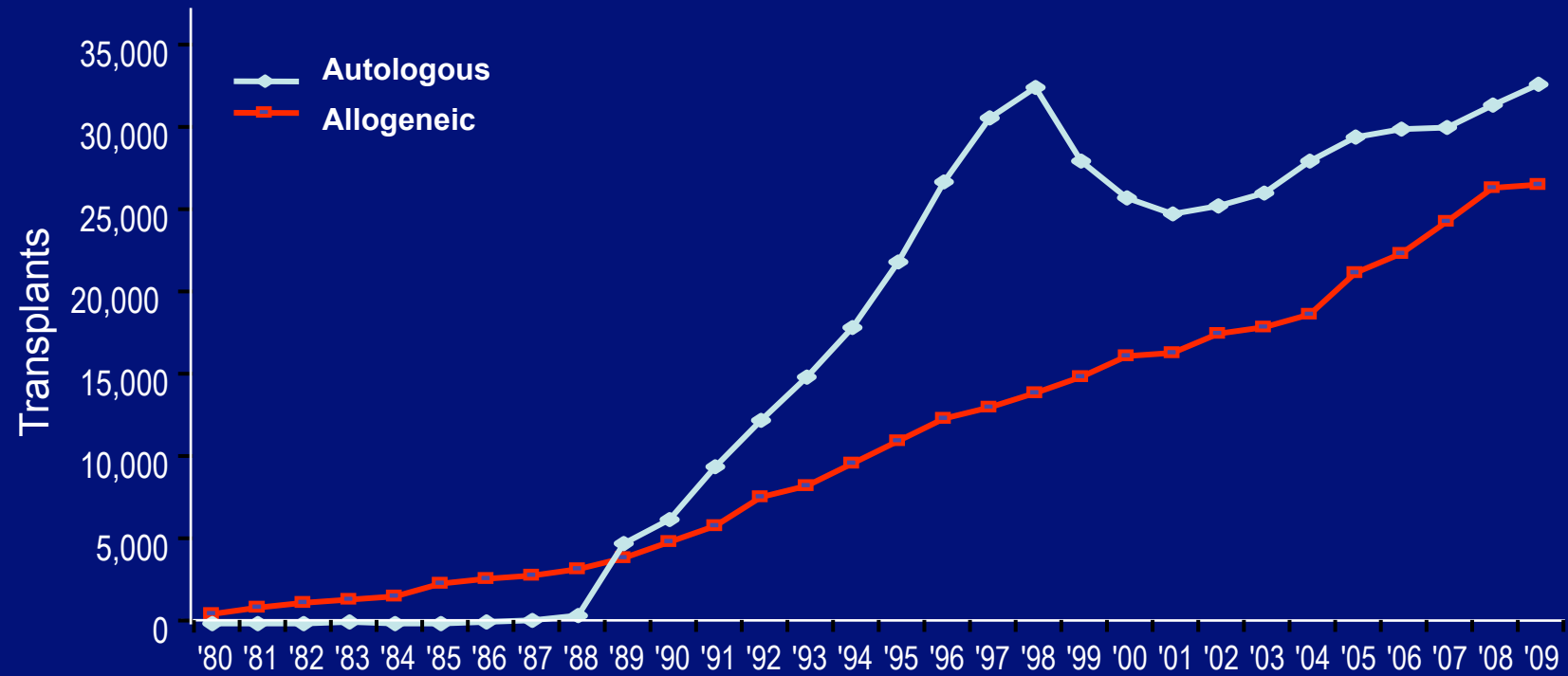


## Généralités - Incidence

- **En 2008, le Centre International de Recherche sur le Cancer** montrait :
  - 10364 Lymphomes Malins non Hodgkiniens (LMNH)
  - 8434 Leucémies
  - 4996 Myélomes Multiples
  - 1613 Maladies de Hodgkin
- **Entre 1980 et 2000** : l'incidence des LMNH est passée de 7 à 15 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an
- **Par ailleurs, le risque de développer une leucémie augmente** en cas :
  - de traitement antérieur comprenant des agents cytotoxiques
  - d'une chimiothérapie intensive ± irradiation
  - d'infection traitée par des agents antiviraux
- **Ce risque augmente avec le vieillissement de la population**

# Transplant Activity Worldwide 1980-2009



# Activité de Greffes de CSH en France

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Greffes autologues	3091	3093	3095	3176	3121	2949	2860	2951
Greffes allogéniques	855	932	973	982	1205	1252	1379	1472
- Greffes non apparentées	227	275	308	311	513	623	765	841
Nombre total de greffes	3946	4025	4068	4158	4326	4201	4239	4423

- **Augmentation de 6,7 %** : 9,9 % pour les greffes NA et 2,8 % pour les greffes A
- **Prédominance des CSHP** (53,6 % en 2008). L'activité de greffe de sang placentaire continue d'augmenter (246 contre 211 avec 16,7 % versus 15,3 %)
- **Hémopathies malignes** : 82,2 % des indications des greffes A et 93 % des greffes NA
- **Greffes réalisées après conditionnement d'intensité réduite** : 50,7 % versus 50,3 % avec stabilité des greffes à partir de sang placentaire (17,6 % versus 17,2 %) et une augmentation des DNA (58,8% versus 57,7 % ) (LAM et LMNH)

- **Innovations dans le domaine**
  - **du Diagnostic**
  - **du Pronostic (marqueurs génétiques et moléculaires)**
  - **de la Maladie Résiduelle**
- **Innovations dans le domaine du Traitement**
- **Innovations dans le domaine des Greffes**

# Cellules Souches Hématopoïétiques



**Moelle  
Osseuse**

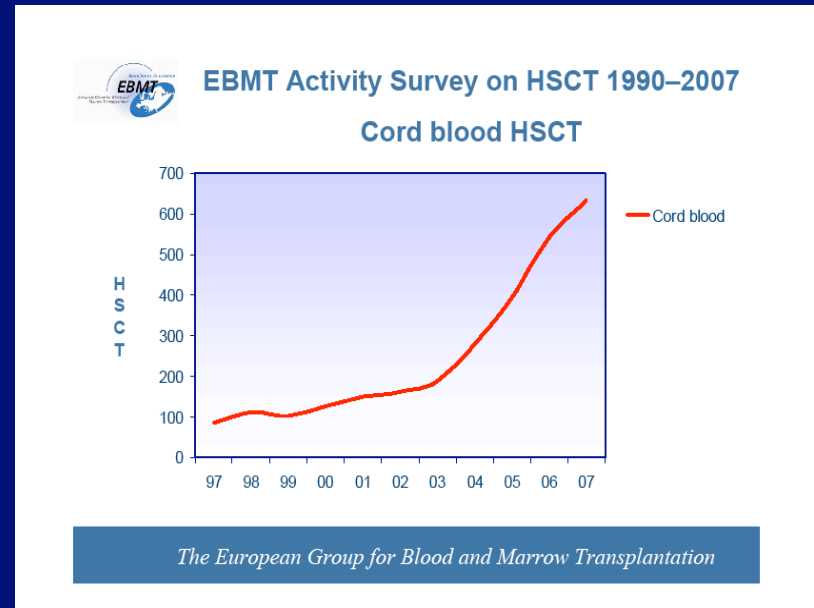
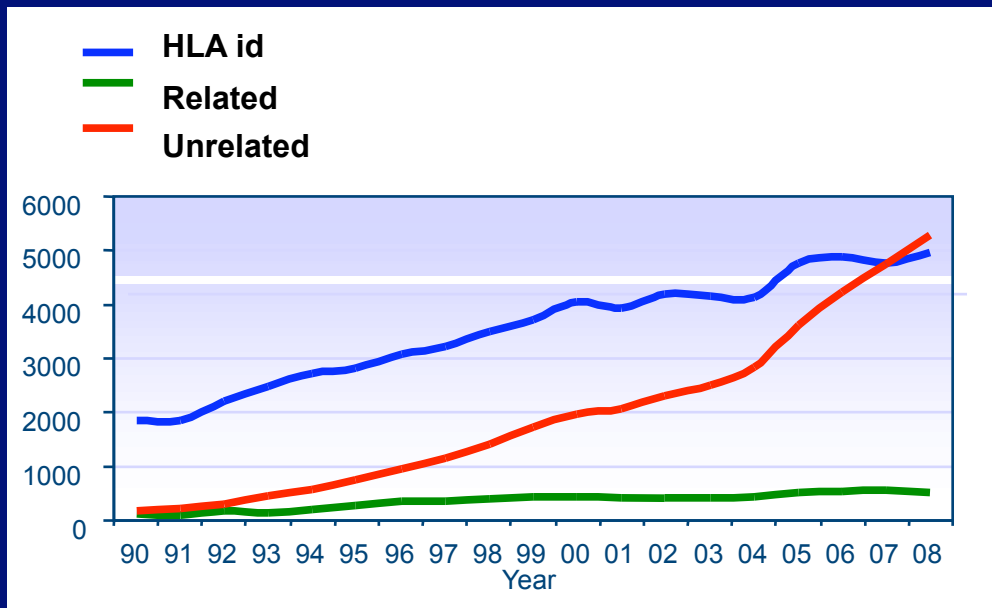


**CSH périphériques après  
mobilisation par GCSF**



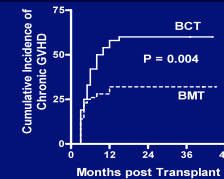
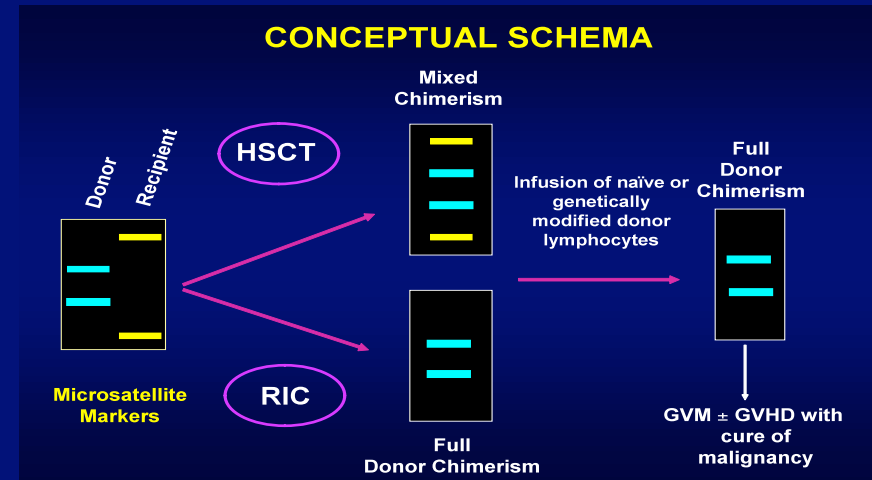
**USP**

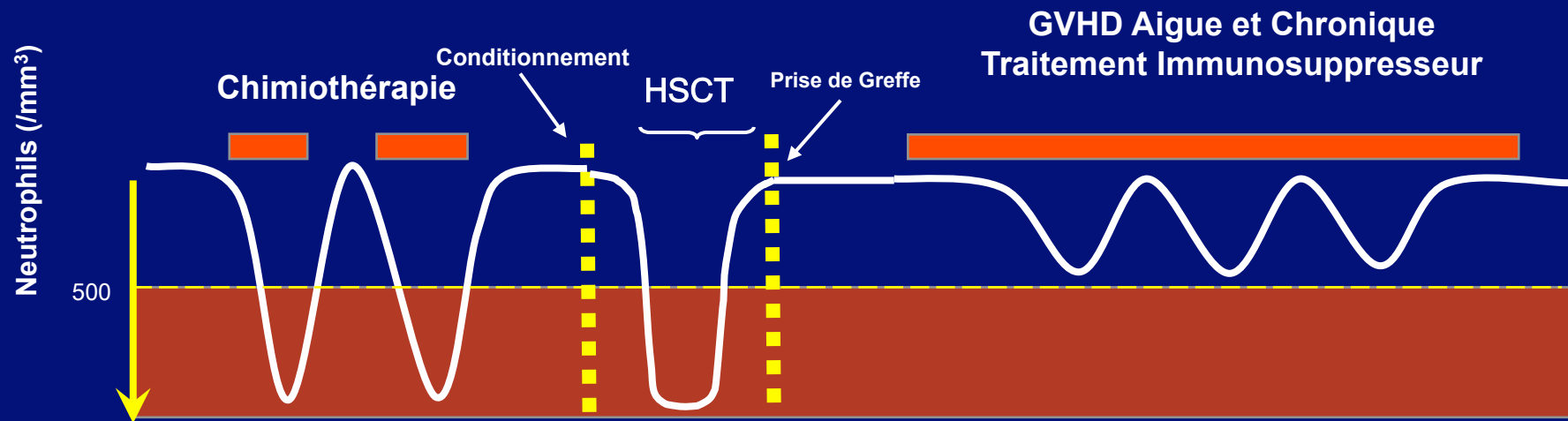
# EBMT Activity Survey on HSCT 1990-2008: donor type



# Conditionnement

- **Myélo-ablatif** : Destruction de la Moelle Osseuse
  - Endoxan + Irradiation Corporelle Totale (12 Grays)
  - Endoxan + Busulfan
  - Fludarabine + Busulfan
- **Non Myélo-ablatif** : Immunosuppression
  - Fludarabine+ICT (2 grays)
  - Fludarabine+Busulfan+SAT
  - Fludarabine+Melphalan





Mucite, colite, nausées, vomissements, diarrhée  
 Dysphagie, malabsorption, colonisation microbienne  
 Anorexie, anosmie, dysgueusie, asialie  
 Fièvre, infections, GVHD, MVO

**Dénutrition**  
*(Hypercatabolisme)*

\* Increase incidence because of RIC, PBSC and Cord blood cell using



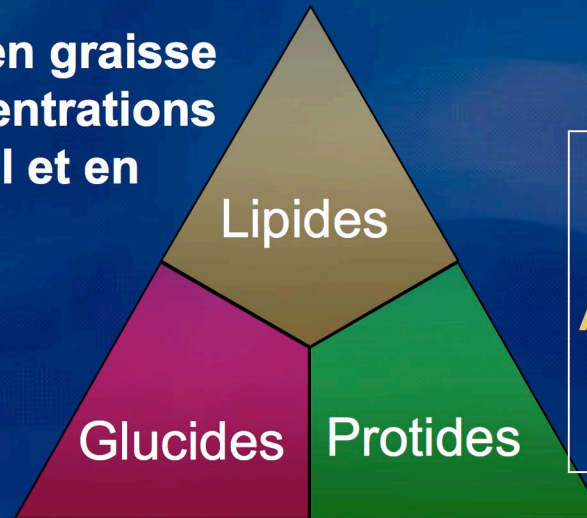
# Cancer : troubles métaboliques des lipides/glucides/protéines

## Lipolyse constante

- Déplétion des réserves en graisse
- Augmentation des concentrations plasmatiques en glycérol et en acides gras libres

## Troubles du métabolisme glucidique

- Augmentation de la néoglucogénèse
- Augmentation de la résistance à l'insuline



## Anomalies du métabolisme protéique



- Augmentation du turn-over protéique
- Diminution de la synthèse protéique musculaire
- Augmentation de la synthèse des protéines inflammatoires

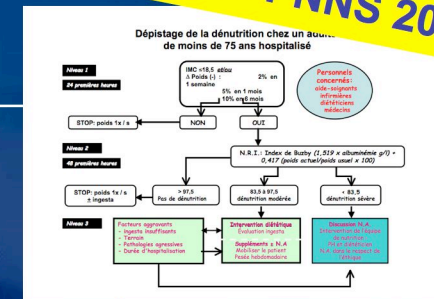


# Évaluation de l'état nutritionnel

3 niveaux d'évaluation possibles

<b>Niveau 1</b>	<b>Perte de poids et/ou IMC</b>	<b>Dépistage simple et rapide</b>
<b>Niveau 2</b>	<b>Albumine NRI</b>	<b>Orientation de la prise en charge</b>
<b>Niveau 3</b>	<b>Ingesta Autres méthodes</b>	<b>Prise en charge complète avec diététicien</b>

D'après le PNNS 2003\*





## Niveau 1 : Évaluation simple et rapide (1/2)

D'après le PNNS 2003\*

- Perte de poids<sup>(1)</sup>

Temps	Perte significative	Perte majeure
1 semaine	1-2%	>2%
1 mois	5%	>5%
6 mois	10%	>10%



(1) Blackburn GL et al. J Parenter Enteral Nutr 1997

\* Programme National Nutrition-Santé

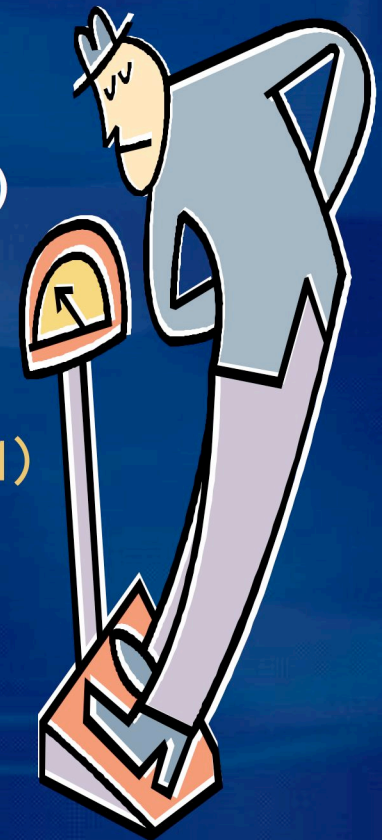
## Niveau 1 : Évaluation simple et rapide (2/2)

D'après le PNNS 2003\*

- IMC Indice de Masse Corporelle  
(Body Mass Index ou Indice de Quételet)<sup>(1)</sup>

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids en kg}}{\text{Taille en m}^2} \leq 18,5 \text{ kg/m}^2 \text{ (1)}$$

*Ou  $\leq 21 \text{ kg/m}^2$  pour sujet âgé ( $\geq 75$  ans)*



(1) Hasselman M et al. Nut Clin et métabol 2003

\* Programme National Nutrition-Santé

## Niveau 2 : Évaluation du risque

D'après le PNNS 2003\*

- Albumine et le Nutrition Risk Index (NRI ou Index de Buzby)

$$\text{NRI} = (1,519 \times \text{albumine en g/l}) + 41,7 \times \left( \frac{\text{Poids actuel}}{\text{Poids habituel}} \right)$$

NRI (1)	Risque de complications
> 97,5	Aucun risque
83,5 - 97,5	Risque modéré
<83,5	Risque sévère



(1) Buzby G et al. Am J Surg 1980

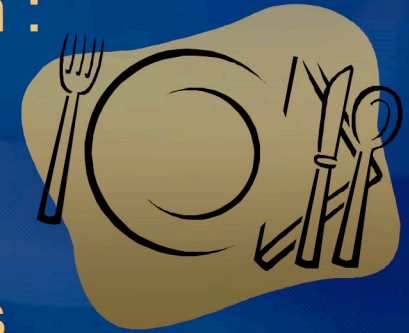
\* Programme National Nutrition-Santé



## Niveau 3 : Prise en charge complète

D'après le PNNS 2003\*

- INTERVENTION de l'équipe de nutrition : médecins et diététiciens.



- INGESTA : comparer les apports quotidiens / apports conseillés pour avoir une vision de la balance azotée.

- PESÉE HEBDOMADAIRE



\* Programme National Nutrition-Santé

# Centres Investigateurs participants

→ **UNE MOBILISATION EXCEPTIONNELLE** dans les CHU, CLCC, CHR ou établissements privés, sur l'ensemble du territoire **24 villes**

CENTRE = 1 centre hospitalier  
ou/et 1 centre Anti-cancer



Dans chacun des CENTRES

**4 SERVICES mobilisés**

Oncologie



ORL



Pneumologie



Hématologie



Amiens

Besançon

Bordeaux

Boulogne-Billancourt

Clermont-Ferrand

Dijon

Grenoble

Lille

Limoges

Lyon

Marseille

Metz

Montpellier

Nancy

Nantes

Nice

Paris

Reims

Rennes

Rouen

Saint-Etienne

Strasbourg

Toulouse

Tours

**100 Médecins Investigateurs**

**2068 patients inclus**



# Prévalence de la dénutrition en fonction du type de cancer

Cancers Hématologiques  
(n=377)  
**34%**

Femmes (n=154)

**37%**

Hommes (n=223)

**32%**

	LAL	LAM	LMC	Lymphome non Hodgkinien
Effectifs	31	118	9	108
Prévalence de la dénutrition	<b>48%</b>	<b>25%</b>	<b>11%</b>	<b>39%</b>

	Maladie de Hodgkin	Myélome multiple	LLC	Autres
Effectifs	15	69	16	11
Prévalence de la dénutrition	<b>13%</b>	<b>36%</b>	<b>44%</b>	<b>55%</b>

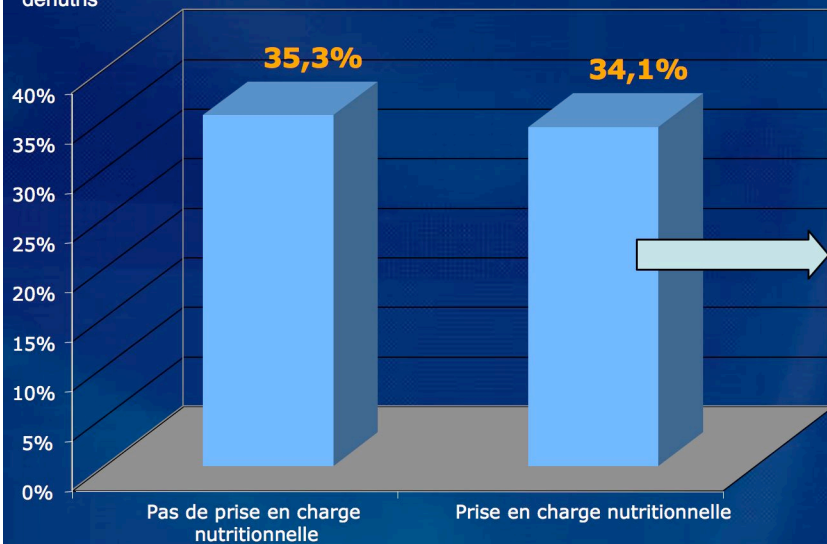




# Prise en charge nutritionnelle par spécialité

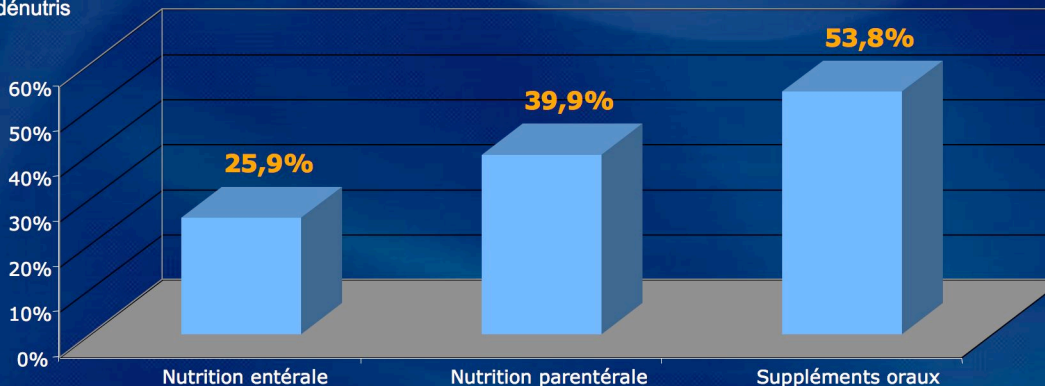
## Cancer Hématologique (n=419)

Pourcentage de patients dénutris



## Type de prise en charge (n=143)

Pourcentage de patients dénutris



Données non renseignées : n=128 (30,5%)



Un patient peut recevoir différentes prises en charge nutritionnelles

Observance des suppléments oraux (n=77) : 65,2%

## **Conséquences de la Dénutrition**

- **Altération de la qualité de vie**
- **Fatigabilité musculaire, asthénie**
- **Altération de la réponse aux traitements**
- **30 à 40% des sujets hospitalisés sont dénutris**
  - **Augmentation de la durée d'Hospitalisation x 2**
  - **Aggravation du pronostic :**  
**Morbidité et Mortalité x 3 ou 4**

# Conséquences : dénutrition et morbi-mortalité

- **Diminution de la réponse à la chimiothérapie**<sup>(1,2)</sup>
- **Augmentation des risques de toxicité induits par la chimiothérapie**<sup>(2)</sup>
- Chez des malades ayant bénéficié d'une chimiothérapie pour une LAL: **Diminution de la survie à 5 ans**<sup>(3)</sup> ( $p < 0,001$ )

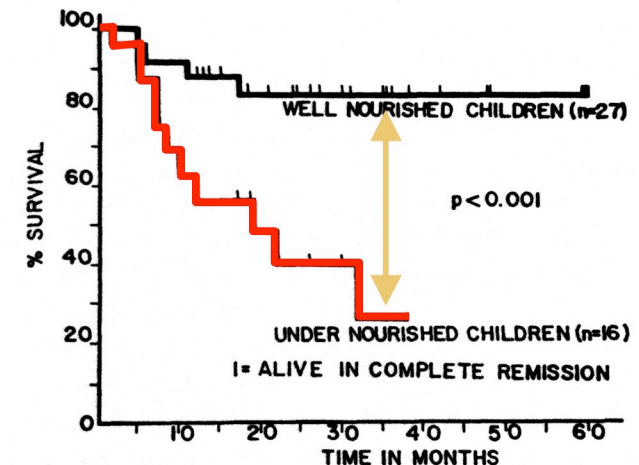


FIG. 1. Survival of the two groups of children (well-nourished and under-nourished) according to Kaplan and Meier [36]. Differences are significant according to the log-rank  $\chi^2$  test [37].



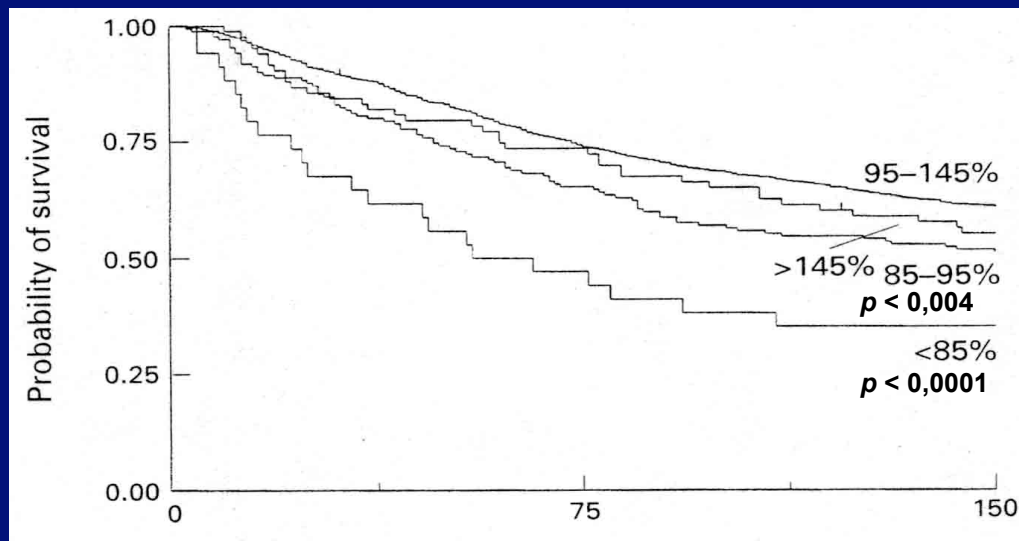
(1) Dewys WD et al. Am J Med 1980

(2) Andreyev et al. European Journal of Cancer 1998

(3) Lobato-Mendizabal E et al. Leuk Res 1989

# Dénutrition: Facteur pronostic

Survie des adultes à 150 jours / poids à la greffe (1662 adultes)



Résultats exprimés en % de poids idéal

La dénutrition est un facteur pronostic indépendant chez les patients greffés

Deeg et al. Bone Marrow transplant, 1995

## Indications de Support Nutritionnel

- **1 critère de dénutrition sévère**
  - IMC < 18,5
  - Amaigrissement > 10%
  - Albumine < 30 g/l

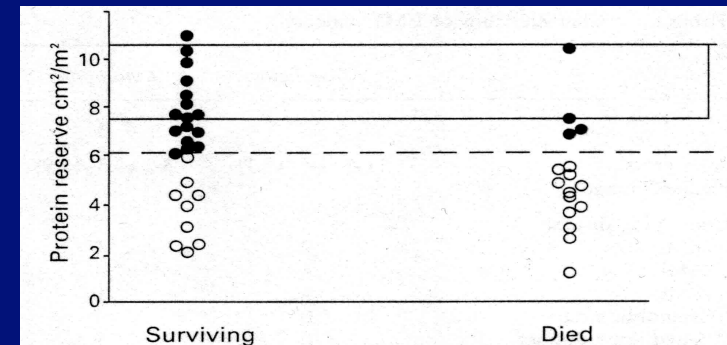
ou
- **Diminution de l'alimentation orale**  
< 60% des besoins énergétiques pendant plus de 3 jours

ou

- **Allogreffe avec conditionnement myélo-ablatif**

▪ **Besoins en azote : 1,5 g de protéine/kg/j  
(0,25 g d'azote/kg/j)**

- Impact de la réserve protéique musculaire prégreffe<sup>1</sup> (décès,  $p=0,01$  et rechute,  $p=0,04$ )
- Balance azoté négative et hypercatabolisme protéique<sup>2</sup>



▪ **Besoins énergétiques : 30 à 35 kcal glucido-lipidiques/kg/j**

- 70% de glucides (6 à 8 g/kg/j)
- 30% lipides (1 g/kg/j, sans dépasser 2 g/kg/j) (TCM ou TCL)

▪ **Besoins en micronutriments**

- Déficit en magnésium fréquent sous ciclosporine<sup>3</sup>
- Carence en thiamine (vit B1 - NP)<sup>4</sup>, vit K (NPE, GVHD)<sup>5</sup>
- Carence en vitamine E et baisse du glutathion plasmatique<sup>6</sup>

(1) Taskinen et al. *B M transplant* 1996

(2) Keller et al. *JPEN* 1990

(3) June et al. *Transplantation* 1985

(4) Bleggi-Torres et al. *B M Transplant* 1997

(5) Carlin et al. *Nutr Rev* 1991

(6) Jonas et al. *Am J Clin Nutr* 2000



## Calcul des besoins en fonction de : poids / taille / âge

Équation de Harris et Benedict revue par Roza<sup>(1,2)</sup>

Dépense Énergétique de Repos (DER)

**HOMME** :  $77,607 + [13,707 \times \text{poids}] + [4,923 \times \text{taille}] - [6,673 \times \text{âge}]$

**FEMME** :  $667,051 + [9,740 \times \text{poids}] + [1,729 \times \text{taille}] - [4,737 \times \text{âge}]$

**poids** en kg , **taille** en cm , **âge** en année

Les besoins énergétiques recommandés  
sont de 130 à 150 % des dépenses énergétiques calculées



(1) Duguet A et al. Bulletin du Cancer. 1999

(2) Roza AM et al. Am J Clin Nutr. 1984

**Nutrition Parentérale ou  
Nutrition Orale ou  
Nutrition Entérale ?**



# Lipides / Glucides

- **Glucides 100% vs G 20% + L 80% (60 patients)<sup>1</sup>**
  - Incidence des infections comparables
  - Diminution des hyperglycémies 32% vs. 3% (p=0,0004)
- **Lipides 25-30% vs Lipides 6-8% (482 greffés)<sup>2</sup>**

Pas d'augmentation des infections bactériennes ou fongiques (0-30j et 30-60j)
- **Interaction Lipides / Ciclosporine<sup>3</sup>**

(1) Muscaritoli et al. *Transplantation* 1998

(2) Lenssen et al. *Am J Clin Nutr* 1998

(3) Santos et al. *Clin Nutr* 2001

# Glutamine parentérale

Ziegler et al. Ann Intern Med 1992

Variable	Standard Parenteral Nutrition (n = 21)	Glutamine-supplemented Parenteral Nutrition (n = 24)
Average daily maximal temperature, °C	37.7 ± 0.1	37.6 ± 0.1
Cumulative mucositis score†	2.2 ± 0.5	2.1 ± 0.4
Total days on antibiotics	15 ± 2	13 ± 2
Total antibiotic-days	44 ± 8	39 ± 7
Patients receiving amphotericin B, n	10	12
Patients with acute graft-versus-host disease, n	10	11
Grade 1	4	6
Grade 2	5	5
Grade 3	1	0
Patients receiving corticosteroids, n	6	10
Blood transfusions, u	7 ± 1	7 ± 1
Platelet transfusions, u	9 ± 1	9 ± 1
Days until average neutrophil count of ≥ 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	18 ± 1	20 ± 1
Days until recontamination	25 ± 2	25 ± 1
Patients with no positive cultures, n	1	10‡
Patients with positive stool cultures, n	16	10§
Patients with positive throat cultures, n	18	13
Patients with clinical infections, n	9	3¶
Length of stay after transplant, d	36 ± 2	29 ± 1**

\* Means are given ± SE.  
 † Graded on a 0 to 5 scale.  
 ‡ P = 0.005.  
 § P = 0.034.  
 || P = 0.028.  
 ¶ P = 0.041.  
 \*\* P = 0.017.

**0,57 g/kg/j de Gln de J1-J21 (n = 24 vs. 21)**

- Pas d'effet sur :
- la mucite
  - la durée de l'aplasie
  - la GVHD

Etude	Gln	Allo/ auto	Nb infections	Durée séjour	Survie
Scheltinga 1991	0,57 g/kg/j iv	20/0	0 vs 5 p<0,05	ND	ND
Schloerb 1993	1 g/kg/j iv	13/16	6 vs 5	27j vs. 33j p<0,05	13 vs. 12
Schloerb 1999	0,57 g/kg/j iv (30 g/j po)	23/47	5 vs 4	20j vs. 20j	14 vs. 17 p=0,06

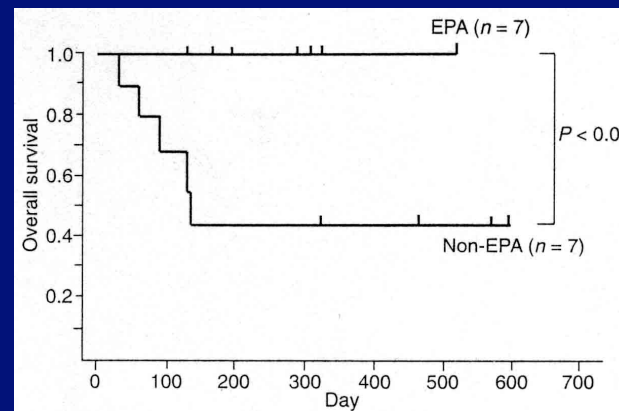
## Glutamine

- Effet protecteur contre la MVO (Etude randomisée n=43)<sup>1</sup>
- Augmentation des T et du rapport CD4+/CD8+ (Etude randomisée)<sup>2</sup>
- Gln-NP vs NP : Diminution de la durée d'aplasie de LA<sup>3</sup>  
Randomisé, double insu (n = 40), 18j vs. 22,5j, (p = 0,052)

## Oméga-3

Acide Eicosapentanoïc (EPA)<sup>4</sup>

- Augmente la survie
- Diminue les cytokines pro-inflammatoires



(1) Brown et al. Bone marrow Transplant 1998

(2) Ziegler et al. Am J Med Sci 1998; 315:4-10

(3) Scheid et al. Nutrition 2004; 20:249-54

(4) Takatsuka et al. Bone Marrow transplant 2001

## Nutrition Orale ou Entérale / Parentérale

Etudes	Traitement	Allo/ auto	Nb infections	Durée séjour	Survie
Weisdorf 1987	NP vs. NO	102/35	72% vs. 48% $p=0,001$	48j vs. 47j	41% vs. 22% $p<0,03$
Szeluga 1987	NP vs. NE/NO	46/15	11% vs. 5% $p=0,002$	36j vs. 33j	23% vs. 23%
Mulder 1989	NP vs. VVP+NE	0/22	4% vs. 5%	ND	ND
Roberts 2000	NP+NO vs. NO	0/55	3 vs. 0	27j vs. 28j	ND

Sous NP : - Augmentation des diurétiques  
 - Augmentation des hyperglycémies  
 - Diminution des hypomagnésémies

## **Nutrition Parentérale**

### **Pour**

- En cas de troubles digestifs sévères
- Confort du patient
- Mélanges industriels

### **Contre**

- Manipulations KT / Plus d'infections
- Tolérance hépatique / métabolique
- Adaptation aux besoins individuels
- Atrophie muqueuse digestive
- Retarde la reprise de l'alimentation
- Coût

## **Nutrition Entérale**

### **Pour**

- Physiologique (augmente la trophicité muqueuse)
- Ne contre-indique pas l'alimentation
- Pas contre-indiquée en cas de mucite
- Facilité et souplesse d'utilisation
- Diminution du risque infectieux
- Tolérance métabolique (glycémie, TG)
- Tolérance hépatique (MVO)
- Administration (ATB, ciclo, CO)
- Moindre coût

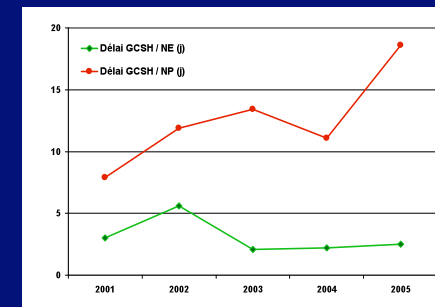
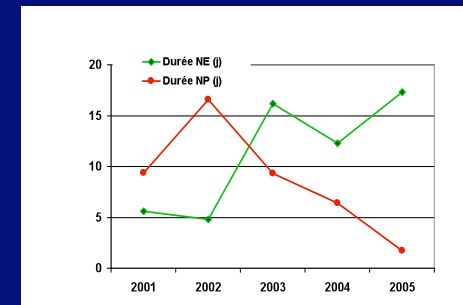
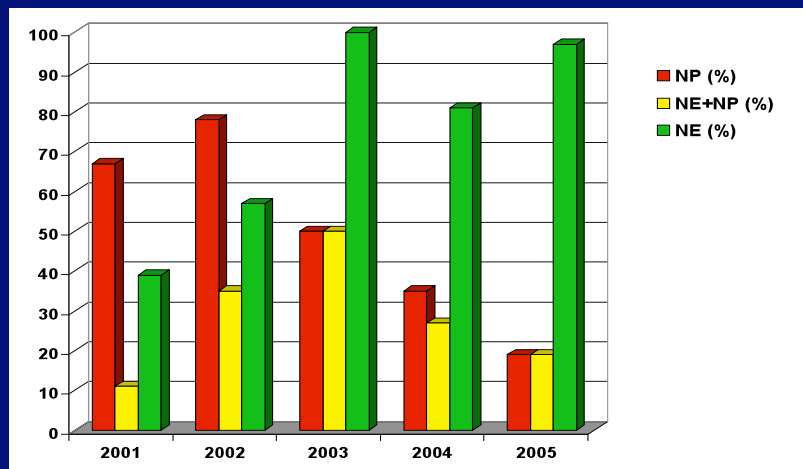
### **Contre**

- Appréhension de l'équipe
- Appréhension du patient
- Image de soi, regard des autres
- GVHD, entérite, CMV
- Troubles digestifs liés à la NE
- Risque d'inhalation
- Gastroparésie

# Nutrition Entérale et Allogreffe CMA (Lille)

- A J1 de la greffe, une NE cyclique nocturne était proposée aux patients (après le conditionnement et avant la mucite)
- En cas de refus, d'interruption ou de contre-indication de la NE, une NP était réalisée
- La NE précoce est sûre et aussi efficace que la NP et permet d'éviter la NP dans 50 % des cas (170j/22 vs. 407j/22)

*Seguy et al. Transplantation 2006*



# Résultats : Etude Randomisée (n=121 patients)

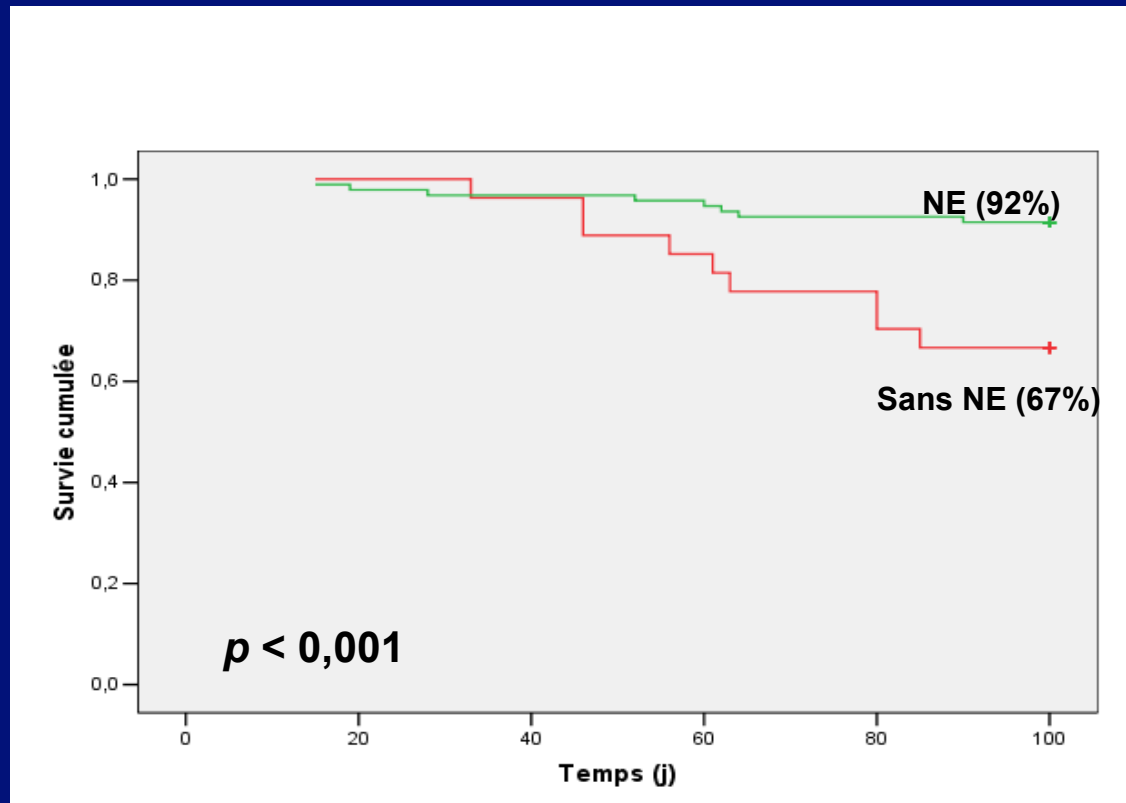
	Total	NE	Sans NE	p
<b>Traitement prophylactique, n (%)</b>				
Triflucan	95 (80)	83 (88)	12 (48)	0,0001
Bactrin	97 (82)	82 (87)	15 (60)	0,004
Zelitrex	85 (71)	76 (81)	9 (36)	0,0001
<b>Infections, n (%)</b>				
Au moins 1	61 (50)	48 (45)	16 (59)	NS
Au moins 2	11 (9)	3 (3)	8 (90)	0,0003
Non bactériennes	19 (16)	8 (9)	11 (41)	0,0002
Batériennes	51 (43)	40 (43)	11 (42)	NS
Fungiques	7 (6)	2 (2)	5 (19)	0,005
Virales	15 (13)	6 (6)	9 (35)	0,001
Parasitaires	2 (2)	0 (0)	2 (8)	0,046
<b>GVH aigüe</b>				
Grade I-IV, n (%)	50 (41)	34 (36)	16 (59)	0,032
Grade II-IV, n (%)	39 (32)	28 (30)	11 (41)	NS
Grade III-IV, n(%)	18 (15)	8 (9)	10 (37)	0,001

## Résultats : Etude Randomisée (n=121 patients)

	Total	NE	Sans NE	<i>p</i>
<b>Mucite orale</b>				
Durée (j), méd (range)	12 (0 to 34)	11 (0 to 30)	14 (0 to 34)	NS
Grade I-IV, n (%)	114 (94)	88 (94)	26 (96)	NS
<b>Transfert en USI</b>				
Patients, n (%)	21 (17)	15 (16)	6 (22)	NS
Durée (j), méd (range)	0 (0 to 33)	0 (0 to 25)	0 (0 to 33)	NS
<b>Rehospitalisation</b>				
Patients, n (%)	40 (33)	29 (31)	11 (41)	NS
Durée (j), méd (range)	0 (0 to 68)	0 (0 to 68)	0 (0 to 45)	NS
<b>Décès précoce (100 j), n (%)</b>				
Total	17 (14)	8 (8)	9 (33)	0,003
Lié à une rechute	2 (1.5)	1 (1)	1 (3.5)	NA
Lié à la greffe	15 (12)	7 (7)	8 (30)	0,005
Lié à la GVH aigüe	2 (1.5)	1 (1)	1 (3.5)	NA
Lié à l'infection	5 (4)	1 (1)	4 (15)	0,009
Autre	8 (7)	5 (5)	3 (11)	NS



# Résultats : Etude Randomisée (n=121 patients)



A J100 :  
8 Décès /94 avec NE vs. 9  
Décès/27 sans NE

## **Conclusion**

- **Intérêt de la Nutrition Entérale en Hématologie**
- **Implémentation de nombreux centres**
- **Pour avoir une preuve formelle :**

**Nécessité d'une étude phase III randomisée**

**(Clermont-Ferrand PHRC 2011 C. Bouteloup)**