

ALIMENTATION & BIEN-ÊTRE



Le plaisir de manger sous chimiothérapie

KENZA DRARENI



RECHERCHE
Science & Innovation

En collaboration avec le Centre de recherche de Neurosciences de Lyon
et l'Université Claude Bernard Lyon 1, Elior et Apicil

ALIMENTATION & BIEN-ÊTRE

Le plaisir de manger sous chimiothérapie

PAR KENZA DRARENI

OCTOBRE 2020



En collaboration avec le Centre de recherche de Neurosciences de Lyon
et l'Université Claude Bernard Lyon 1, Elior et Apicil

PARTIE I

CHAPITRE

01

p.11

Le cancer, une maladie chronique

CHAPITRE

02

p.19

S'alimenter, un processus pas si simple

CHAPITRE

03

p.25

Le pourquoi du comment
des altérations chimiosensorielles

PARTIE II

CHAPITRE

04

p.39

L'impact des altérations sensorielles
sur le comportement alimentaire

CHAPITRE

05

p.47

Renforcer les saveurs
pour pallier le déficit sensoriel

CHAPITRE

06

p.53

Des clés pour conserver
le plaisir de manger

Comité éditorial : Nathalie Gateau, Directrice des engagements sociaux et sociétaux Groupe APICIL ;
Agnès Giboreau, Directrice du Centre de Recherche, Institut Paul Bocuse ;
Kenza Drareni, doctorante à l'Institut Paul Bocuse, dans le cadre d'une collaboration
avec l'Université Claude Bernard Lyon 1.

Rédaction : Catherine Foulsham et Alexandra Foissac

Création graphique : Joanna PERRAUDIN pour hellohello-designeditorial.com

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement sur quelque support que ce soit
le présent ouvrage (art. L122-4 et L122-5 du Code de la propriété intellectuelle)
sans l'autorisation de l'éditeur APICIL Gestion, 38 rue François-Peissel
69300 Caluire-et-Cuire

Édito



Le cancer consiste en une série de bouleversements physiologiques, physiques, psychologiques. Si le cancer, ou plutôt les cancers, sont de mieux en mieux diagnostiqués, traités, contrôlés, de nombreuses zones d'ombres subsistent. Comme celle de l'impact sur la perception sensorielle, sur le goût, sur l'odorat et, en conséquence, sur l'alimentation du malade. Un aspect d'autant plus important quand le cancer se transforme en maladie chronique et que le patient doit apprendre à « vivre avec ».

Pleinement engagé aux côtés de ses adhérents pour les accompagner dans leur quotidien en cas de difficultés, le Groupe APICIL a souhaité mieux comprendre les aléas alimentaires rencontrés par les malades atteints de cancer.

Alors qu'un homme sur cinq et une femme sur six développeront un cancer au cours de leur vie et que l'alimentation est désormais considérée comme un levier majeur à la fois en prévention et en soutien au traitement, il était important pour nous de partager quelques clés pour vivre au mieux les nombreux changements, heureusement souvent temporaires, que la maladie entraîne.

Cette question de l'impact de la maladie, tant en termes de nutrition que de qualité de vie est au cœur du projet de recherche mené à l'Institut Paul Bocuse. Un sujet passionnant et d'actualité, dont les enseignements sont livrés dans ce livret, le cinquième d'une série intitulée « Alimentation & Bien-être », dont nous souhaitons qu'il contribue à améliorer la vie quotidienne des publics concernés.

Nathalie Gateau,
Directrice des engagements sociaux
et sociétaux du Groupe APICIL

Préambule

Différents facteurs peuvent perturber le plaisir pris à manger ; la chimiothérapie en est un, notamment en raison des troubles du goût qui se manifestent fréquemment au cours des traitements. Depuis 2010, sous l'impulsion des Prs Pierre-Jean Souquet et Martine Laville, le Centre de recherche de l'Institut Paul Bocuse étudie les modifications sensorielles et leurs conséquences sur l'appréciation des repas des patients atteints de cancers. Grâce au soutien d'Élior et d'Apicil, ce projet de doctorat a pu être lancé en copilotage avec le Dr Moustafa Bensafi du Centre de Recherche en neurosciences de Lyon et brillamment mené par Kenza Drareni.

Ce travail a également ouvert la voie de la personnalisation des repas actuellement poursuivie dans le cadre du projet CANUT, CAncer, NUtrition & Taste, soutenu par la Métropole de Lyon et la Région Auvergne Rhône-Alpes, et réunissant des centres hospitaliers, laboratoires de recherche, restaurateurs, réseaux d'experts et dont l'objectif est de développer, tester puis déployer des solutions adaptées aux différents profils de patients : recommandations sensorielles, nutritionnelles et culinaires.

Ce nouveau livret de la collection « Alimentation & Bien-être » apporte un éclairage précis sur la question et aidera chacun à mieux comprendre les troubles de la perception sous chimiothérapie.

Bonne lecture,

Et bonne mise en œuvre,

Agnès Giboreau,
directrice du Centre de Recherche
Institut Paul Bocuse

PARTIE I





Cancer, chimio, goût et odorat :
ce que l'on sait



CHAPITRE 01

Le cancer,
une maladie chronique

Le cancer est une grande cause de recherche et un enjeu majeur de santé publique dans le monde. C'est une pathologie très étudiée et largement documentée, dont la perception et la prise en charge ont profondément évolué au cours des dernières décennies.

1. La réalité du cancer aujourd'hui

On parle désormais de cancers plutôt que du cancer. Que faut-il savoir sur cette maladie dont on guérit de plus en plus mais qui fait toujours peur ?

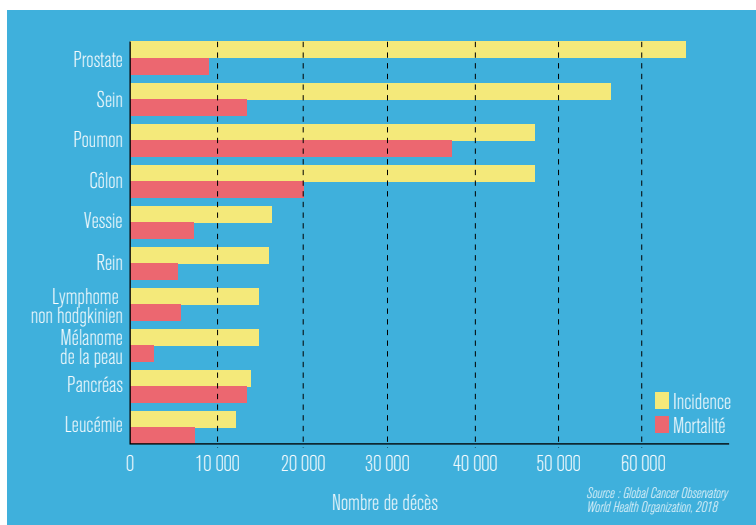
À propos du processus cancéreux

Le corps humain est une fabuleuse machine... qui parfois se dérègle. Le cancer résulte ainsi d'un processus délétère qui a pour origine une lésion sur l'ADN d'une cellule. Celle-ci va ensuite se multiplier de façon anarchique et échapper au mécanisme de mort cellulaire programmée appelée apoptose. Le fin équilibre est rompu et de mutation en prolifération, de perte de contrôle en perte de différenciation, la machine tumorale est lancée. Ce phénomène peut concerner des cellules circulantes, comme celles du sang ou de la moelle osseuse, ou un organe spécifique et il peut aussi se propager ultérieurement sous la forme de métastases.

Mais pourquoi ce dérèglement soudain ? On ne sait pas aujourd'hui pourquoi ni comment apparaissent ces cellules malignes mais plusieurs agents cancérogènes physiques, chimiques ou biologiques (UV, radiations, amiante, virus...) et différents facteurs de risque environnementaux, génétiques, professionnels ou comportementaux sont clairement identifiés. Le vieillissement est ainsi corrélé à l'augmentation de l'incidence des cancers. Certains cancers sont liés à des mutations transmises de génération en génération ou à une exposition professionnelle à des agents externes cancérogènes. Mais il existe aussi et surtout des facteurs de risque dits « évitables » liés au comportement individuel et au mode de vie. Selon l'OMS, un tiers des décès par cancer sont dus aux **cinq prin-**

cipaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires : un indice élevé de masse corporelle, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool.

De la prévalence à la survie



Nombre estimé de cas incidents vs nombre estimé de décès pour les cancers les plus fréquents en France.

S'il est parfois évitable, ce « *fléau des temps modernes* » est aujourd'hui la deuxième cause de décès dans le monde. Chiffres à l'appui : 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de morts en 2018 selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'International Agency for Research on Cancer (IARC).

En France, la prévalence du cancer est estimée à 6,5 % de la population adulte, soit plus de 3,5 millions de cas en 2018. Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués sont les cancers colorectaux, du poumon, du sein, de la prostate.

La prévalence des cancers (nombre de cas enregistrés) varie selon les pays, les catégories socio-professionnelles, l'âge et le sexe ; de

même, le pronostic des différents types de cancer varie énormément selon la localisation de la tumeur ou sa vitesse de propagation.

Toutefois, malgré une incidence (nombre de nouveaux cas) globale en hausse, **la mortalité par cancer a proportionnellement diminué** avec un taux de « survie à cinq ans » qui s'est amélioré pour la plupart des cancers. De « fatal », le cancer devient dans certains cas « chronique ». L'OMS classe ainsi le cancer parmi les **maladies chroniques** en tant que « *maladie de longue durée ayant une progression lente* » tandis que l'American Cancer Society précise qu'un cancer peut désormais être **sous contrôle** pendant plusieurs mois voire plusieurs années ou alterner des phases de rémission et de récurrence. Dans le parcours du patient, le cancer s'apparente donc de plus en plus souvent à une maladie chronique avec laquelle il faut vivre au long cours de même qu'avec les traitements associés.

2. L'évolution des traitements

Si certains guérissent ou vivent parfois longtemps « avec » leur cancer, c'est grâce aux **progrès notables** réalisés en quelques décennies en matière de traitements anticancéreux, mais aussi de dépistage et de diagnostic plus précoce ; une trilogie permettant de **détecter plus tôt et de traiter plus vite, de façon de plus en plus ciblée, précise, efficace**.

Radio, chimio, immuno-onco...

Pour soigner un cancer, il existe plusieurs approches, complémentaires, qui dépendent de la localisation, de l'étendue et du type de tumeur et de cancer, approches ayant évolué au fil du temps et des avancées scientifiques. **La chirurgie** permet ainsi, quand cela est possible, d'éliminer physiquement la tumeur. **La radiothérapie**, issue des travaux de Marie Curie et utilisée en cancérologie depuis l'entre-deux-guerres, est un traitement loco-régional qui, à l'aide de rayonnements délétères pour les cellules, vise les cellules malignes pour les éradiquer. Tout comme **la chimiothérapie**, inven-

tée au début du XX^e siècle et utilisée en traitement anticancéreux depuis les années trente. Ce traitement utilise différents types de molécules **cytotoxiques** 📖, dont on a appris à combiner les modes d'action dans les années soixante-dix. Mais ces techniques restent relativement imprécises, d'où l'intérêt des **thérapies dites ciblées**, apparues dans les années 1990, qui ont permis de diminuer fortement la mortalité et les effets délétères des traitements. Aujourd'hui, **l'immuno-oncologie** ouvre des perspectives encore plus prometteuses en aidant le système immunitaire du patient à lutter « de l'intérieur » contre la tumeur.

Petit précis de chimiothérapie

En routine clinique, **la chimiothérapie reste encore largement utilisée**. Plusieurs options sont possibles : en phase d'induction primaire (premier traitement reçu), en traitement néo-adjuvant (pour réduire la tumeur avant un autre traitement type chirurgie par exemple) ou en traitement adjuvant (qui suit la chirurgie ou la radiothérapie pour éliminer les cellules cancéreuses restantes et prévenir leur dissémination) ; ou la chimiothérapie par injection directe, qui permet de cibler le traitement sur l'organe atteint.

La chimiothérapie est un traitement cytotoxique qui agit au niveau de l'ADN et qui détruit les cellules à division rapide, telles les cellules cancéreuses. On distingue plusieurs classes d'agents cytotoxiques en fonction de leur mode d'action : les agents **alkylants** 📖, les inhibiteurs de la mitose (une phase de la division cellulaire), les antimétabolites, certains antibiotiques et différents inhibiteurs d'enzymes essentielles à la réplication de l'ADN ou à la fabrication de protéines. Ces agents cytotoxiques sont parfois utilisés en combinaison pour potentialiser leur efficacité mais aussi pour atténuer leur toxicité vis-à-vis des cellules saines. Car les **effets secondaires** liés aux différents agents cytotoxiques constituent le frein principal à l'utilisation de la chimiothérapie aujourd'hui.

Largement documentés mais difficiles à prédire ou à contrer, **ces effets secondaires sont redoutés par les patients**. On les classe selon leur spectre d'action – dysfonctions intestinales telles que diarrhée, constipation, nausée, troubles de la sphère oronasale,

symptômes liés au comportement alimentaire, ou encore la fatigue ou l'alopecie – et leur durée, à court ou plus long terme. Ces effets secondaires varient selon les médicaments et les patients et sont la plupart du temps réversibles.

Parmi les molécules cytotoxiques largement utilisées encore aujourd'hui, le cisplatine peut ainsi induire une toxicité cardiaque et rénale mais aussi **une diminution de l'odorat et du goût** avec notamment une sensation de goût de métal dans la bouche.

	Effets secondaires à court terme /	Effets secondaires à long terme
Dysfonctionnement gastro-intestinal	• Diarrhées • Constipations • Nausées et vomissements	
Symptômes liés au comportement alimentaire	• Modification du poids • Perte d'appétit • Modification des préférences alimentaires	• Modification de la composition corporelle
Problèmes oro-nasaux	• Altérations du goût et de l'odorat • Sécheresse de la bouche • Mucosités	
Autres	• Fatigue • Alopecie	• Fatigue • Neuropathie sensitive • Cardiotoxicité • Néphrotoxicité

Effets secondaires courants des chimiothérapies cytotoxiques.

3. Cancer et qualité de vie

Pour les spécialistes, pour les agences de santé et dans le quotidien du patient, certains cancers sont désormais définis et vécus comme des maladies chroniques. Or, vivre avec une maladie chronique, surtout quand les traitements ont des effets secondaires importants, est synonyme d'une qualité de vie amoindrie pour une période souvent indéfinie. Cette notion de **qualité de vie**, qui est vaste et regroupe différents facteurs, notamment physiques, psychiques et sociaux, est, depuis quelques décennies, de plus en plus étudiée et considérée dans le domaine du cancer.

En France, alors que l'Institut national du cancer indique que 3,8 millions de personnes vivent actuellement avec ou après un cancer, les Plans Cancer successifs (2008-2013, 2014-2019) incluent **une composante qualité de vie qui prend notamment en compte l'aspect alimentation du patient**. Toutefois cette dimension est essentiellement abordée dans un objectif de prévention des cancers alors qu'elle se révèle déterminante également après le diagnostic, dans le quotidien du patient cancéreux et dans son vécu de la maladie. L'alimentation est en effet **un facteur important du bien-être du patient**, tout d'abord parce qu'elle assure le maintien de son statut nutritionnel mais aussi parce qu'elle améliore sa qualité de vie dans ses dimensions sociales et émotionnelles. Le cancer et les effets associés des traitements peuvent ainsi conduire les patients à ne plus partager de repas avec leurs proches, à perdre l'appétit, voire, pour 40 % d'entre eux, à souffrir de dénutrition modérée à sévère. Ce qui est bien sûr délétère d'un point de vue médical (réponse au traitement et tolérance des effets secondaires diminuées, morbidité plus élevée...) et de maintien du bien-être du patient.

La suite de cet ouvrage s'attache à comprendre **l'impact de la maladie et des traitements sur l'alimentation du patient** et à évaluer quelques pistes pour améliorer à la fois la nutrition, le plaisir de s'alimenter et la qualité de vie des malades.

CHAPITRE

02

S'alimenter, un processus
pas si simple

Qu'est-ce que manger ? Manger constitue avant tout une réponse essentielle à un besoin physiologique : celui de l'apport de nutriments pour maintenir la balance énergétique d'un individu. Mais au-delà, manger est un acte complexe régi par des processus concomitants tout aussi complexes, faisant intervenir différents organes, hormones et autres cascades biologiques, mais également des facteurs émotionnels, sociaux ou culturels. Dis-moi comment tu manges...

1. Manger, un acte sensoriel

Complexe, l'acte alimentaire l'est d'abord dans les processus physiologiques, chimiques et sensoriels mis en œuvre lors de la prise d'un aliment. Pas moins de trois systèmes sensoriels sont ainsi activés : **l'olfactif, le gustatif et le trigéminal**. Ces trois systèmes existent chez la plupart des organismes multicellulaires et interviennent dans la reconnaissance des signaux chimiques externes, qu'il s'agisse de détecter un partenaire sexuel, une proie, un prédateur ou un aliment. Ce trio perceptif pointu et complémentaire conduit, lorsqu'il s'agit de s'alimenter, à la notion de **flaveur**.

Le système olfactif à haut degré de spécialisation

Trois cent cinquante à quatre cents récepteurs olfactifs capables de reconnaître un très grand nombre de molécules odorantes : **le système olfactif humain se révèle très spécialisé et performant**. Il met en jeu des neurones dédiés localisés dans **l'épithélium**  olfactif situé au sommet de la cavité nasale et deux modes de transport des molécules odorantes, orthonasal et rétronasal, ce dernier étant activé lors de la mastication des aliments. *Via* le nerf et le bulbe olfactifs, l'information est ensuite décodée dans le cortex cérébral pour assurer la reconnaissance et l'identification des odeurs, le traitement étant par ailleurs couplé aux autres systèmes chimiosensoriels (gustatif et trigéminal) mais aussi à la mémoire individuelle et à l'émotion.

Le système gustatif : quatre papilles et cinq goûts

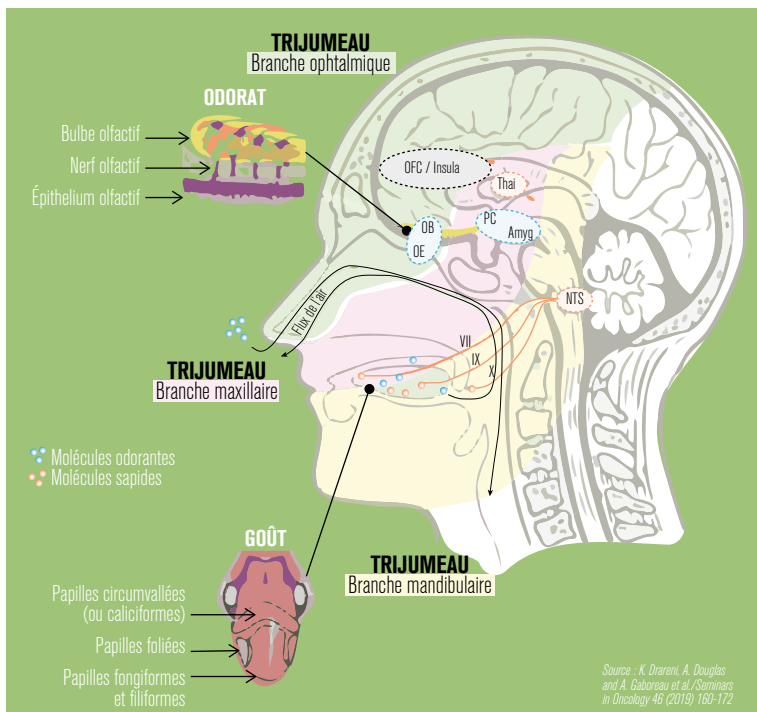
De petites excroissances charnues situées sur la langue (mais aussi sur le palais, les joues, dans l'œsophage) et réparties en quatre familles selon leur forme : les éphémères papilles (durée de vie de cinq à vingt jours) sont la porte d'entrée pour détecter les cinq goûts primaires que sont le sucré, le salé, l'acide, l'amer et l'umami. La machinerie de reconnaissance des goûts implique aussi quelques nerfs (facial, glossopharyngien, vague) et le cortex cérébral, sans oublier la salive, premier fluide digestif et solvant des molécules sapides.

Le système trigéminal : des sensations complémentaires

Ce troisième système chimiosensoriel, qui tire son nom d'un nerf et d'un ganglion en lien avec le nerf trijumeau, le visage et ses cavités nasale et orale, est sensible aux informations à la fois proprioceptives et kinesthésiques. C'est lui qui détecte les sensations de frais, de chaud, d'âcre, de piquant, d'irritant que peuvent provoquer certaines molécules. Le caractère brûlant du gingembre, le côté pétillant d'une boisson effervescente ou l'astringence des tanins de certains vins ? C'est grâce au système trigéminal !

Une perception intégrée : la notion de flaveur

De la combinaison de ces différentes perceptions et de l'analyse croisée de ces trois systèmes sensoriels naît la notion de **flaveur** . Ce percept intégré représente l'ensemble des sensations olfactives, gustatives et tactiles ressenties lors de la dégustation d'un produit alimentaire. **Il est essentiel dans l'acte alimentaire.**



Les systèmes chimiosensoriels impliqués dans la perception des saveurs. Le système trigéminal est composé de trois branches : ophtalmique, maxillaire et mandibulaire. Dans l'olfaction, les molécules odorantes sont d'abord détectées dans l'épithélium olfactif (OE), et les informations neurales sont ensuite transmises au bulbe olfactif (OB) et à d'autres structures centrales telles que le cortex piriforme et l'amygdale. En gustation, les molécules sapides sont d'abord traitées au sein des différentes papilles de la langue (il existe d'autres sites récepteurs dans le palais et l'œsophage), puis le signal est transmis au noyau du tractus solitaire (NTS) via différents nerfs crâniens (VII : nerf facial ; IX : nerf glossopharyngien ; X : nerf vague). Pour les deux systèmes, olfactif et gustatif, le traitement supérieur de l'information est effectué dans les zones cérébrales associatives comprenant le cortex orbitofrontal (OFC) et l'insula via le thalamus (THAL) pour la gustation.

2. Qu'est-ce qui détermine le comportement alimentaire ?

Si cette notion de flaveur est un déterminant majeur de l'acceptation ou du rejet d'un aliment, le comportement et la prise alimentaire sont régis, plus globalement, par différents mécanismes physiques, physiologiques, métaboliques, hormonaux... Avec un objectif vital affiché : **maintenir l'équilibre de la balance énergétique.**

Parmi ces facteurs de régulation, on retrouve les notions de faim (le besoin de manger), d'appétit (le désir et la motivation à manger certains aliments), de satiété (la satisfaction du besoin et du désir de manger). « *Why do we eat ? A neural systems approach* » titrait, en 1997, une publication parue dans l'*Annual Review of Nutrition*, car ces différentes étapes sont précisément pilotées et régulées au niveau neurohormonal. Au-delà, **l'acte alimentaire est également sous l'influence de facteurs psychologiques, émotionnels, culturels et hédoniques.** L'ensemble de ces paramètres peuvent être affectés dans le cadre de certains états pathologiques ou physiologiques.

3. Flaveur et hédonisme alimentaire

C'est là qu'entrent en jeu les perceptions chimiosensorielles (décodées par les systèmes olfactif, gustatif et trigéminal) et notamment la notion intégrée de flaveur, qui va conditionner l'acceptation d'un aliment et le désir de le manger. « *Est-ce qu'on mange pour le plaisir ou est-ce qu'on veut simplement manger ?* » interrogeait, en 2006, un article publié dans *Appetite*. Abordée ici dans le cas de l'obésité, cette question du plaisir alimentaire fait également sens, même si différemment, dans d'autres pathologies, et notamment – c'est l'objet de cet ouvrage – chez les patients atteints de cancer. Car l'hédonisme alimentaire, autrement dit la recherche du plaisir en mangeant, englobe et dépasse la simple notion de goût pour tel ou tel aliment en incluant le plaisir associé à l'expérience immédiate mais aussi l'anticipation de celui-ci *via* la stimulation orosensorielle.

La valeur hédonique d'un aliment dépend de sa flaveur tout en y contribuant. Toute modification dans la perception de la flaveur d'un aliment peut donc, logiquement, avoir des conséquences sur son acceptation ou son rejet et plus globalement sur le comportement et le plaisir alimentaires d'un individu.

Dans le cas particulier du cancer se cumulent plusieurs effets pouvant affecter grandement le comportement et l'hédonisme alimentaires : l'impact systémique de la tumeur conduisant notamment à un trouble métabolique appelé **cachexie** 📖 et à un amaigrissement, les effets secondaires des traitements, notamment les nausées et vomissements, les facteurs psychologiques tels que dépression et anxiété, associés au diagnostic d'une maladie grave. La survenue d'un cancer bouleverse donc souvent l'alimentation et le rapport du patient à la nourriture.

CHAPITRE

03

Le pourquoi du comment des
altérations chimiosensorielles

Le cancer, pour de nombreuses raisons, a pour dommage collatéral prégnant et délétère une modification du comportement alimentaire et de l'état nutritionnel du patient. Pourquoi, comment, par quels effets de causalité et mécanismes ? De non moins nombreuses interrogations subsistent mais une question fait l'objet d'un intérêt croissant depuis une trentaine d'années : celle des altérations sensorielles liées à la chimiothérapie ; littérature foisonnante mais résultats parfois contradictoires à l'appui.

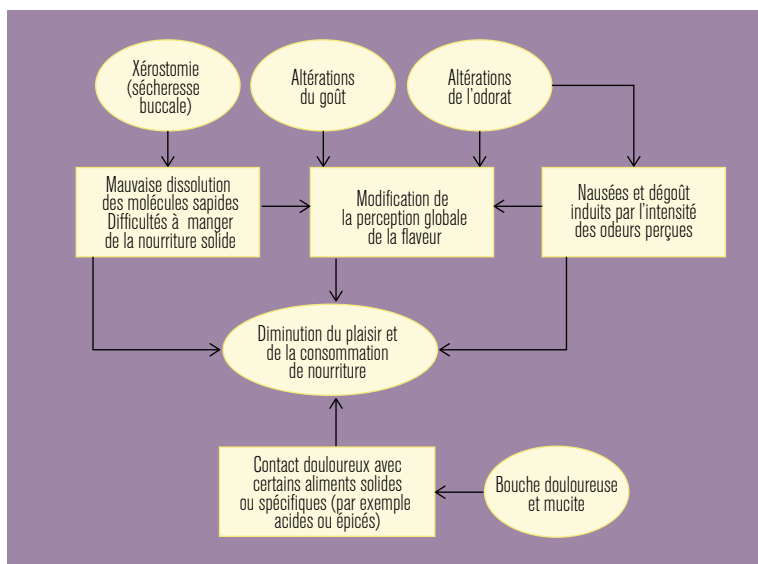
1. L'impact de la chimiothérapie sur le goût et l'odorat

Ageusie, anosmie, phantasmie, phantoguesie, **xérostomie** 📖... Derrière ces mots savants se cachent de petits et de grands maux, tels que la perte de goût ou d'odorat ou la sensation de bouche sèche, bien réels pour les patients soignés par chimiothérapie pour un cancer. Bien réels – selon les études, 60 à 84 % des patients s'en plaignent – mais variables dans leur intensité et selon les patients.

Ainsi, si on analyse une trentaine de publications parues entre 1991 et 2018 et incluant près de 2 500 patients traités pour différents cancers, on peut constater de nombreux mais très variables effets indésirables de la chimiothérapie sur le goût et l'odorat, qu'il s'agisse de modifications de l'intensité de perception, de distorsions de perception ou d'hallucinations perceptives. **L'ageusie** 📖 correspond ainsi à une perte totale du goût tandis que **l'hypoguesie** 📖 caractérise une diminution de la perception et **l'hyperguesie** 📖 une perception accrue. De même pour **l'anosmie** 📖, **l'hyposmie** 📖 et **l'hyperosmie** 📖 en ce qui concerne l'odorat. La **paraguesie** 📖 et la **parosmie** 📖 reflètent une distorsion de perception et une incapacité à identifier, respectivement, des goûts et des odeurs. La **phantoguesie** 📖 et la **phantasmie** 📖 caractérisent la perception

de goûts ou d'odeurs « fantômes » en l'absence de stimuli. Ces différents symptômes, avec selon les cas une hyper ou hyposensibilité ou une perte totale de perception, sont couramment rapportés par les patients sous chimiothérapie mais restent très variables d'un individu à l'autre et selon les stades de traitement : certains patients ne souffrent d'aucune altération, d'autres sont impactés seulement sur l'odorat ou seulement sur le goût ou sur les deux.

D'autres symptômes, qui ne concernent pas directement la chaîne chimiosensorielle mais ont un effet notable sur le comportement et le plaisir alimentaires, sont aussi couramment cités par les patients : **sensation de bouche sèche** (qui diminue la perception de la saveur car les molécules sapides sont moins bien dissoutes en l'absence de salive), **goût de métal** (notamment pour les patients sous cisplatine), **amertume persistante** en bouche, **plaies buccales** et autres **mycoses**. Autant de facteurs qui, en altérant la perception des odeurs et goûts des aliments, déprécient l'acte alimentaire.



Symptômes oro-nasaux induits par la chimiothérapie qui altèrent l'appréciation de la nourriture et la prise alimentaire.

2. Des causes complexes encore méconnues

Si les effets sont avérés, les causes, elles, restent plus complexes et encore mal comprises. Différentes publications traitent de la dénutrition associée au cancer en essayant de dégager quelques pistes d'explication. Dans un article paru en 2005 dans le *European Journal of Oncology Nursing*, un chercheur belge décrit ainsi les causes et conséquences de la dénutrition liée au cancer en évoquant trois facteurs : l'effet systémique de la tumeur, la réponse tant physiologique que psychologique du patient à la maladie et la réaction du patient au traitement et à ses effets secondaires.

Cytokines et cachexie

Lors d'un cancer, différentes molécules, notamment des **cytokines** et des hormones produites par la tumeur ou par le système immunitaire du malade, sont en effet impliquées dans le phénomène de **cachexie** 📖, qui se définit comme un état extrême d'affaiblissement et d'amaigrissement avec en particulier une fonte musculaire. La **cachexie cancéreuse** est une complication courante des cancers, notamment ceux de l'appareil digestif. Dans une sorte de cercle vicieux, cet effet systémique physiologique est aggravé par un éventuel état dépressif et la fatigue du patient, qui perd non seulement le plaisir de manger mais aussi ses capacités olfactives et gustatives. Or la perception de la flaveur d'un aliment est déterminante dans l'acte alimentaire et le plaisir associé à la nourriture. On sait aujourd'hui que **les perceptions gustatives et olfactives sont altérées chez le patient cancéreux, d'abord par la maladie et ensuite par les traitements**. Selon certaines études, près de la moitié des patients se plaignent ainsi d'une perte de leurs capacités olfactives et gustatives avant même le démarrage de la prise en charge thérapeutique.

Quand la chimiothérapie tue les papilles

Cette altération des capacités olfactives et gustatives est ensuite souvent accentuée avec le démarrage du traitement, notamment

quand il s'agit d'une chimiothérapie. Encore souvent sous-estimées car étudiées depuis peu, ces **altérations sensorielles** associées à la chimiothérapie constituent un effet secondaire fréquent, mais qui reste variable selon les patients et les protocoles thérapeutiques, et qui se révèle cumulatif au fil des étapes de chimiothérapie. Une des explications mécanistiques possibles porte sur le principe même d'action des chimiothérapies qui ciblent les cellules à division rapide ; ce qui est le cas des cellules cancéreuses mais aussi des papilles par exemple, dont la durée de vie est courte.

Causes et conséquences

S'il reste difficile d'éliminer certaines de ces causes intrinsèquement liées à la maladie et aux traitements, il apparaît pourtant essentiel de les prendre en compte et d'essayer de les contourner, notamment en ce qui concerne les altérations sensorielles et leurs conséquences sur la perte d'appétit et de plaisir à s'alimenter. C'est l'objet de ce travail de thèse qui vise à dresser **un état des lieux bibliographique et théorique** sur les altérations sensorielles associées à la chimiothérapie, ainsi qu'à proposer des **solutions pratiques** pour pallier ces altérations.

Avec un enjeu fort à la clé, car la mal- ou la dénutrition qui peuvent résulter de ces différents facteurs cumulés sont associées à une morbidité supérieure, à une durée de vie diminuée et à un pronostic altéré.

3. Variabilité sensorielle, humaine et méthodologique

Courantes, délétères mais évolutives et très variables : telles sont les caractéristiques des altérations sensorielles observées chez les patients soignés par chimiothérapie pour un cancer. En outre, cette variabilité est à multiples facettes et dépend à la fois de l'individu, du traitement et du stade de traitement et parfois du type de cancer, mais aussi de la méthodologie utilisée pour évaluer ces altérations sensorielles.

Quels tests et études pour mesurer les altérations sensorielles ?

Tout d'abord, un peu de méthodologie : comment mesure-t-on les altérations olfactives et gustatives ? Il existe deux grandes approches : **l'autodéclaration** basée sur des questionnaires et interviews de patients et **l'approche instrumentale** qui s'appuie sur des tests psychophysiques et physiologiques et des technologies d'électrophysiologie ou d'IRM fonctionnelle.

Parmi les tests classiquement utilisés pour évaluer les capacités olfactives et gustatives, on peut citer le très répandu Taste & Smell Survey, un questionnaire qui définit un score chimiosensoriel individuel, l'électrogustométrie qui était le test de référence dans les années 1990 pour évaluer les capacités gustatives, tandis que l'évaluation olfactive se faisait selon la méthode dite de la dilution de pyridine, le Sniffin Sticks Test, qui détermine un seuil olfactif, ou le test Etoc (European Test of Olfactory Capabilities) qui diagnostique l'anosmie et l'hyposmie.

L'un des enjeux, dans le cas particulier d'un usage clinique en oncologie, est de développer et disposer de tests rapides à réaliser et peu fatigants pour le patient. Certaines méthodes ont aussi des limites méthodologiques : ainsi dans les études utilisant la technique des interviews, les patients signalent des perturbations dans leurs capacités gustatives ou olfactives mais sans préciser si celles-ci sont amoindries ou augmentées par exemple.

Cette diversité des tests utilisés se couple à celle des types d'études, qui peuvent être **longitudinales** (suivi d'une population d'individus dans le temps en fonction d'un événement de départ), des études de cas-témoins (comparant des patients et des contrôles non malades pour un phénomène donné) ou encore **des études de prévalence**. La méthode de constitution des cohortes (taille, homogénéité...) est également un enjeu majeur pour garantir la rigueur des résultats.

Des altérations aléatoires selon les patients : pourquoi une telle variabilité ?

De ces études sont issues des données et des statistiques qui, si elles confirment la fréquence des altérations sensorielles chez les patients sous chimiothérapie, se révèlent aussi très disparates. L'analyse de la littérature montre bien **le caractère hétérogène de l'effet de la chimiothérapie sur la perception du goût et l'olfaction**. Si les différences et aléas méthodologiques peuvent expliquer en partie cette variabilité, une **grande diversité interindividuelle** est également constatée. Ces différences constatées chez les patients mais également plus globalement entre les individus en termes de capacités et performances chimiosensorielles conduisent à la notion de « **profil chimiosensoriel** » individuel.

Une revue de la littérature publiée en 2019 dans *Seminars in Oncology* et portant sur un panel de treize articles publiés entre 1990 et 2018, recense ainsi **trois catégories de patients** : ceux ne présentant **pas d'altérations chimiosensorielles**, ceux présentant une **hyposensibilité** et ceux présentant une **hypersensibilité** aux goûts et aux odeurs. Pourquoi certains patients perçoivent moins les odeurs et les goûts tandis que d'autres y sont au contraire plus – et parfois trop – sensibles ? Certains facteurs intrinsèques au patient semblent pouvoir expliquer en partie ces différences observées : les femmes soignées par chimiothérapie ont ainsi une plus grande sensibilité que les hommes dans la perception des goûts sucré et amer et par ailleurs les altérations chimiosensorielles semblent s'accroître avec l'âge. En outre, les êtres humains ne sont pas égaux quant au nombre de papilles : plus on en a, mieux et plus intensément on perçoit les goûts ; une différence qui s'accroît en cas d'altérations chimio-induites. Tout comme certains sont génétiquement programmés pour mieux détecter l'amertume car ils disposent de plus nombreux récepteurs *ad hoc*. Idem pour l'olfaction qui dépend du nombre de récepteurs olfactifs dont chacun est doté. Le type de cancer et par conséquent le type de traitement jouent également un rôle dans l'apparition des troubles sensoriels : certaines molécules, comme le cisplatine, l'irinotecan, l'épirubicine, le docétaxel ou la capécitabine sont ainsi réputées pour induire plus d'altérations chimiosenso-

rielles. Ces facteurs d'influence étant connus et les biais méthodologiques répertoriés, comment essayer d'analyser la fréquence de survenue des altérations chimiosensorielles et leur impact ?

Cette question était au cœur du travail de thèse mené au Centre de recherche en neurosciences de Lyon et à l'Institut Paul Bocuse, avec la construction d'une étude de cohortes en deux parties, incluant une approche par autodéclaration et une approche objective pour y répondre.

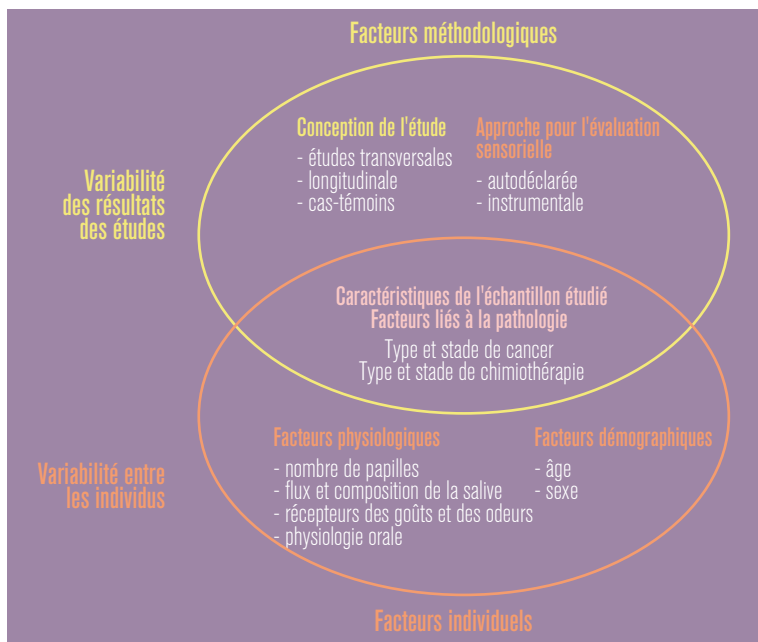
Dans la première partie, quatre-vingt-neuf patients ont rempli un questionnaire pour évaluer leurs éventuelles altérations sensorielles, ce qui a permis de les classer en trois groupes : pas d'altérations / altérations modérées / altérations sévères. Ces patients ont aussi dû décrire leur comportement alimentaire. Sans surprise, les altérations sensorielles ont été corrélées à une moins bonne perception des aliments. Mais, de façon intéressante, les chercheurs ont pu observer que **la sévérité des altérations augmentait au cours du temps et au fil des séances de chimiothérapie**, ce qui est sans doute lié à l'effet dose (ou dose-dépendant qui augmente au fil du temps) et à la toxicité cumulative de médicaments tels que le cisplatine. Mais cela peut aussi s'expliquer, dans cette étude, par des patients plus âgés et à un stade plus avancé de chimiothérapie : on sait en effet que les capacités olfactives et gustatives déclinent au fil des ans. Un autre élément intéressant issu de ces travaux est que la sensation d'un « goût amer », elle-même variable selon les individus car liée au niveau d'expression de certains récepteurs gustatifs spécifiques de l'amertume, est prédictive d'une hypogueusie chez le patient.

Dans la seconde partie de l'étude basée sur l'approche objective, 44 patients atteints d'un cancer bronchique et 44 témoins ont été soumis à deux reprises (avant le démarrage de la chimiothérapie, puis six semaines plus tard après deux cycles de chimiothérapie) à deux séries de tests, le test Etoc et le test Taste Strips. Ils ont également dû décrire leurs habitudes alimentaires par le biais d'un questionnaire. Les résultats montrent une **diminution des capacités olfactives et gustatives** chez près de la moitié des patients comparativement aux contrôles. Pourquoi seulement la moitié ? De nombreux facteurs intrinsèques aux patients mais aussi de nombreux biais peuvent expliquer la variabilité observée, qui est conforme à celle observée dans la littérature.

C'est d'ailleurs tout l'intérêt de cette étude qui constitue **la première étude cas-témoins longitudinale** posant cette question de l'effet de la chimiothérapie sur la perception sensorielle. L'effet du temps et donc la durée de l'étude sont notamment à prendre en compte pour expliquer ces variations. Ainsi à six semaines de traitement sous cisplatine, les résultats de l'étude ne montrent pas d'effets sur les capacités olfactives et gustatives, effets qui peuvent survenir plus tard ou pas... Les patients chez qui on observe une baisse des capacités chimiosensorielles trouvent également globalement les odeurs de nourriture moins familières et moins « comestibles », suggérant de possibles autres mécanismes impliqués dans la reconnaissance cognitive des odeurs, qui peut être variable selon les individus. L'effet du cancer lui-même est important : un cancer du poumon induisant une altération du système respiratoire peut logiquement affecter les capacités olfactives. On retrouve ici la problématique de la cause des altérations chimiosensorielles qui peuvent aussi être liées au cancer lui-même et pas seulement aux effets secondaires des traitements. À noter qu'une autre source de variabilité identifiée ici est le tabagisme qui, indépendamment d'une chimiothérapie, est délétère pour la perception sensorielle.

Bien qu'aléatoires et variables selon les patients en fonction de leur cancer, du stade de traitement et de leur histoire personnelle, **ces altérations chimiosensorielles restent une problématique majeure** et de plus en plus considérée au vu des enjeux nutritionnels et médicaux associés.

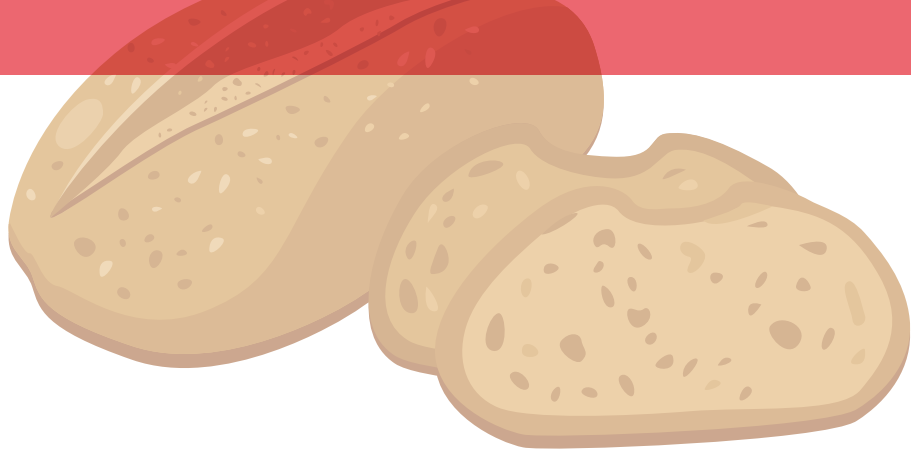
La suite de cet ouvrage s'attache donc à analyser l'effet concret et réel de ces altérations sur le comportement alimentaire et à proposer des solutions adaptées et faciles à mettre en œuvre pour les patients et le personnel soignant.



Facteurs méthodologiques et individuels expliquant la variabilité des altérations du goût et de l'odorat chez les patients sous chimiothérapie.

PART II





Maintenir le plaisir
de s'alimenter
pendant la
chimiothérapie

CHAPITRE 04

L'impact des altérations
sensorielles sur le
comportement alimentaire

Sens altérés, perception moindre ou exacerbée des odeurs et des goûts, perte de flaveur : quel impact réel ces modifications sensorielles ont-elles sur le comportement alimentaire et sur l'alimentation des patients concernés ? Le patient mange-t-il moins à cause de cela ? Modifie-t-il son régime et ses choix alimentaires ? Perd-il l'appétit et le plaisir de manger ? Il s'agit désormais de qualifier et quantifier l'impact de ces modifications sensorielles et d'en mesurer les conséquences.

1. Quand les altérations sensorielles modifient la perception et les choix alimentaires

Plus les altérations chimiosensorielles sont sévères, plus l'impact sur l'alimentation du patient est important : c'est, en résumé, ce que livrent l'analyse de la littérature et les résultats des études menées dans le cadre de ce projet de thèse. Mais avec des nuances notables et, là encore, des variations importantes entre les individus, selon leur profil chimiosensoriel et la nature et la sévérité des altérations constatées.

Une diminution de l'apport énergétique

Mesuré au moyen de journaux alimentaires et de questionnaires, l'apport alimentaire des patients sous chimiothérapie a été scruté quantitativement et qualitativement au cours de différentes études. Plusieurs d'entre elles montrent **une corrélation entre la diminution des capacités sensorielles, notamment gustatives, et l'apport en énergie** tandis que d'autres patients devenus « hyposensibles » aux goûts et aux odeurs ne diminuent pas leur prise alimentaire. L'apport alimentaire peut aussi être impacté qualitativement avec la modification des seuils de détection du sucré ou de l'amer par exemple

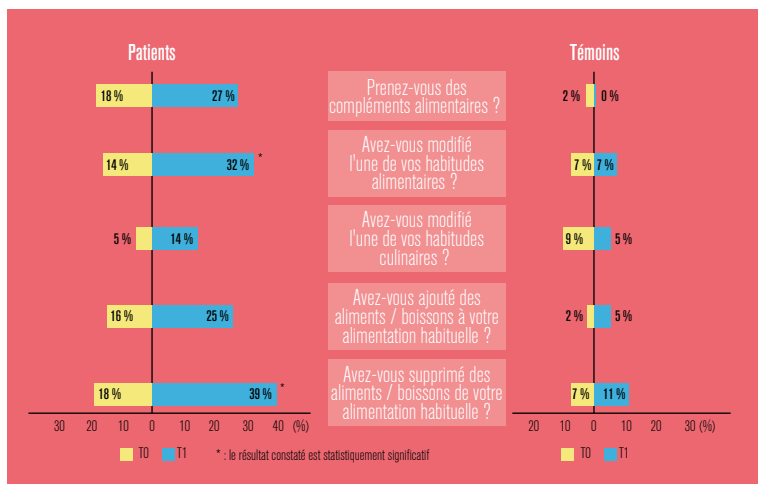
ou l'apparition de préférences pour certains macronutriments. On observe ainsi que les patients devenus hypersensibles au goût sucré consomment moins de protéines, notamment animales.

Des aliments jugés moins comestibles et moins familiers

Un autre résultat intéressant issu de l'étude cas-témoins menée par les équipes lyonnaises montre que **la perception des aliments par les patients souffrant d'altérations chimiosensorielles est également altérée**. Les quarante-quatre patients de l'étude enregistrent des performances inférieures à celles des contrôles sains quand il s'agit de détecter mais aussi d'identifier des odeurs et des saveurs. Les patients avec des altérations sévères se plaignent également que « *les aliments n'ont pas le même goût que d'habitude* » ou ont « *mauvais goût* ». De plus, quand ils sentent des odeurs de nourriture, les patients ont tendance à moins les apprécier et leur « comestibilité » est jugée moindre. Il semblerait également que la familiarité des odeurs de nourriture soit diminuée chez les patients, même avant le démarrage de la chimiothérapie, ce qui confirme que **l'altération olfactive est en partie également liée au cancer lui-même** et pas seulement un effet secondaire du traitement. Ces observations suggèrent une probable altération dans le traitement des informations olfactives et gustatives et dans le processus de reconnaissance cognitive des odeurs et des saveurs. L'apparition de déficits cognitifs liés au cancer a déjà été décrite, notamment dans une publication intitulée « *Cognitive impairment associated with cancer : a brief review* » publiée dans *Innovations in Clinical Neurosciences* en 2018.

Et une modification des habitudes alimentaires

Perte des repères olfactifs, comestibilité et familiarité des aliments en baisse, modification des habitudes alimentaires dès le diagnostic et les premières semaines de traitement : l'alimentation des patients subissant des altérations chimiosensorielles est largement et rapidement impactée mais de façon variable. Et les récentes études montrent que c'est à la fois le cancer et les effets secondaires de la chimiothérapie qui modifient le profil sensoriel des patients.



Changements des habitudes alimentaires chez les patients vs témoins.

2. Olfaction . . . et assaisonnement

Une préférence pour les aliments sucrés quand l'olfaction est altérée et pour les aliments à haute teneur en protéines ou sucrés-salés quand ce sont les capacités gustatives qui sont amoindries : l'existence de choix alimentaires modifiés selon le sens altéré suggère que les déficiences olfactives ou gustatives affectent différemment le comportement et les préférences alimentaires.

Cela confirme **le rôle essentiel de l'olfaction dans la construction de la flaveur et de l'acte alimentaire** et a servi de base de travail à l'étude cas-témoins menée dans le cadre de la thèse : comment l'hyposmie impacte-t-elle le comportement alimentaire des patients sous chimiothérapie ?

Le rôle essentiel de l'olfaction

L'étude longitudinale menée à Lyon avait précisément pour objectif de mesurer par des méthodes instrumentales objectives (*Etoc* et *Taste Strips*) l'impact du déficit olfactif sur les habitudes alimentaires des patients. En s'affranchissant des biais usuels liés aux méthodes subjectives autodéclaratives et à l'absence de contrôles, cette étude cas-témoins, première du genre, permet donc de fournir un socle validé de nouvelles données. Elle a permis de vérifier que pour la moitié des patients, les performances sensorielles, olfactives et gustatives, sont altérées et s'altèrent au fil du traitement et que leur appréciation de la nourriture est impactée. Ainsi, lorsqu'il y a un déficit olfactif, les aliments apparaissent moins familiers (cette perte de familiarité n'est constatée, de façon intéressante, que pour les odeurs alimentaires) et moins comestibles mais non moins plaisants (ce qui est contradictoire avec d'autres études).

Assaisonnement palliatif

Dès lors, que font les patients quand il s'agit de manger ? Dans l'étude cas-témoins, on constate effectivement des changements dans les habitudes alimentaires et culinaires des patients, celles des contrôles restant logiquement constantes au fil du temps. L'étude révèle que les patients vont **éliminer certains aliments ou boissons** de leur consommation entre T0 et T1 et adopter des pratiques significativement différentes en matière **d'assaisonnement** par rapport au groupe contrôle. Ainsi, dès T0, les patients déclarent utiliser moins de condiments comparativement au groupe témoin. Ceci s'interprète facilement dans un contexte de diagnostic d'une maladie grave et d'une perte d'appétit comme un reflet de la diminution de la motivation à manger. Le patient ne prend donc pas la peine d'agrémenter et d'assaisonner ses plats, ce qui s'inscrit en

temps normal dans une démarche hédonique et de recherche d'une expérience alimentaire agréable.

Or cette modification des pratiques culinaires s'inverse chez les patients souffrant d'hyposmie qui ont, eux, la main lourde sur les condiments et assaisonnements comparativement aux patients normosmiques (ne souffrant pas d'altérations olfactives). Dans le questionnaire leur demandant ce qu'ils ajoutent à leurs préparations culinaires afin que celles-ci soient plus savoureuses, les patients hyposmiques déclarent ajouter significativement plus de sel, sucre, poivre, moutarde, ketchup, sauce soja, épices, mayonnaise, beurre, huile ou crème, par rapport aux patients n'ayant pas de troubles de l'odorat. Il s'agit ici d'une démarche compensatoire pour pallier l'altération sensorielle, dans l'objectif d'améliorer l'expérience alimentaire. Or, dans la mesure où il s'agit de denrées alimentaires pour lesquelles les préconisations de santé publique recommandent une consommation modérée, ce mécanisme compensatoire peut être problématique, conduisant ces patients à consommer notamment plus de sel et de matières grasses.

3. Les enjeux nutritionnels et psychologiques

L'alimentation est désormais considérée comme un enjeu majeur de santé publique et l'importance d'une alimentation saine est de plus en plus soulignée, tant en prévention de l'apparition des cancers qu'en accompagnement du traitement et en post-cancer. Le volet préventif et l'aspect nutrition pure ne sont pas abordés ici mais l'impact de l'annonce du diagnostic de cancer, l'effet systémique de la tumeur et les effets secondaires des traitements ont des conséquences importantes sur l'alimentation du patient et sur son rapport à l'acte de manger.

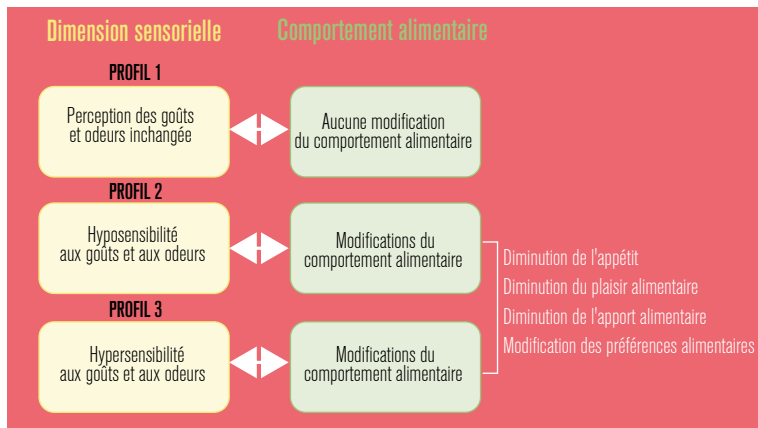
Certains effets sont bénéfiques. On constate ainsi que de nombreux patients, au moment du diagnostic, décident de modifier leur alimentation afin de suivre les conseils diététiques prônant une alimentation plus saine et de nature à les aider à combattre la maladie et à optimiser l'efficacité des traitements.

D'autres effets sont négatifs, altérant à la fois le rapport à l'alimentation, l'appréciation des aliments et le statut nutritionnel du patient ; de nombreuses études relatent une perte d'appétit, de motivation à manger, de plaisir alimentaire, et une diminution de la consommation alimentaire avec l'apparition d'aversion alimentaires et la modification des préférences alimentaires. En résultent un amaigrissement et un affaiblissement du patient, en partie causés par le phénomène de cachexie cancéreuse et accentués par la dénutrition. La littérature est foisonnante sur le sujet, comme en témoignent quelques exemples de publications aux titres évocateurs : « *Cancer-associated malnutrition : an introduction* » ou « *The causes and consequences of cancer-associated malnutrition* » publiées en 2005, ou plus récemment « *Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: three peas in a pod?* », parue en 2014.

L'enjeu est réel, tant d'un point de vue nutritionnel et médical, que psychologique.

La dénutrition concernerait en effet près de **40 % des patients atteints de cancer** et selon une publication issue de l'étude Pre-MiOStudy parue en 2017 dans *Oncotarget*, 25 à 80% des patients atteints de cancer expérimentent au cours de la maladie une phase de dénutrition à un degré plus ou moins sévère. Cette dénutrition constitue l'un des fardeaux associés à une pathologie déjà grave et lourde. La dénutrition et l'affaiblissement du patient sont associés à une **réponse réduite aux thérapies anticancéreuses**, à une **moins bonne tolérance aux traitements** et à leurs effets secondaires ainsi qu'à une morbidité et une mortalité accrues. Par ailleurs, la dénutrition altère encore **la qualité de vie du patient**, déjà fortement impactée par la tumeur et de fréquents états dépressifs ou de l'anxiété associés à l'annonce de la maladie. En perdant l'appétit et le plaisir de manger, le patient voit aussi souvent ses **relations sociales** s'altérer, par manque de motivation à partager des repas et des moments conviviaux avec ses proches.

Dans un contexte de lutte contre une maladie grave, il apparaît donc essentiel de maintenir le **statut nutritionnel du patient** mais aussi de l'aider à conserver une certaine qualité de vie et à garder le meilleur état psychologique possible. En tenant compte des spécificités du patient et des altérations sensorielles vécues par nombre d'entre eux, l'hédonisme alimentaire et le fameux « *food enjoyment* » peuvent être ici des outils puissants et intéressants.



Relations entre altérations du goût et de l'odorat et comportement alimentaire des patients.

CHAPITRE

05

Renforcer les saveurs pour
pallier le déficit sensoriel

Comment dès lors utiliser le levier de l'hédonisme alimentaire pour restaurer le statut nutritionnel du patient souffrant de déficit sensoriel et potentiellement encore plus à risque de dénutrition ? Comment pallier ces déficits olfactifs et gustatifs *via* des stratégies culinaires adaptées, en évitant les compensations individuelles qui pourraient être néfastes d'un point de vue nutritionnel ? Comment limiter la malnutrition chez les patients atteints de cancer en les aidant à mieux s'alimenter et à retrouver le goût de manger ? Après la phase théorique, le projet de thèse comportait une phase opérationnelle visant à mettre au point des solutions innovantes et adaptées.

1. L'altération du goût, une problématique commune à de nombreuses pathologies

Cette problématique de l'altération sensorielle et de son impact sur l'alimentation de l'individu n'est pas propre au cancer et est de plus en plus étudiée dans de nombreuses situations, physiologiques ou pathologiques.

Ainsi, on observe chez les personnes souffrant, hors contexte cancéreux, de troubles de l'olfaction (dysosmie), des modifications du comportement alimentaire incluant notamment une utilisation accrue de condiments tels que sucre ou mayonnaise, une perte de plaisir dans la consommation alimentaire et une attirance réduite pour les nouveaux aliments. Cette néophobie alimentaire se retrouve chez les enfants autistes qui présentent fréquemment eux aussi des profils altérés dans la reconnaissance hédonique des odeurs.

Chez les personnes âgées, cette question est particulièrement étudiée car il est connu que les capacités olfactives diminuent avec l'âge. Les malades Alzheimer perçoivent les odeurs moins intensé-

ment et ont une perception hédonique altérée des odeurs alimentaires, ce qui conduit souvent à dégrader leur statut nutritionnel, comme cela a été décrit dans un article récent, « *Altered affective evaluation of smells in Alzheimer's Disease* » publié dans la revue *Alzheimer Disease*.

Chez ces patients comme chez ceux souffrant d'un cancer, le maintien d'un statut nutritionnel correct et d'une certaine qualité de vie, passant notamment par l'hédonisme alimentaire, se révèle primordial.

2. Du cumin pour les témoins, de l'ail pour les malades

Concrètement, comment améliorer l'appréciation des aliments en présence de déficit sensoriel ? Peut-être, à l'instar de ce que font spontanément certains patients, en assaisonnant les mets, mais de façon saine, pour en renforcer l'arôme et le goût...

Une expérimentation gustative minutieuse

En 2015, un travail mené notamment à l'Institut Paul Bocuse et publié dans *Food Quality and Preference* sous le titre « *Influence of flavour enhancement on food liking and consumption in older adults with poor, moderate or high cognitive status* » évaluait l'intérêt d'un **renforcement des saveurs** sur l'appréciation et la consommation des aliments par les personnes âgées. Dans une approche similaire, l'idée d'améliorer le goût des aliments, pour pallier le déficit sensoriel des patients sous chimiothérapie et pour optimiser leur expérience gustative, s'est concrétisée au travers d'une étude interventionnelle mise en place dans le cadre de la thèse de doctorat lyonnaise.

Cent cinquante-quatre patients diagnostiqués pour différents cancers et traités avec différents protocoles de chimiothérapie et trente-six contrôles sains ont été invités à goûter et à donner leur appréciation de différentes recettes élaborées par l'Institut Paul Bocuse de Lyon. La dégustation portait sur la comparaison d'une crème d'aubergine « nature » et de quatre versions « améliorées » et assaisonnées respectivement de sel, de citron, d'ail ou de cumin. Une recette reproductible et assez neutre en goût avec une texture facile et des condiments choisis pour stimuler chacun des systèmes sensoriel, olfactif, gustatif et trigéminal.

Une aubergine et quatre assaisonnements

Des goûts et des saveurs, on ne discute point. L'adage se vérifie ici et montre des préférences marquées quant aux différentes recettes proposées selon le profil « patient » ou « contrôle » et selon le niveau d'altérations sensorielles chez les patients. Ainsi les recettes agrémentées de sel et d'ail ont été significativement plus appréciées par les patients mais pas par les témoins. La recette au cumin ne fait pas l'unanimité chez les patients, appréciée par les patients souffrant d'altérations sensorielles mais pas par les patients sans altération. La recette au citron n'a pas été appréciée par les patients. À noter qu'au fil de cette étude, les chercheurs ont pu observer une sensibilité plus importante chez les sujets femmes, les femmes du groupe « sans altérations sensorielles » ayant même une sensibilité olfactive et gustative supérieure à celle du groupe témoin.

Certaines de ces préférences s'expliquent facilement : le citron est ainsi perçu négativement car l'acidité exacerbe le goût de métal dont se plaignent souvent les patients sous chimiothérapie et il peut être irritant au contact d'aphtes et de mucites buccaux qui sont aussi fréquemment observés chez les patients en cours de traitement.

Les épices sont unanimement rejetées par les deux groupes de patients, avec ou sans altérations, alors que la recette au **cumin** est appréciée par le groupe contrôle : les mets et la cuisine épicés sont en général peu appréciés par les patients sous chimiothérapie car les saveurs sont jugées trop intenses.

À l'inverse, la recette agrémentée de **sel** a été appréciée par les patients : le sel est un exhausteur de goût et à ce titre compense les déficits sensoriels ; il masque en outre la fameuse amertume ressentie par les patients et atténue celle intrinsèque aux aliments. L'**ail**, également apprécié, a la propriété de stimuler le nerf trigéminal dont il est connu qu'il joue un rôle important dans le développement de la flaveur.

3. De l'appréciation à la consommation ?

Ces premiers résultats, inédits, démontrent **qu'un simple assaisonnement bien choisi constitue une stratégie efficace pour améliorer l'appréciation d'un mets** par les patients. La stratégie de renforcement des saveurs doit tenir compte des spécificités de la population concernée, notamment au regard de l'existence de divers maux de la cavité buccale et diverses sensibilités ou intolérances liées au cancer et à la chimiothérapie.

Ici, le sel et l'ail semblent compenser le déficit olfactif et gustatif et ces deux assaisonnements améliorent la saveur de la recette et donc son appréciation par le patient. Il reste à savoir si cette appréciation positive s'accompagne d'une augmentation de la quantité consommée, ce qui devra faire l'objet d'une nouvelle étude. Il sera également intéressant de déployer cette approche sur un repas entier, là encore pour évaluer l'appréciation et la consommation du patient.

La perception et l'appréciation alimentaire étant sous l'influence d'un ensemble de paramètres, il peut être judicieux également de travailler sur les textures des mets, afin d'identifier leur rôle dans le jugement hédonique de patients souffrant de déficits sensoriels.

Ces premiers résultats prometteurs ouvrent donc la voie à différents champs d'investigation autour d'une même problématique : **optimiser la perception et l'appréciation des aliments pour une population souffrant d'altérations olfactives et gustatives**, dans l'objectif de leur redonner du plaisir à manger et d'améliorer leur statut nutritionnel.

CHAPITRE

06

Des clés pour conserver
le plaisir de manger

Le second objectif, opérationnel, du projet de thèse était de proposer des solutions pour aider les patients à pallier leur déficit sensoriel pour retrouver le goût et le plaisir de s'alimenter. Et donc *in fine* améliorer leur statut nutritionnel, prévenir ou limiter la mal- et la dénutrition et contribuer à une meilleure qualité de vie au quotidien. Ce travail ambitieux s'inscrit dans un contexte global – une meilleure prise en compte de l'aspect alimentation dans la prise en charge médicale et le « nouveau » caractère chronique des cancers – et souhaite répondre à un enjeu médical, nutritionnel et psychologique pour les patients.

1. Mieux intégrer l'altération des sens et la dimension alimentaire

Malgré le célèbre, et plus ou moins hippocratique, « *Que ton alimentation soit ta première médecine* », l'alimentation n'est que depuis peu véritablement vue comme une stratégie de maintien en bonne santé et comme élément essentiel d'un parcours de soin. Dans le cas du cancer et avec des patients qui, pour environ la moitié, perdent leurs capacités gustatives et olfactives ainsi que le plaisir de manger, il est particulièrement important d'intégrer cette dimension alimentaire en tenant compte des **altérations sensorielles**.

Parce que ces altérations sensorielles ne concernent pas tous les patients mais ont un impact majeur sur l'alimentation et la qualité de vie de ceux qui en sont atteints, il apparaît essentiel pour le personnel soignant de repérer les patients qui en souffrent. On pourrait ainsi envisager **un test des capacités sensorielles** des patients, lors de leur première visite oncologique ou à l'arrivée à la clinique puis après le premier cycle de chimiothérapie. Ce **dépistage systématique** permettrait de stratifier les patients en fonction de leur profil sensoriel et des altérations éventuellement survenues et ainsi de prédire et d'anticiper de possibles changements dans le compor-

tement alimentaire. Avec à la clé un double objectif : médical pour **prévenir la dénutrition et la perte de poids** chez le patient et **améliorer sa qualité de vie** et un objectif de recherche. L'analyse des données sur ces profils sensoriels des patients avant et pendant la chimiothérapie pourrait en effet aider à **mieux comprendre la survenue de ces altérations sensorielles** (pourquoi, comment, chez qui, quel cancer, avec quel protocole de chimio, etc.) et leur **impact sur le comportement alimentaire**.

2. Définir des recommandations nutritionnelles

Détecter, prédire, comprendre, prendre en charge... Pour mettre en place cette démarche de dépistage, il faut disposer d'un outil standardisé et validé. Ce projet de thèse a fourni des résultats inédits qui apportent quelques explications sur l'impact des altérations chimiosensorielles. Il a aussi permis la mise au point d'une méthode d'analyse des altérations sensorielles, basée sur une double approche, subjective et objective.

L'étape suivante consiste en la validation d'un outil de typologie sensorielle des patients qui conjuguerait l'approche autodéclarative et celle instrumentale, permettant de classifier les patients en fonction de leur profil sensoriel et des risques associés d'altérations ultérieures.

Au cours de ce projet, des premières pistes d'adaptations culinaires simples, *via* l'assaisonnement, ont été explorées pour essayer de pallier ces déficits sensoriels et augmenter l'appréciation des aliments. Au vu de ces premiers résultats intéressants, il serait ainsi utile de **définir des recommandations nutritionnelles** incluant des conseils d'assaisonnement qui ne soient pas néfastes à la santé du patient et qui soient adaptés aux goûts alimentaires et aux particularités des patients sous chimiothérapie (qui cumulent déficits chimiosensoriels et différents maux de la cavité buccale notamment). Il faut noter qu'à ce jour, la principale solution palliative de la dénutrition des patients atteints de cancer consiste à leur fournir des complé-

ments alimentaires. Or ceux-ci ne sont pas élaborés dans le souci de restaurer le plaisir de s'alimenter mais n'ont qu'une vocation strictement nutritionnelle et énergétique. **Miser sur l'amélioration de l'expérience alimentaire** *via* des aliments renforcés en saveur (qui seraient modulables selon les goûts de chaque patient), et sur **la restauration du plaisir de manger** pourrait être une alternative très intéressante, qui non seulement améliorerait le statut nutritionnel du patient mais contribuerait aussi à sa qualité de vie.

3. Vers une prise en charge intégrée et personnalisée

Les altérations chimiosensorielles sont fréquentes mais non systématiques, sans qu'on sache aujourd'hui prédire leur survenue ni les patients qui seront concernés. L'analyse des profils sensoriels et un dépistage systématique pourraient permettre prochainement de connaître les susceptibilités individuelles à développer ces altérations chimiosensorielles, qui incluent une modification de la sensibilité aux stimuli mais aussi de la représentation, de la familiarité, de la reconnaissance et des préférences concernant les aliments. Ces modifications jouant un rôle important dans le comportement alimentaire du patient et aggravant les risques de dénutrition, les prédire ou les détecter précocement serait gage d'un meilleur accompagnement des patients concernés.

Cet accompagnement personnalisé, selon le profil sensoriel initial et évolutif au cours de la chimiothérapie mais aussi selon les préférences alimentaires de chacun, tiendrait compte de la « trajectoire alimentaire » propre à chaque patient et s'inscrirait dans une prise en charge personnalisée.

À l'heure où la médecine devient personnalisée, préventive, prédictive, participative ou encore centrée sur le patient, cette prise en charge personnalisée intégrant et prenant en compte l'aspect alimentaire, les déficits chimiosensoriels et la qualité de vie du patient apparaît primordiale.

Conclusion

Une bonne alimentation est essentielle à l'équilibre de l'organisme, en particulier chez les patients atteints de cancers qui nécessitent des traitements lourds, pouvant engendrer des effets secondaires inconfortables et une altération de la qualité de vie.

Une meilleure compréhension du lien entre nos sens et l'expérience alimentaire en contexte pathologique est essentielle pour maintenir ou rétablir le plaisir de manger, souvent absent ou au moins réduit chez les patients dès lors qu'un diagnostic de cancer est posé. Or, **conserver le plaisir de s'alimenter est un enjeu majeur en cancérologie** compte tenu de la dimension plurielle de l'alimentation qui ne se résume pas qu'à un apport énergétique, et qui occupe une place importante dans la vie du patient. En plus de l'exposer à un risque de dénutrition, la perte du plaisir à s'alimenter peut avoir des conséquences sur la sphère sociale et émotionnelle du patient. En effet, être dans l'incapacité de retrouver le goût attendu lors de la consommation d'un aliment particulièrement apprécié peut engendrer un sentiment de frustration, favorisant l'installation insidieuse d'aversions envers certains aliments, voire un désintérêt pour la nourriture. Dans des cas plus critiques, cela peut même mener à une impossibilité de partager les repas avec son entourage, et par conséquent, à un isolement progressif du patient.

Les résultats de cette recherche confirment que **le lien entre les sens et l'alimentation, parfois complexe, mérite d'être mieux exploré** à travers des projets de recherches pluridisciplinaires et mieux exploité pour optimiser la prise en charge nutritionnelle du patient. Mais plus important encore, **les résultats mettent en lumière l'importance de considérer ce symptôme à échelle individuelle**, étant donné qu'il peut considérablement varier d'un patient à l'autre. En raison de cette variabilité marquée entre les individus, il est aujourd'hui impossible d'établir une définition

unique et standard de ce symptôme. Cependant, l'identification des trois principaux profils en fonction du type de la perception (goût et odeur inchangés, hypersensibilité et hyposensibilité aux goûts et aux odeurs) constitue un premier pas dans la prise en compte de l'individualité de chaque patient.

Une meilleure prise en charge passe donc par **une écoute particulière de la manifestation de cet effet secondaire**, et par une sensibilisation du patient au risque d'expérimenter des altérations de la perception durant la chimiothérapie, mais surtout aux moyens de **mieux vivre avec**.

Une prochaine étape consisterait à développer un outil diagnostique facile d'utilisation, qui pourrait être intégré à la routine de soin du patient, et qui permettrait un **suivi de ses capacités sensorielles de façon objective**, pour ainsi appréhender les conséquences de ces altérations sur son quotidien.

Inconfortables, inattendues, variables d'un individu à l'autre, et faisant parfois de l'expérience alimentaire une épreuve, les modifications des perceptions des goûts et des odeurs ne sont heureusement pas permanentes. Elles ont tendance à se manifester juste après l'administration du traitement, et sauf exception très rare, les capacités à percevoir reviennent à la normale dans les huit semaines suivant la fin du traitement.

Kenza DRARENI

Glossaire

AGUEUSIE : perte de goût temporaire ou définitive.

ALKYLANT : composé organique capable d'introduire sur une molécule donnée, un groupement hydrocarboné. Les alkylants constituent la plus ancienne famille de traitements cytotoxiques utilisés pour traiter les cancers.

ANOSMIE : perte totale de l'odorat.

CACHEXIE : état d'affaiblissement et d'amaigrissement extrême, lors d'une dénutrition ou de la phase terminale de certaines maladies.

CYTOKINE : substance élaborée par le système immunitaire, réglant la prolifération de cellules.

CYTOTOXIQUE : se dit d'une substance toxique pour une espèce de cellule. En cancérologie, les chimiothérapies cytotoxiques visent à bloquer la mitose, c'est-à-dire la division cellulaire.

ÉPITHÉLIUM : tissu formé de cellules juxtaposées qui recouvre la surface du corps ou qui tapisse l'intérieur de tous les organes creux.

FLAVEUR : sensation provoquée conjointement par le goût et l'odeur d'un aliment.

HYPERGUEUSIE : sensibilité gustative excessive.

HYPEROSMIE : odorat excessivement développé.

HYPOGUEUSIE : diminution du sens gustatif, au sens d'une perte de sensibilité.

HYPOSMIE : diminution de l'odorat.

PARAGUEUSIE : altération de la perception du goût en présence d'un stimulus (par exemple quelque chose de sucré a soudain un goût amer).

PAROSMIE : trouble ou hallucination olfactif, permanent ou occasionnel, caractérisé par la perception d'odeurs souvent désagréables.

PHANTOGUEUSIE : perception de goût en l'absence de stimulus (on a le goût de quelque chose qui n'est pas là).

PHANTOSMIE (OU FANTOSMIE) : forme d'hallucination olfactive qui fait percevoir une odeur sans présence physique causant celle-ci.

XÉROSTOMIE : état de sécheresse de la bouche, lié à un manque de salive.

Biographie

Kenza Drareni est titulaire d'une licence en nutrition et comportement alimentaire, d'un master en physiologie de la perception et d'un doctorat en neurosciences. Bien plus qu'un simple projet professionnel, le projet de thèse pluridisciplinaire qu'elle a entrepris constitue une première étape dans sa carrière de recherche, qu'elle considère comme un moyen de contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des patients souffrant de pathologies lourdes. Aujourd'hui, elle est pleinement investie dans le projet CANUT (*CAnCER, NUtrition and Taste*), avec pour objectif de mieux définir la relation complexe qui allie sens et alimentation, afin de proposer des solutions nutritionnelles au plus près des besoins et des envies des patients atteints de cancers et traités par chimiothérapie. Ce projet, soutenu par la Métropole de Lyon et la Région Auvergne Rhône-Alpes et piloté par l'Institut Paul Bocuse, implique des acteurs des secteurs public, privé et associatif, aux compétences complémentaires dans les domaines de l'alimentation-nutrition, l'oncologie, les neurosciences sensorielles, les arts culinaires et la restauration.

Publications majeures

Drareni, K., Dougkas, A., Giboreau, A., Laville, M., Souquet, P. J., & Bensafi, M. (2019, Avril). *Relationship between food behavior and taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy: A structured review*. In *Seminars in oncology* (Vol. 46, No. 2, pp. 160-172). WB Saunders.

Drareni, K., Hummel, T., Bensafi, M., Serex, C. A., Hugentobler, M., Rimmer, J., ... & Landis, B. N. (2020). *Olfactory and Gustatory Function in Patients With Different Types of Maxillofacial Trauma*. *The Laryngoscope*.

Drareni, K., Bensafi, M., Lusson, H., Vansteene, D., Giboreau, A., & Dougkas, A. (2020). *Effect of Flavor Enhancement on the Appreciation of Food in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy*. *Current Developments in Nutrition*, 4(Supplement_2), 320-320.

Drareni, K., Bensafi, M., Giboreau, A., & Dougkas, A. (2020). *Chemotherapy-induced taste and smell changes influence food perception in cancer patients*. *Supportive Care in Cancer*, 1-8.

Kenza Drareni a réalisé cette thèse auprès de l'université de Lyon en collaboration avec le Centre de Recherche de l'Institut Paul Bocuse. L'intégralité de cette thèse est disponible sous :

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02560555/document>



À propos du Groupe APICIL

Le Groupe APICIL, troisième groupe français de protection sociale avec 3,2 milliards d'euros de chiffre d'affaires, propose une gamme complète de solutions performantes et adaptées en santé-prévoyance, épargne et services financiers ainsi que retraite pour particuliers et professionnels. Chaque jour, les 2 176 collaborateurs du Groupe apportent leur expertise aux plus de 4 7 000 entreprises et 2 millions d'assurés protégés.

Avec ses membres, le Groupe accompagne ses clients au plus près de leurs attentes en répondant à leurs besoins des plus généraux aux plus spécifiques (handicap, BTP, ...) et à toutes les étapes de leur vie.

Paritaire et mutualiste, le Groupe APICIL soutient des causes d'intérêt général et contribue ainsi à l'avancée de projets sociétaux majeurs.

www.groupe-apicil.com

À propos de l'Institut Paul Bocuse

L'Institut Paul Bocuse est un établissement d'enseignement supérieur associatif reconnu par l'État, formant les professionnels des arts culinaires, de la restauration et de l'hôtellerie.

Ouvert en 2008, le Centre de Recherche a pour missions de produire, transmettre et valoriser des connaissances et savoir-faire originaux et de contribuer à l'amélioration du bien-être des populations, quels que soient l'âge et le contexte de repas ou d'accueil, en France et à l'international. Un programme doctoral forme à la recherche.

Dans une démarche pluridisciplinaire, les travaux sont dédiés à la formation doctorale, à la recherche scientifique et à l'innovation, et visent à mieux comprendre les mécanismes d'une alimentation goûteuse, saine et durable, avec un intérêt majeur sur les consommations hors domicile (école, travail, hôpital, restaurant...).

<http://recherche.institutpaulbocuse.com>

Remerciements

Nathalie Gateau, directrice des engagements sociaux et sociétaux pour le Groupe APICIL tient à remercier Kenza Drareni pour son travail de thèse constituant la base de ce livret ; les administrateurs du Fonds social APICIL pour leur soutien au projet, Pierre Knoché et Elier Santé pour leur soutien ainsi que Véronique Mourier pour son implication dans le projet ; Moustafa Bensafi du Centre de Recherche de neurosciences de Lyon pour l'encadrement scientifique ; Agnès Giboreau et Anestis Dougkas pour l'encadrement scientifique ainsi que les équipes de l'Institut Paul Bocuse pour la création des recettes testées au cours du projet ; les cliniciens Pierre-Jean Souquet et Amandine Bruyas des Hospices Civils de Lyon pour leur contribution scientifique au projet ainsi que les équipes et les patients des HCL, de l'Infirmierie Protestante et de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest pour leur participation aux études ; Catherine Foulsham pour la traduction des textes scientifiques en un livret accessible à tous.

ALIMENTATION & BIEN-ÊTRE



En collaboration avec le Centre de recherche de Neurosciences de Lyon
et l'Université Claude Bernard Lyon 1, Elior et Apicil