénéfices perçus en termes de santé mais pas pour les questions concernant les CNO (niveau 2).

Aucune étude n'a évalué les modalités de suivi d'une prescription de CNO. L'observance de la prise des CNO semble être un des points faibles des CNO. Dans les deux études de Ravasco et al. [12,13], les CNO sont bien pris pendant la durée du traitement par radiothérapie pendant laquelle le suivi est régulier mais ils ne le sont plus à trois mois (niveau 1). De même, dans l'étude de Garabige et al. [17], 40 % des patients ne prennent

Tableau 3

Études évaluant l'observance aux compléments nutritionnels oraux et les préférences gustatives des patients.

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Isenring [31] Même étude que Isenring [10] et Isenring [11]	Prospective Contrôlée Randomisée	60 patients ambulatoires traités par radiothérapie pour cancer digestif (12 %) ou VADS (88 %) 35 % dénutris	Intervention nutritionnelle intensive (NI, $n = 29$) comportant un suivi diététique \pm CNO NCal NProt (1 kcal/mL ; 0,05g/mL ; 480 ml/j) dès le début de la radiothérapie, 1 \times par semaine pendant les 6 semaines de traitement puis toutes les 1 ou 2 semaines pendant 6 semaines Vs Prise en charge usuelle (UC, $n = 31$) avec éducation par IDE, livret de conseils, échantillons de CNO	Satisfaction des patients évaluée par le questionnaire des services de nutrition clinique australiens (Fergusson Aus J Nutr Diet 2001) qui comporte 15 items évaluant la prestation diététique et les CNO (présentation, goût, odeur) Mesure à S12	À S12, meilleure satisfaction des patients du groupe NI pour la qualité de la prestation diététique et les bénéfices perçus en termes de santé mais pas pour les CNO	Le nombre de patients ayant eu des CNO, le type et la quantité de CNO ne sont pas précisés dans ce papier mais sont publiés dans Isenring J Am Diet Assoc 2007 qui correspond à la même étude Analyse en ITT Pas de critère de jugement unique Pas de calcul de nombre de sujets nécessaire	2
Rahemtulla [28]	Prospective Randomisée En double insu	123 sujets inclus : 60 patients avec cancer digestif traités par chimiothérapie et 63 volontaires sains (famille, amis, personnel de l'unité de soin) 47 patients et 47 témoins ont été analysés Parmi les patients, 25 % avaient déjà consommé des CNO et 38 % rapportaient des troubles du goût	3 types de CNO : 1 CNO UHT à base de lait parfum fraise (Ensure Plus [®] , Abbot) 1 CNO à base de jus de fruit parfum fruits de la forêt (Fortijuice [®] , Nutricia) 1 CNO à base de lait frais parfum fraise (Calshake [®] , Fresenius Kabi) 4 tests avec absorption de 30 mL de CNO (les 3 CNO + 1 CNO en doublon) Randomisation de la séquence des 4 tests	Préférence gustative : EVA sur 10 cm Modification éventuelle de la préférence gustative après 6 semaines de chimiothérapie Fiabilité de l'EVA pour évaluer les préférences gustatives : répétition du test pour un même CNO tiré au sort Avant la chimiothérapie (j0) et à la fin des 6 semaines de chimiothérapie (J fin)	Préférence gustative des patients À j0, Calshake [®] > Ensure Plus [®] > Fortijuice [®] ; 5,9 cm vs 5,1 cm, $p = 0,025$; 5,1 cm vs 3,2 cm, $p < 0,001$; et 5,9 cm vs 3,2 cm, $p < 0,001$ Pas de différence avec les sujets témoins À Jfin, pas de modification significative des préférences pour les patients comme pour les témoins Fiabilité de l'EVA : pas de différence significative entre les 2 tests de répétition pour les patients comme pour les témoins, quels que soit le CNO et le temps d'évaluation	Les 2 groupes étaient significativement différents pour le sex-ratio et l'âge moyen, le groupe témoin étant plus jeune et incluant plus de femmes Calcul du nombre de sujets nécessaire Un critère de jugement principal Pas d'analyse en ITT Pas de critère « durs »	2

Tableau 3 (Suite)

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
McGough [29]	Prospective Randomisée En double insu	50 patients avec différents cancers (utérus, vagin, vulve, ovaire, vessie, prostate, rectum) traités par radiothérapie pelvienne adjuvante ou radicale 28 % avec chimiothérapie concomitante 50 volontaires sains témoins (famille, amis, personnel du service de soin) 38 patients et 46 témoins ont été analysés	5 CNO testés - 3 sous forme élémentaire : E028 extra [®] liquide, E028 extra [®] sachet, Emsogen [®] (SHS International) - 1 sous forme semi-élémentaire : Peptamen [®] (Nestlé) - 1 sous forme polymérique : Fortijuice [®] (Nutricia) avec des saveurs proches (4 au citron, 1 à l'orange) 6 tests avec absorption de 30 mL de CNO (les 5 CNO + 1 CNO répété en doublon) Randomisation de la séquence des 6 tests	Préférence gustative : échelle de Likert à 7 points ; plus le score est élevé plus le produit est apprécié Modification éventuelle de la préférence gustative après 5 semaines de radiothérapie Fiabilité de l'échelle pour évaluer les préférences gustatives : répétition du test pour un même CNO tiré au sort Avant la radiothérapie (j0) et à la fin des 5 semaines de radiothérapie (J fin)	Préférence gustative des patients À j0, score significativement plus bas pour le Peptamen [®] (score moyen 1,62) comparé aux 4 autres (scores moyens : 4,04 ; 3,92 ; 4,12 ; 4,10) ; $p=0,000$ ns avec le groupe témoin Dans la classification par ordre de préférence, le Peptamen [®] est classé « le moins aimé » significativement plus souvent que les 4 autres par les patients comme par les témoins ; $p < 0,0001$ À Jfin, pas de modification significative des préférences pour les patients comme pour les témoins Fiabilité de l'échelle de Likert : pas de différence significative entre les 2 tests de répétition pour les patients comme pour les témoins à j0 et Jfin	Les 2 groupes étaient significativement différents pour le sex-ratio et l'âge moyen, le groupe témoin étant plus jeune et incluant plus d'hommes Le Peptamen [®] utilisé comme CNO élémentaire n'est a priori pas formulé pour être pris par voie orale mais pour être infusé par voie entérale 1 critère de jugement principal Calcul du nombre de sujets nécessaire Pas d'analyse en ITT	2

Tableau 3 (Suite)

Référence	Type d'étude	Nombre de patients et localisation	Intervention	Critères d'évaluation	Résultats	Commentaires	Niveau de preuve
Darmon [30]	Prospective Contrôlée Randomisation partielle	118 patients hospitalisés, dénutris nécessitant une prescription de CNO Médecine générale, $n = 46$; oncologie, $n = 20$; néphrologie, $n = 18$; unité sida, $n = 18$; gériatrie, $n = 16$ 109 patients analysés	Comparaison de 20 CNO (4 CNO de 5 laboratoires différents) HCal ou NCal, HProt ou NProt, sucrés (différents arômes), salés (tomate) ou neutres Chaque patient testait 4 CNO différents sur 4 jours consécutifs, à raison de 1 à 3 par jour selon la prescription médicale 109 patients ont testé des CNO lactés, 39 des CNO type jus de fruit sucrés et 59 des CNO type jus de fruit salés	Évaluation de l'acceptation et de la tolérance pour chaque CNO avec 2×10 questions à coter sur une EVA À j5, choix du CNO préféré sur les 4 CNO testés	Les CNO lactés étaient significativement mieux appréciés que les CNO jus de fruit sucré ($p < 0,01$) ou salés ($p < 0,0001$) Les CNO lactés laissaient significativement moins d'arrière-goût que les CNO jus de fruit sucré ($p < 0,01$) ou salés ($p < 0,01$) Il n'y avait pas de différence de préférence entre les différents CNO lactés sauf pour le goût neutre qui était le moins apprécié Les CNO jus de fruit sucré étaient notés significativement plus acides que les CNO salés ($p < 0,01$) et les CNO lactés ($p < 0,0001$) Tolérance : ns entre les différents CNO Choix à j5 : Selon le type : les CNO lactés étaient plus souvent préférés aux CNO jus de fruit ; les jus de fruit salés étaient préférés aux jus de fruit sucrés Selon les apports HCal/NCal/ HProt/NProt : ns Selon les saveurs : pour les lactés, pas de différence entre vanille, café et fraise ; le chocolat était moins souvent choisi et le goût neutre jamais ; pour les jus de fruit, la tomate était préférée à l'orange ou l'ananas	Pas de calcul de nombre de sujets nécessaire Pas de critère de jugement unique Pas d'analyse en ITT	2

CB : circonférence brachiale ; CMB : circonférence musculaire brachiale ; EVA : échelle visuelle analogique ; HCal : hypercalorique ; HProt : hyperprotéique ; ITT : intention de traiter ; NCal : normocalorique ; NProt : normoprotéique ; PCT : pli cutané tricipital ; PF : performance status.

pas en totalité ou pas du tout les CNO prescrits (niveau 4). Or, selon les résultats de ces trois études (deux de niveau 1 et une de niveau 4), l'observance de la prescription de CNO semble une condition importante de l'efficacité sur l'augmentation des apports énergétiques et/ou protéiques et sur la prise de poids [12,13,17].

Pour ces modalités de prescription et de suivi, on peut se référer à l'arrêté ministériel du 2 décembre 2009, même s'il ne concerne pas spécifiquement les patients atteints de cancer. Ainsi, il est recommandé de faire une évaluation de l'observance à deux semaines. De plus, pour le renouvellement de la prescription, une réévaluation clinique tous les trois mois est nécessaire. Cette réévaluation doit comporter le poids, l'état nutritionnel, l'évolution de la pathologie, les ingesta spontanés, la tolérance et l'observance des CNO [2].

D'un point de vue purement pratique, en milieu hospitalier, les CNO sont prescrits par le médecin ou le diététicien. À domicile, la prescription doit répondre à l'arrêté du 2 décembre 2009 [2]. Les CNO ne peuvent être prescrits que par un médecin, hospitalier ou libéral. La première prescription doit être faite pour une durée d'un mois maximum. Les renouvellements sont effectués pour trois mois maximum après une réévaluation [2]. Les CNO sont disponibles en pharmacie ou chez les prestataires de services. Ils sont remboursés selon les tarifs définis par l'arrêté [2].

4. Conclusion de la littérature

4.1. Quand prescrire des CNO ?

Chez les patients atteints de cancer et traités par radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie, la prescription de CNO standard pendant le traitement a été étudiée quasi exclusivement chez des patients ayant un cancer des VADS ou un cancer digestif. Dans les deux études de niveau 1 [12,13], les CNO étaient des CNO hyperprotéiques normocaloriques alors que dans les autres il s'agissait de CNO normoprotéiques normocaloriques (sauf dans deux études de niveau 4 : CNO hypercalorique ou sans précision).

Quel que soit le type de CNO, toutes les études montrent, quand elles l'ont évalué : que les CNO permettent d'augmenter les apports protéino-énergétiques totaux des patients ; que les CNO permettent de maintenir ou d'améliorer l'état nutritionnel des patients, avec au minimum un effet sur le poids et parfois sur d'autres critères anthropométriques. Avec les CNO hyperprotéiques, il est également retrouvé une diminution significative de la toxicité liée au traitement. Toutefois, l'efficacité des CNO seuls est inférieure à celle observée avec les conseils diététiques seuls, en termes de toxicité aux traitements et de qualité de vie (niveau 1) [12,13]. L'association des CNO aux conseils diététiques pourrait être plus efficace que les conseils diététiques seuls (niveau 2 et niveau 4) [15,16].

Concernant les patients opérés de cancer, la prescription de CNO standard en périopératoire n'a été étudiée que dans le cadre de cancers digestifs et avec des CNO normoprotéiques et hypercaloriques, à l'exception d'une étude de niveau 4 qui

a utilisé des CNO hyperprotéiques. La prescription de CNO normoprotéiques et hypercaloriques sur la période postopératoire immédiate chez des patients modérément dénutris permet d'augmenter les apports protéino-énergétiques totaux, de diminuer la perte de poids, d'améliorer la force musculaire (niveau 2) [22,24,25] et de diminuer les complications postopératoires (niveau 2) [22,24]. Les effets d'une consommation postopératoire sur du moyen terme semblent moins évidents. Dans l'étude de Keele et al. [22] de niveau de preuve 2 qui n'inclut que des patients atteints de cancer, la poursuite des CNO jusqu'à quatre mois postopératoire n'entraîne aucun bénéfice mais il existe vraisemblablement un problème d'observance à la prise des CNO, les apports protéino-énergétiques n'étant pas différents entre les groupes de traitement. Dans les deux autres études (niveau 2 et niveau 4), la prise de CNO pendant dix à 12 semaines permet une récupération plus rapide du poids, de la masse maigre et de la force musculaire [20,21,25]. La prescription de CNO normoprotéiques et hypercaloriques, associée à des conseils diététiques en préopératoire uniquement, permet d'augmenter les apports énergétiques mais pas les apports protéiques et n'a pas d'effet sur la morbidité (niveau 1) [23]. La prescription de CNO normoprotéiques et hypercaloriques en préopératoire associée à la prescription postopératoire n'améliore pas les résultats obtenus avec une complémentation postopératoire isolée (niveau 2) [26,27].

4.2. Comment prescrire les CNO ?

Les patients atteints de cancer préfèrent les CNO de type lacté aux CNO de type jus de fruit. Cette préférence n'est pas modifiée par la radiothérapie ou la chimiothérapie (niveau 2) [28,29].

L'observance au traitement est un des points faibles dans la prescription des CNO et conditionne probablement l'efficacité de ce traitement (deux de niveau 1 et une de niveau 4) [12,13,17].

Recommandations

La prescription systématique de CNO n'est pas recommandée (avis d'experts). En cas de prescription de CNO, il est recommandé d'associer à cette prescription un conseil diététique personnalisé (grade B).

En chirurgie, les recommandations émises par la Société française d'anesthésie-réanimation et la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (cf. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ») proposent une stratification sur le risque nutritionnel (Fig. 1).

Il est recommandé un conseil diététique personnalisé intégrant, si nécessaire, la prescription de CNO pour tout patient GN2 ou GN3 (avis d'expert).

En radiothérapie ou en radiochimiothérapie à visée curative, le conseil diététique personnalisé permet une amélioration du statut nutritionnel, de la qualité de vie et réduit les toxicités secondaires au traitement dans les tumeurs des voies aérodigestives, de l'œsophage et du rectum.

Dans ces situations, le conseil diététique personnalisé intégrant, si nécessaire, la prescription de CNO est recommandée dans les tumeurs des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage et du rectum (grade B).

En chimiothérapie, les données actuelles ne permettent pas de recommander de façon systématique un conseil diététique personnalisé (grade C). En raison des troubles du goût et de l'anorexie fréquente, il est recommandé un conseil diététique personnalisé intégrant, si nécessaire, la prescription de CNO en cas de dénutrition et/ou de diminution des ingesta (EVA < 7) et/ou à la demande du patient ou de la famille (avis d'experts). En raison du peu de données dans la littérature, il est recommandé de développer des protocoles de recherche clinique dans ce domaine (avis d'experts).

Stratification du risque nutritionnel.

Grade nutritionnel 1 (GN 1)	Patient non dénutri ET chirurgie non à risque élevé de morbidité ET pas de facteur de risque de dénutrition
Grade nutritionnel 2 (GN 2)	Patient non dénutri ET présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition OU chirurgie avec un risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 3 (GN 3)	Patient dénutri ET chirurgie non à risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 4 (GN 4)	Patient dénutri ET chirurgie avec un risque élevé de morbidité

Fig. 1. Stratification préopératoire du risque nutritionnel. Remarque : le cancer est un facteur de risque de dénutrition. En cancérologie, les patients sont de grade nutritionnel 2, 3 ou 4.

Références

- [1] Bouteloup C, Barnoud D, Hasselmann M, Languépin J, Hennequin V, Petit A, et al. Arbre décisionnel pour le soin nutritionnel. *Nutr Clin Metab* 2009;23(2):88–91.
- [2] Arrêté ministériel du 2 décembre 2009. Journal officiel du 8 décembre 2009.
- [3] Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensens EL, Hansen OP. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 1993;11:2043–9.
- [4] Persson CR, Johansson BBK, Sjöden PO, Glimelius BLG. A randomized study of nutritional support in patients with colorectal and gastric cancer. *Nutr Cancer* 2002;42:48–58.
- [5] van den Berg MGA, Rasmussen-Conrad EL, Wei KH, Lintz-Luidens H, Kaanders JHAM, Merckx MAW. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Br J Nutr* 2010;104:872–7.
- [6] Bolton J, Shannon L, Smith V, Abbott R, Bell SJ, Stubbs L, et al. Comparison of short-term and long-term palatability of six commercially available oral supplements. *J Hum Nutr Diet* 1990;3:317–21.
- [7] Bolton J, Abbott R, Kiely M, Alleyne M, Bell S, Stubbs L, et al. Comparison of three oral sip-feed supplements in patients with cancer. *J Hum Nutr Diet* 1992;5:79–84.
- [8] Ovesen L, Allingstrup L. Different quantities of two commercial liquid diet consumed by weight-losing cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:275–8.
- [9] Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25:245–59.
- [10] Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004;91:447–52.
- [11] Isenring EA, Bauer JD, Capra S. Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice. *J Am Diet Assoc* 2007;107:404–12.
- [12] 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* 2005;27:659–68.
- [13] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patient undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1431–8.
- [14] Nayel H, El-Ghoneimy E, El-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition* 1992;8:13–8.
- [15] McCarthy D, Weihofen D. The effect of nutritional supplements on food intake in patients undergoing radiotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:897–900.
- [16] Lee H, Havrila C, Bravo V, Shantz K, Dias K, Larner J, et al. Effect of oral nutritional supplementation on weight loss and percutaneous endoscopic gastrostomy tube rates in patients treated with radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Support Care Cancer* 2008;16:285–9.
- [17] Garabige V, Giraud P, De Rycke Y, Girod A, Jouffroy T, Jaulerry C, et al. Impact of nutrition management in patients with head and neck cancers treated with irradiation: is the nutritional intervention useful. *Cancer Radiother* 2007;11:111–6.
- [18] Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224–44.
- [19] Chambrier C, Sztark F. Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) et la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR). Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». *Nutr Clin Metab* 2010;24:145–56.
- [20] Jensen MB, Hessov IB. Dietary supplementation at home improves the regain of lean body mass after surgery. *Nutrition* 1997;13:422–30.
- [21] Jensen MB, Hessov IB. Randomisation to nutritional intervention at home did not improve postoperative function, fatigue or well-being. *Br J Surg* 1997;84:113–8.
- [22] Keele AM, Bray MJ, Emery PW, Duncan HD, Silk DB. Two phase randomised controlled clinical trial of postoperative oral dietary supplements in surgical patients. *Gut* 1997;40:393–9.
- [23] Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Campbell M, Todd C. An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet* 2011;23:1–8.
- [24] Rana SK, Bray J, Menzies-Gow N, Jameson J, Payne James J, Frost P, et al. Short-term benefits of postoperative oral dietary supplements in surgical patients. *Clin Nutr* 1992;24:1029–37.

- [25] Beattie AM, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000;46:813–8.
- [26] Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 2004;91:983–90.
- [27] MacFie J, Woodcock NP, Palmer MD, Walker A, Townsend S, Mitchell CJ. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition* 2000;16:723–8.
- [28] Rahemtulla Z, Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Frost G, et al. The palatability of milk-based and non-milk-based nutritional supplements in gastrointestinal cancer and the effect of chemotherapy. *Clin Nutr* 2005;24:1029–37.
- [29] Mc Gough C, Peacock N, Hackett C, Baldwin C, Norman A, Frost G, et al. Taste preferences for oral nutrition supplements in patient before and after pelvic radiotherapy: a double blind controlled study. *Clin Nutr* 2006;25:906–12.
- [30] Darmon P, Karsegard VL, Nardo P, Dupertuis YM, Pichard C. Oral nutritional supplements and taste preferences: 545 days of clinical testing in malnourished in-patients. *Clin Nutr* 2008;27:660–5.
- [31] Isenring E, Capra S, Bauer JD. Patient satisfaction is rated higher by radiation oncology outpatients receiving nutrition intervention compared with usual care. *J Hum Nutr Diet* 2004;17:145–52.