

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
de docteur en MÉDECINE

**Effet de la pratique d'activité physique adaptée sur la sarcopénie
chez les patients atteints d'un cancer du pancréas avancé : étude
ancillaire de l'étude APACaP-GERCOR
« SARC-APACaP »**

Présentée et soutenue publiquement le 27/05/2021 à 18h
au Pôle Recherche
par **Pauline PARENT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pascal HAMMEL

Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	4
LISTE DES ABBREVIATIONS	6
RESUME	7
INTRODUCTION	8
1. Epidémiologie et généralités du cancer du pancréas	8
2. Evaluation de la sarcopénie	10
2.1 Définition de la sarcopénie	10
2.2 Syndromes nutritionnels autres que la sarcopénie	11
2.3 Physiopathologie de la sarcopénie en oncologie et plus spécifiquement dans le cancer du pancréas	12
2.4 Méthodes de mesure de la composition corporelle en oncologie	14
2.5 Mesure de la composition corporelle par tomодensitométrie	15
2.6 Méthodes d'évaluation de la masse maigre	17
2.7 Impact de la sarcopénie dans le cancer du pancréas	17
3. L'activité physique adaptée	19
3.1 Activité physique adaptée et cancer	19
3.2 Activité physique adaptée et voies moléculaires	20
3.3 Activité physique adaptée chez les malades atteints d'un cancer du pancréas	21
4. Etude APACaP	22
5. Objectifs de l'étude SARC-APACaP	23
PATIENTS ET METHODES	24
1. Patients	24
2. Recueil des données cliniques et biologiques	25
2.1 Évaluation pré-thérapeutique	25
2.2 Évaluation clinique	25
2.3 Évaluation des mesures anthropométriques	26
2.4 Évaluation biologique	26
3. Méthode de détermination des paramètres de composition corporelle par tomодensitométrie	26
3.1 Sélection des coupes d'intérêt	26
3.2 Logiciel d'évaluation de la composition corporelle	27
3.3 Détermination des paramètres de composition corporelle (Figure 3)	28
3.4 Seuils utilisés	30
4. Calcul de la masse maigre	30
	4

5	Analyses statistiques	31
	RESULTATS	32
1.	Caractéristiques générales des patients	32
2.	Données nutritionnelles cliniques, biologiques et de composition corporelle des patients avant initiation du traitement	34
2.1	Caractéristiques nutritionnelles cliniques	34
2.2	Caractéristiques biologiques nutritionnelles et inflammatoires	34
2.3	Caractéristiques de composition corporelle	35
3.	Données initiales associées à la sarcopénie	37
3.1	Caractéristiques cliniques générales et nutritionnelles	37
3.2	Caractéristiques biologiques inflammatoires	38
3.3	Caractéristiques radiologiques de composition corporelle initiale	38
4.	Effets de l'APA sur l'index de masse musculaire, la sarcopénie et la myostéatose après 16 semaines de traitement	41
4.1	Évolution de l'index de masse musculaire	41
4.2	Évolution de la sarcopénie	42
4.3	Évolution de la densité musculaire	43
5.	Comparaison des différents seuils à visée exploratoire	44
	DISCUSSION	46
1.	Résultats principaux de l'étude	46
2.	Confrontation des résultats aux données de la littérature	47
2.1	Prévalence de la sarcopénie	47
2.2	Association de la sarcopénie avec les données nutritionnelles cliniques et biologiques	49
2.3	Autres données de composition corporelle	50
2.4	Activité physique adaptée et sarcopénie	51
3.	Limites de l'étude	52
3.1	Population de l'étude	53
3.2	Variabilités des mesures	53
3.3	Données recueillies et analysées	54
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	54
	BIBLIOGRAPHIE	56
	ANNEXES	64

LISTE DES ABBREVIATIONS

APA	Activité physique adapté
APA-CaP	Activité physique Adaptée chez les patients ayant un Cancer du Pancréas non résécable
CaP	Cancer du pancréas
CRP	Protéine C-Réactive
DEXA	Absorptiométrie biphotonique
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FFM	Fat Free Mass
HR	Hazard ratio
HAS	Haute Autorité de Santé
HU	Unité Hounsfield
IMC	Indice de masse corporelle
INVS	Institut de veille sanitaire
OR	Odds ratio
L3	3 ^{ème} vertèbre lombaire
NLR	Ratio polynucléaires neutrophiles sur lymphocytes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PS	Performance status
QdV	Qualité de vie
SG	Survie globale
SMI	Index de surface musculaire
S0	Début du traitement / baseline
S16	16 ^{ème} semaine de traitement
TDM	Tomodensitométrie

RESUME

Contexte : Le cancer du pancréas (CaP) avancé est associé à un syndrome inflammatoire et hypercatabolique pouvant conduire à une perte de masse musculaire ou sarcopénie. La pratique d'une activité physique adaptée (APA) pourrait contrer la perte de masse et de fonction musculaire. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact de l'APA sur la sarcopénie dans le CaP avancé.

Objectif : Évaluer l'effet de l'APA sur la sarcopénie définie par tomodensitométrie (TDM) chez des patients atteints de CaP avancé.

Patients et méthodes : L'étude prospective multicentrique randomisée GERCOR-APA-CaP évalue le bénéfice d'un programme d'APA sur la fatigue physique et la qualité de vie des patients atteints de CaP avancé. Les patients de cette étude, pour lesquels un TDM était disponible à l'inclusion et à 16 semaines (S16) ont été inclus d'octobre 2014 à mai 2020. L'index de masse musculaire (SMI) a été déterminé à partir de 2 coupes en L3 à l'aide d'un logiciel de quantification semi-automatique (Slice O Matic ®). A partir du SMI, la sarcopénie a été définie selon le seuil de Martin. L'évolution de la sarcopénie à travers le temps dans les deux bras de traitement était analysée par comparaison de moyenne.

Résultats : Au total, 239 patients ont été inclus et les analyses ont été réalisées chez 233 patients : 112 dans le groupe APA et 121 dans le groupe standard. L'âge médian était de 64 ans, 133 (57%) étaient des hommes. Soixante-cinq (28%) et 20 (9%) étaient respectivement en surpoids et obèses. A l'inclusion, 56 (53%) et 42 (37%) étaient sarcopéniques respectivement dans le bras APA et le bras standard ($p=0,017$). La probabilité de devenir sarcopénique à S16 pour les patients non sarcopéniques à l'inclusion n'était pas significativement différente entre les 2 bras ($HR=0,74$, $p=0,51$).

Conclusion : L'APA seule ne permet pas de limiter pas la survenue de la sarcopénie, ce résultat illustrant la complexité de prise en charge de la sarcopénie.

INTRODUCTION

1. EPIDEMIOLOGIE ET GENERALITES DU CANCER DU PANCREAS

L'adénocarcinome du pancréas représente 90% des cancers du pancréas (CaP). Son incidence en France en 2018 est estimée à 14 184 nouveaux cas, dont 51% chez l'homme. Entre 1990 et 2018, elle a presque doublé chez les hommes et triplé chez les femmes (INVS). Même si 10% des adénocarcinomes pancréatiques sont des formes familiales, les CaP sont le plus souvent sporadiques ou associés à des maladies prédisposantes (pancréatites chroniques, diabète) (1). Le tabagisme actif multiplie par deux le risque de CaP par rapport aux non-fumeurs (Odds Ratio [OR]= 2,2) (2). D'autres facteurs de risque alimentaires ou environnementaux restent suspectés mais des études complémentaires sont nécessaires pour affirmer un lien de causalité.

Avec 12 000 décès en France en 2015, la mortalité par CaP dépasse celle des cancers du sein. Le taux de survie à 5 ans reste autour de 6%, plaçant les adénocarcinomes pancréatiques en 4^{ème} position par ordre de décès par cancer (3). Avec les linites gastriques et les carcinomes hépatocellulaires, les CaP sont les seuls cancers dont le taux de mortalité est en augmentation (4). Des projections statistiques estiment qu'il pourrait devenir la troisième cause de mortalité par cancer en Europe en 2025 (5).

Ce pronostic sombre s'explique par la difficulté de diagnostiquer la maladie à un stade précoce puisque seulement 20% des patients ont une maladie résécable d'emblée (6). En effet, le pancréas est, anatomiquement un organe profond dont l'atteinte tumorale peut rester longtemps asymptomatique. Sa situation à proximité des structures vasculaires rend l'accès chirurgical difficile et, combinée à l'agressivité

tumorale (capacités d'invasion précoce), entraîne une extension rapide au niveau locorégional et métastatique. La chirurgie associée à une chimiothérapie adjuvante reste le seul traitement curatif, cependant plus de 80% des patients opérés récidivent dans les 5 ans (7).

Ainsi, plus de 80% des patients ont une tumeur non résécable au moment du diagnostic, du fait de métastases ou d'une extension locorégionale. Ils reçoivent un traitement systémique anticancéreux associé à des soins de support, ou des soins de support seuls (8). La tumeur étant faiblement vascularisée avec un stroma dense gênant l'accès des médicaments, développe une chimio-résistance qui diminue les chances de survie prolongée en situation palliative. En 2011, une étude française de phase III a démontré, en 1^{ère} ligne, en situation métastatique la supériorité du protocole FOLFIRINOX (oxaliplatine, 85 mg/m² ; irinotécan, 180 mg/m² ; leucovorine, 400 mg/m² ; fluorouracile 400 mg/m² en bolus suivi de 2400 mg/m² administré en perfusion continue de 46 heures, toutes les 2 semaines) par rapport à la gemcitabine (1000 mg/m² chaque semaine, 3 semaines/4). avec une survie globale (SG) médiane de 11,1 contre 6,8 mois (p<0,001), chez des patients de moins de 75 ans, ayant un performance status (PS) entre 0 et 1, un taux de bilirubine < 1,5 fois la limite supérieure (9). D'autres pistes thérapeutiques ont été explorées pour tenter d'améliorer le pronostic de ces patients :

- En 2013, l'association de la gemcitabine au nab-paclitaxel a montré une augmentation significative de la SG médiane de 8,5 contre 6,7 mois en comparaison avec la gemcitabine seule dans l'étude de phase III MPACT (10).
- L'ajout de l'erlotinib à la gemcitabine chez les patients ayant un CaP localement avancé n'a pas montré d'efficacité dans l'essai LAP07 (11).

Plusieurs études sont en cours actuellement pour tester l'efficacité de thérapies ciblées chez les patients porteurs d'anomalie moléculaire ciblable telle qu'une mutation de BRCA1 ou 2 ou une fusion de NTRK1. Malgré ces quelques avancées thérapeutiques, le pronostic de ces patients reste sombre.

2. EVALUATION DE LA SARCOPENIE

2.1 Définition de la sarcopénie

Proposé par Irwin Rosenberg en 1988, le terme sarcopénie dérivant des termes grecs *sarc* (signifiant « chair ») et *penia* (pour « pauvreté ») définit une perte de masse musculaire liée au vieillissement ou à une maladie (12). En 2010 puis en 2019 sa définition fait l'objet d'un consensus européen grâce à l'« European Working Group on Sarcopenia in Older People » (EWGSOP) : il s'agit une perte de masse musculaire associée à une perte de force musculaire ou de performance physique qui est un indicateur de sarcopénie grave (Tableau 1) (13,14).

Tableau 1 : Définition de la sarcopénie

Sarcopénie probable identifiée par le critère n°1
Sarcopénie confirmée par la documentation du critère n°2
Si les 3 critères sont rassemblés, la sarcopénie est considérée comme sévère

(1) perte de force musculaire
(2) perte de masse musculaire (en quantité ou qualité)
(3) perte de performance physique

Elle peut être primaire, liée à l'âge, ou secondaire, liée à une maladie systémique. Une sarcopénie de moins de 6 mois est considérée comme une affection aiguë, tandis qu'une sarcopénie évoluant depuis plus de 6 mois est considérée comme une affection chronique. La sarcopénie aiguë est généralement liée à une maladie ou

une blessure, alors que la sarcopénie chronique est susceptible d'être associée à des affections progressives et augmente le risque de mortalité.

2.2 Syndromes nutritionnels autres que la sarcopénie

2.2.1 Obésité-sarcopénie

L'obésité-sarcopénie est un syndrome associant une masse maigre réduite dans un contexte d'une adiposité excessive. Elle est plus fréquente chez les personnes âgées, car son risque et sa prévalence augmentent avec l'âge. L'obésité exacerbe la sarcopénie en augmentant l'infiltration adipeuse du muscle. Ce phénomène diminue la fonction physique et augmente le risque de mortalité (15).

2.2.2 Cachexie

La sarcopénie est à différencier de la cachexie qui est la conséquence d'une inflammation systémique liée au cancer par exemple. Elle regroupe plusieurs critères : un bilan protéique et énergétique négatif, une perte de poids involontaire et une anorexie, une perte de masse musculaire (avec ou sans graisse) et une diminution de la fonction physique. La sarcopénie est donc un des critères de cachexie (16).

2.2.3 Dénutrition protéino-énergétique

Enfin le diagnostic de dénutrition selon l'Haute Autorité de Santé nécessite la présence d'un critère phénotypique et d'un critère étiologique (17). Les critères phénotypiques sont la perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie, l'indice de masse corporelle

(IMC) < 18,5 kg/m², la réduction quantifiée de la masse musculaire et/ou de sa fonction évaluée selon différentes méthodes. Les critères étiologiques regroupent une réduction de la prise alimentaire ≥50% pendant plus d'une semaine, ou une absorption réduite ou une situation d'agression. L'hypoalbuminémie est un marqueur de sévérité de la dénutrition.

2.3 Physiopathologie de la sarcopénie en oncologie et plus spécifiquement dans le cancer du pancréas

La sarcopénie en oncologie est un phénomène multifactoriel. Différents mécanismes moléculaires participant à ce phénomène sont décrits dans la littérature :

- L'inflammation est un mécanisme majeur dans la physiopathologie de la sarcopénie en oncologie. La protéine C réactive (CRP) a même été proposée comme marqueur biologique de la sarcopénie (18). Les taux de cytokines pro-inflammatoires augmentées chez des patients atteints de cancer sont impliqués dans un déséquilibre en faveur d'une diminution de la synthèse des protéines myofibrillaires musculaires et une augmentation significative de leurs protéolyses, entraînant un hypercatabolisme musculaire (19).
- Les altérations épigénétiques impliquant par exemple, la protéine de bromodomaine BRD4 régulent négativement la masse musculaire (20).
- L'association entre l'insulino-résistance et le dysfonctionnement mitochondrial conduit à une réduction de l'activité oxydative des muscles, présente dans la sarcopénie et la cachexie (21).
- L'insulino-résistance peut conduire à une synthèse protéique plus faible en raison d'une internalisation réduite des acides aminés (19).

- La chimiothérapie peut aggraver la sarcopénie. Certaines molécules de chimiothérapie comme les sels de platine sont connues pour induire expérimentalement la sarcopénie dans des modèles de cancer de rongeurs (22).

Dans le CaP, il existe un lien fort entre insulino-résistance et carcinogenèse (23–25) :

- L'obésité et le diabète sont des facteurs de risque de CaP.
- Une perte de poids, une intolérance au glucose ou une insulino-résistance périphérique sont fréquemment observés chez les malades atteints d'un CaP.
- L'augmentation de l'expression des récepteurs à l'insuline est décrite dans le CaP.
- L'insuline et l'« insuline like growth factor 1 » stimulent la croissance des cellules tumorales pancréatiques *in vitro*.

Ainsi une insulino-résistance est vraisemblablement un des mécanismes impliqués dans la genèse de la sarcopénie des CaP.

Par ailleurs, la diminution des apports alimentaires d'origine multifactorielle est responsable d'une dénutrition et participe à l'installation de la sarcopénie chez les patients atteints d'un cancer, notamment chez ceux atteints d'un CaP. On estime que 57% d'entre eux sont dénutris (26). Une carence d'apport peut être associée au syndrome inflammatoire hypercatabolique, mais aussi à une sténose digestive ou à une cholestase ou à une insuffisance pancréatique exocrine, ou encore à des troubles de l'humeur.

2.4 Méthodes de mesure de la composition corporelle en oncologie

En oncologie, dans la majorité des études, la mesure de la sarcopénie repose uniquement sur une mesure quantitative de la masse musculaire. La perte de masse musculaire peut notamment être dépistée par les outils suivants.

2.4.1 Les mesures anthropométriques

C'est une ancienne méthode qui s'appuie entre autres, sur la mesure du pli cutané brachial et de sa circonférence. Peu sensible, elle ne reflète pas la composition corporelle et n'est plus utilisée actuellement (27).

2.4.2 L'impédance bioélectrique

Elle mesure une résistance créée par le passage d'un très faible courant dans les tissus biologiques et estime ainsi la masse d'eau corporelle et la masse maigre (28). Sa limite est d'être dépendante de l'état d'hydratation.

2.4.3 L'imagerie avec atténuation des rayons X

- L'absorptiométrie biphotonique (DEXA), méthode de référence est non invasive et peu irradiante (29). Elle consiste à balayer l'ensemble du corps avec un faisceau de rayons X à deux niveaux d'énergie. Le rapport d'atténuation de ces deux rayonnements est fonction de la composition de la matière traversée. Après un traitement informatique des mesures physiques, il est déterminé trois compartiments différents : masse grasse, masse maigre et contenu minéral osseux. Un de ses avantages est de déterminer la masse musculaire appendiculaire. Les limites de cette méthode sont la rareté des appareils de

mesure, ainsi que la variabilité des mesures en fonction de l'appareil utilisé, de l'épaisseur des tissus et de l'état d'hydratation.

- La tomодensitométrie (TDM) permet de mesurer la surface musculaire sur des coupes scanographiques au niveau de la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3).

2.4.4 Autres techniques

D'autres techniques d'imagerie telles que l'IRM, les ultrasons permettent aussi de mesurer la sarcopénie. Des techniques novatrices permettant d'estimer la composition corporelle existent comme par exemple la mesure du rapport volume corporel sur la densité, l'hydrométrie, l'analyse par activations des neutrons, mais celles-ci sont limitées à la recherche expérimentale et par leurs coûts élevés (30).

2.5 Mesure de la composition corporelle par tomодensitométrie

Cette méthode est intéressante en cancérologie car elle peut être appliquée sur les scanners d'évaluation réalisés au cours du traitement et du suivi des patients, sans nécessité d'examen supplémentaire. Elle a été comparée à la DEXA afin de valider sa précision et sa spécificité dans la détermination de la masse musculaire et de la masse grasseuse et de sa distribution (viscérale, intermusculaire et sous-cutanée) (31). La surface occupée par le muscle est délimitée sur 2 coupes successives au niveau de la vertèbre L3. Ce repère a été validé par l'équipe de Mourtzakis en 2008 chez les patients atteints d'un cancer (31). La moyenne de la surface musculaire des 2 coupes en L3 est ensuite normalisée en la divisant par la taille au carré et est exprimée cm^2/m^2 , on parle d'index de masse musculaire squelettique (Skeletal muscle index : SMI) (31,32). Le SMI est corrélée à la surface musculaire totale ($r=0.924$) (33). L'évaluation

de la sarcopénie par TDM a été largement étudiée en oncologie, et est validée comme outil de référence dans l'évaluation de la composition corporelle (16).

La sarcopénie se définit à partir du SMI grâce à des seuils. Les deux premiers seuils définissant la sarcopénie ont été publiés en 2008 par Mourtzakis *et al.* et Prado *et al.*, ce dernier a été développé dans une population de patients obèses (32). Ces seuils sont spécifiques selon le sexe car la masse musculaire est plus importante chez les hommes. Cependant d'après une revue de la littérature publiée en 2016, la prévalence de l'obésité varie de 14% à 57% dans les études publiées sur la sarcopénie (34). En 2013, Martin *et al.* a défini différents seuils de sarcopénie qui sont fonction de l'IMC à partir d'une cohorte de 1473 patients atteints de cancer pulmonaire ou digestif: SMI < 43 cm²/m² chez les hommes avec IMC < 25 kg/m² et < 55 cm²/m² chez les hommes avec un IMC < 25kg/m² ; SMI < 41 cm²/m² chez les femmes (35). Plusieurs études récentes ont utilisées ces seuils (36–38).

Certaines équipes ont proposé de simplifier la quantification de la masse musculaire en délimitant uniquement les muscles psoas et à partir de cette mesure de définir le diagnostic de sarcopénie (39). C'est une méthode plus simple et plus rapide à réaliser en routine.

La TDM permet non seulement de quantifier la masse musculaire, mais fournit également des informations sur la densité et l'atténuation des muscles squelettiques. Un excès de dépôts graisseux intramusculaire est considéré comme pathologique et est appelé myostéatose. L'atténuation des muscles squelettiques est inversement liée à la teneur en graisse musculaire et constitue une mesure indirecte de la myostéatose (40). La densité du muscle est comprise entre -29 unités Hounsfield (HU) et +150 HU. Une atténuation de la densité musculaire $\leq +30$ HU est considérée comme faible et est qualifiée de myostéatose (40). L'équipe de Martin *et al.* a défini la myostéatose

comme une radiodensité moyenne des muscles squelettiques de $< +33$ HU chez les personnes ayant un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ et de $< +41$ HU chez les personnes ayant un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$. Le scanner permet également de quantifier la masse grasse viscérale, intermusculaire et sous cutanée (41).

2.6 Méthodes d'évaluation de la masse maigre

La masse maigre (ou Lean Body Mass en anglais) peut être évaluée selon plusieurs méthodes. L'impédancemétrie ou la DEXA estime directement la masse maigre (28,29). La masse maigre est une estimation de la masse corporelle sans masse grasse appelée « Fat Free Mass » (FFM). Grâce au SMI mesuré en L3, elle est calculée selon une équation de régression. Cette estimation introduit une erreur de $\pm 3 \text{ kg}$ (31). Janmahasatian et ses collègues ont développé une autre formule permettant d'estimer la FFM (42). Elle utilise des caractéristiques cliniques (poids, taille, IMC). Ce modèle a été développé de manière prospective à partir de populations dont la masse maigre avait été mesurée par DEXA et impédance bioélectrique.

2.7 Impact de la sarcopénie dans le cancer du pancréas

Une méta-analyse de 2016 retrouvait une variabilité importante de la prévalence de la sarcopénie en fonction du type de cancer, de 5 à 89% (34). Elle a inclus 8 études soit 7843 patients atteints de tumeurs solides et retrouvait une association entre mortalité et sarcopénie : $HR=1,44$, IC 95% (1,32-1,56), $p < 0.001$ (43).

Le CaP associé à un syndrome inflammatoire et hypercatabolique est à l'origine d'une sarcopénie plus marquée que dans d'autres cancers (44). Son incidence reste variable selon les études, entre de 21 à 63% (43). Deux récentes méta-analyses

publiées en 2018 et 2019 rapportent que la sarcopénie est un facteur de mauvais pronostic dans cette localisation tumorale. L'équipe de Mintziras *et al.* retrouve que 46% des 2297 patients étaient sarcopéniques, Parmi ces patients 42% avaient une tumeur non résécable et la sarcopénie était associée à une moins bonne survie : HR=1,49; IC 95%(1,27-1,74), $p < 0,001$. Les obèses sarcopéniques avaient également une moins bonne survie (45) L'équipe de Bundred *et al.* rapporte que la sarcopénie préopératoire était associée à un taux de mortalité à 30 jours significativement plus élevé : OR=2,40, IC95% (1,19-4,85), $p = 0,01$). La sarcopénie était également, associée à une moins bonne survie chez les patients résécables et non résécables : respectivement HR=1,78 IC95%(1,54–2,05) $p < 0,001$ et HR=2,49 IC95% (1,38–4,48), $p = 0,002$). (46)

D'autre part, l'obésité viscérale évaluée en coupe scanographique en L3, associée à la sarcopénie semble prédictive de fistule et de mortalité post-opératoires après duodéno pancréatectomie chez les patients atteints d'un CaP opérable (41).

Le lien entre sarcopénie et toxicité de la chimiothérapie par FOLFIRINOX n'a pas été démontré. En effet, dans une étude rétrospective incluant 82 patients dont 53 avaient un CaP métastatique, il n'était pas mis en évidence d'association entre sarcopénie et toxicité (hématologique ou non). Il n'y avait pas d'association significative entre la sarcopénie et l'arrêt de la chimiothérapie (47). Une autre équipe n'avait pas mis en évidence de lien entre la toxicité de la gemcitabine et la sarcopénie ou la myostéatose dans une population de patients atteints d'un cancer pancréatique ou d'un cholangiocarcinome (38).

A notre connaissance, il n'y a pas d'études publiées ayant évalué l'évolution de la sarcopénie après 3 mois de traitement ni l'impact de la sarcopénie sur la qualité de vie.

3. L'ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE

3.1 Activité physique adaptée et cancer

La pratique de l'activité physique est associée à une diminution du risque de cancer, en particulier dans les cancers du côlon, du sein, de la vessie, du rein, de l'endomètre, de l'œsophage de l'estomac (48–51). D'après une méta-analyse récente, les individus ayant une activité physique importante ont une réduction du risque relatif d'environ 10 à 20% de développer un cancer de la vessie, du sein, du côlon, de l'endomètre, de l'œsophage, en comparaison aux individus ayant une faible activité physique (51). Une autre méta-analyse retrouvait une association robuste entre réduction du risque de cancer et activité physique, seulement dans le cancer du côlon et celui du sein (52). D'ailleurs selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 30 minutes d'activité physique modérée cinq jours par semaine réduisent d'environ 25% le risque de développer un cancer du sein ou du côlon. Une méta analyse publiée en 2011 retrouve chez des patientes ayant survécu à un cancer du sein et pratiquant une activité physique avant ou après le diagnostic, une réduction de la mortalité spécifique et mortalité globale (52).

Le bénéfice de l'activité physique après le diagnostic de certains cancers (au cours du traitement ou après celui-ci) a également été démontré sur certains symptômes : diminution de la fatigue, de la douleur, de l'anxiété, amélioration de l'état psychologique, émotionnel soit une amélioration de la qualité de vie (QdV) relative à la santé et également amélioration de l'observance aux traitements (53–56).

Par ailleurs, le déconditionnement physique est une des principales causes de la fatigue liée au cancer : il s'agit de la désadaptation à l'effort, c'est-à-dire la diminution des capacités physiques, notamment cardiorespiratoires et musculaires, et/ou

psychologiques affectant la vie quotidienne, résultant d'une inactivité prolongée. Le repos est ainsi délétère, et la réhabilitation physique est la seule mesure ayant fait la preuve de son efficacité dans cette indication, aucun traitement médicamenteux n'étant efficace sur ce symptôme (57). Une intervention associant des exercices en aérobie et de renforcement musculaire semble être la plus efficace pour diminuer la fatigue (58). Trois méta-analyses récentes de la Cochrane, portant sur 3 600 à 4 800 malades ayant été inclus dans des essais randomisés d'activité physique, ont confirmé les effets bénéfiques de l'exercice physique sur la fatigue et la QdV des malades atteints de cancer, pendant et après traitement (59–61).

3.2 Activité physique adaptée et voies moléculaires

L'activité physique adaptée (APA) pourrait réduire la mortalité liée au cancer par la modulation de plusieurs voies pro-tumorales (52,62,63). En effet, l'exercice physique permet de :

- Réduire les niveaux d'œstrogènes circulants et de globuline liant les hormones sexuelles dans les cancers hormonodépendants.
- Améliorer la sensibilité à l'insuline, diminuer la sécrétion d'insuline et de facteurs tels que l'IGF-1 (facteur de croissance).
- Diminuer l'inflammation.
- Moduler l'activité mitochondriale musculaire en s'opposant à l'atrophie musculaire
- Augmenter l'immunité innée et l'immunité médiée par les lymphocytes T.

3.3 Activité physique adaptée chez les malades atteints d'un cancer du pancréas

Il existe très peu de données à ce jour dans la littérature concernant les effets de l'APA chez les malades atteints d'un CaP localement avancé ou métastatique. L'essentiel des études ont évalué le bénéfice de l'APA sur le CaP en préopératoire. Dans un modèle de souris xénogreffés, l'exercice physique améliore la vascularisation tumorale et est associé à une meilleure réponse tumorale à une chimiothérapie préopératoire par gemcitabine (64). Un programme de réhabilitation physique chez des patients atteint d'un CaP résécable est associé à une amélioration de la QdV et des capacités physiques (65,66). Une étude a évalué chez des patients atteints d'un CaP ou d'un cancer du poumon tout stade confondu, la faisabilité d'une prise en charge multimodale luttant contre la cachexie comportant de l'APA (67). Un 1^{er} essai randomisé chez des patients atteints d'un CaP a évalué les effets d'un entraînement à la résistance de 6 mois sur la QdV. Après 3 mois d'exercice, il y avait une amélioration cliniquement pertinente de la fonction physique, de la QdV globale, du fonctionnement cognitif, des problèmes de sommeil et de la fatigue physique. Cependant après un programme de 6 mois, ces effets n'étaient plus retrouvés. Le taux moyen d'adhésion à l'entraînement était de 66,5%. (68).

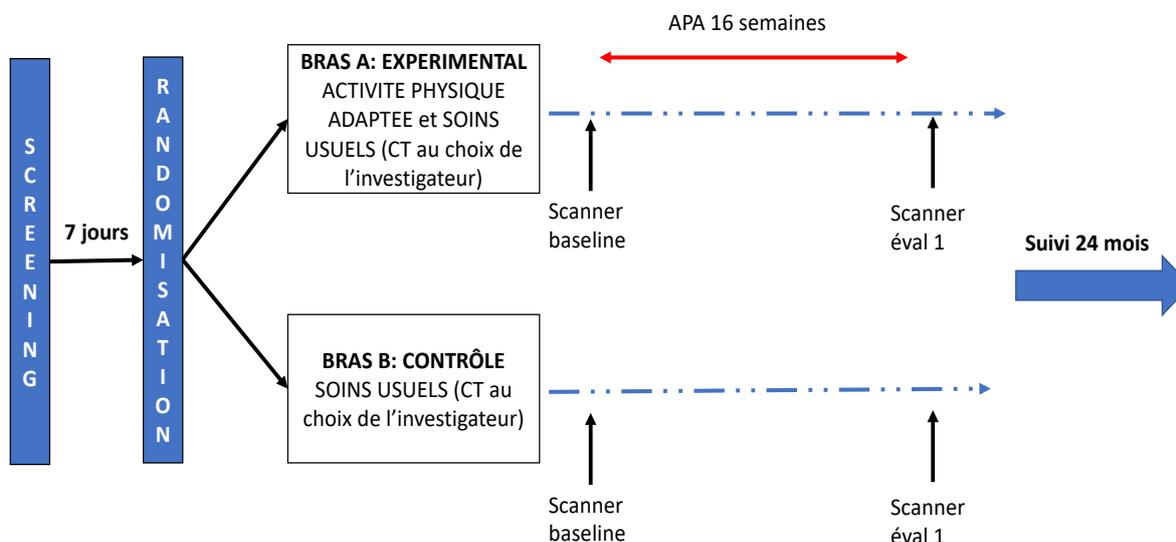
A notre connaissance, il n'y a pas d'études publiées ayant évalué, l'effet de l'APA sur la sarcopénie après 3 mois de traitement chez des patients atteints d'un CaP non résécable.

4. ETUDE APACAP

L'étude prospective multicentrique randomisée APACaP promue par le GERCOR (Activité physique Adaptée chez les patients ayant un Cancer du Pancréas non résécable) (NCT02184663), a pour objectif d'évaluer, chez des patients ayant un CaP localement avancé ou métastatique, l'efficacité d'un programme d'APA au domicile de 16 semaines sur la fatigue physique (évaluée par le questionnaire Multidimensional Fatigue Inventory, MFI 20) et la QdV (évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30), co-critères de jugement principal de l'étude, évalués à la fin de l'intervention (Figure 1). Les objectifs secondaires sont l'évaluation des effets de l'APA sur la douleur, la dépression, le statut nutritionnel, l'insulino-résistance, la tolérance au traitement, la survie sans progression (SSP) et la SG. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée (1:1) en ouvert, avec deux bras : prise en charge habituelle avec chimiothérapie au choix de l'investigateur sans APA ou avec APA (69) :

- Bras contrôle : prise en charge habituelle sans APA. La prise en charge habituelle consiste en un traitement de chimiothérapie de 1^{ère} ligne en association aux soins de support usuels (médicaments anti-nauséeux, traitement antalgique, prise en charge psychologique et nutritionnelle)
- Bras expérimental : prise en charge habituelle avec un programme d'APA de 16 semaines (exercices aérobies et de tonification musculaire, de durée, puis de fréquence, puis d'intensité progressivement croissantes et adaptées à la condition physique du patient), à réaliser en complément des activités de la vie courante, en plus de la prise en charge habituelle. Désignation par le patient d'un proche « accompagnant APA » avec lequel le patient pratique au moins une des séances d'exercice par semaine.

Figure 1 : Schéma de l'essai APACaP



5. OBJECTIFS DE L'ETUDE SARC-APACAP

Dans le cadre d'une étude ancillaire de l'essai APACaP, l'objectif de cette thèse est d'étudier les effets de la sarcopénie diagnostiquée à l'imagerie chez des patients atteints de CaP avancé traités par chimiothérapie. Cette étude nous permettra de disposer de données longitudinales d'évolution de la sarcopénie dans une grande cohorte homogène de patients atteints de CaP non résecables traités par chimiothérapie de 1^{ère} ligne.

Ensuite, nous étudierons, le bénéfice de l'APA sur la sarcopénie, c'est-à-dire que nous investiguerons si l'APA peut être un outil thérapeutique pour lutter contre la sarcopénie chez les patients atteints de CaP ; en particulier de rechercher une efficacité à pouvoir limiter et retarder l'apparition de la sarcopénie.

En parallèle, nous corrèlerons la sarcopénie diagnostiquée au début du traitement avec des paramètres cliniques et biologiques inflammatoires et nutritionnels initiaux

chez ces patients. Nous comparerons également les seuils de sarcopénie décrits dans la littérature et évaluerons la mesure de la surface du psoas comme outil simplifié pour caractériser la sarcopénie dans le CaP, méthode plus simple et rapide à réaliser en routine.

PATIENTS ET METHODES

1. PATIENTS

Les patients inclus étaient ceux participant à l'étude APACaP, essai multicentrique de phase II randomisé et contrôlé en deux groupes parallèles, en ouvert et hors produit de santé, évaluant l'effet d'un programme d'APA sur la fatigue et la qualité de vie relative à la santé chez des patients ayant un CaP non résécable. Dans le cadre de cette étude, chaque patient bénéficiait d'une TDM à l'inclusion (S0) avant le début de l'étude et de son traitement de 1^{ère} ligne et d'une TDM à l'issue du programme soit à 16 semaine (S16). Ils étaient également suivis sur le plan clinique et biologique jusque 2 ans après la fin du programme. Cette étude consistant en une étude ancillaire, les critères d'inclusions et de non inclusion étaient ceux de l'étude APACaP. Ils sont repris en Annexe. Deux critères de non inclusion supplémentaires étaient ajoutés :

- Patients inclus dans un centre n'ayant pas signé l'amendement au protocole concernant l'étude ancillaire Sarc-APACaP.
- Absence de TDM disponible à l'inclusion et à S16.

Les critères d'exclusion de l'étude Sarc-APACaP étaient les suivants :

- TDM à S0 réalisée 60 jours avant le début du programme.
- TDM à S16 réalisée au-delà de 60 jours après la fin du programme.

2. RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

2.1 Évaluation pré-thérapeutique

Les données sur l'histoire de la maladie antérieure du patient recueillies lors de l'inclusion dans l'étude APACaP étaient les suivantes :

- Date de diagnostic la tumeur primitive
- Antécédent de chirurgie de la tumeur primitive
- Stade de la tumeur à l'inclusion : localement avancé ou métastatique
- Localisation des sites métastatiques

2.2 Évaluation clinique

L'état général avant traitement était évalué grâce au score de performance (Performance Status (PS)) de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (70)

- PS = 0 : asymptomatique
- PS = 1 : symptomatique, activité ambulatoire normale
- PS = 2 : symptomatique, alitement moins de 50% de la journée
- PS = 3 : symptomatique, alitement plus de 50% de la journée
- PS = 4 : grabataire

La fatigue et la douleur étaient évaluées selon les échelles visuelles analogiques de la douleur et de la fatigue (71,72). La fatigue est considérée comme d'intensité légère avec un score de 1 à 4 ; d'intensité modérée avec un score de 5 à 6 et d'intensité sévère avec un score de 7 à 10.

2.3 Évaluation des mesures anthropométriques

Le poids de forme avant la maladie, le poids à l'inclusion, la taille, l'IMC étaient recueillis lors de la visite d'inclusion. L'IMC pré-thérapeutique était calculé à partir du poids et de la taille : $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (\text{m}^2)$. La corpulence du patient était définie selon les différentes catégories établies par l'OMS :

- Insuffisance pondérale : $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Corpulence normale : $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$
- Surpoids : $25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$
- Obésité : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

2.4 Évaluation biologique

La numération formule sanguine, le taux de LDH, l'albuminémie, la pré-albuminémie, le taux de CRP et la bilirubine totale étaient recueillis de façon systématique lors du bilan biologique d'inclusion dans l'étude APACaP. Le ratio polynucléaire neutrophile sur lymphocytes (NLR) était calculé dans un second temps.

3 METHODE DE DETERMINATION DES PARAMETRES DE COMPOSITION CORPORELLE PAR TOMODENSITOMETRIE

3.1 Sélection des coupes d'intérêt

Les imageries des TDM des patients de l'étude APACaP à S0 et à S16 ou la sortie de l'étude ont été transposées sur un support CD anonymisé et envoyées au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Ce travail était réalisé de manière

rétrospective pour les premiers patients inclus puis de manière prospective, l'observateur restant en aveugle du bras de traitement.

A partir des images des TDM, nous avons choisi si cela était possible, les images au temps portal en coupe millimétrique puis extrait ces coupes d'intérêt. Par défaut, un autre temps injecté était choisi et devait être le même entre S0 et S16, ou alors en dernier recours, un temps sans injection. Conformément aux méthodologies citées dans l'introduction, deux coupes axiales étaient sélectionnées pour chaque examen. La première était celle où l'on pouvait distinguer les deux processus transverses de L3 et la seconde était la coupe inférieure adjacente (Figure 2).

Figure 2 : Repérage de la coupe en L3 pour déterminer le SMI – Coupes axiale et coronale de TDM



3.2 Logiciel d'évaluation de la composition corporelle

Le logiciel commercial Slice-O-Matic ® de l'éditeur Tomovision version 5.0 utilisé pour évaluer la composition corporelle (73) permettait de sélectionner les zones d'intérêt (masse musculaire, graisse viscérale et graisse sous cutanée) directement

sur les images en fichier « Digital Imaging and Communications in Medicine » (DICOM). La surface occupée par chaque structure d'intérêt sélectionnée était mesurée en cm² sur la coupe, la densité médiane en HU était également calculée. Chaque tissu ayant une gamme de densité différente, le logiciel permet, afin de mieux délimiter les différents tissus, de verrouiller la sélection sur une gamme d'HU. La masse musculaire, la graisse viscérale et la graisse sous cutanée étaient délinées par le biais de cette sélection de gammes Hounsfield et par un repérage anatomique. Chaque pixel correspondant à la situation anatomique et à la densité Hounsfield de la zone d'intérêt est sélectionné. Le nombre de pixels sélectionnés multiplié par la surface d'un pixel a permis d'obtenir la surface du tissu d'intérêt sur la coupe.

3.3 Détermination des paramètres de composition corporelle (Figure 3)

3.3.1 Analyse de la masse musculaire

Plusieurs étapes successives étaient nécessaires pour cette analyse. Les mesures étaient effectuées sur deux coupes, puis moyennées afin de minimiser le risque d'erreur, comme le suggère les recommandations.

- 1) Sélection des coupes d'intérêt.
- 2) Quantification de la masse musculaire (entre -29 et +150 HU) : les muscles en L3 étaient identifiés par rapport à leurs caractéristiques anatomiques : muscles paraspinaux, psoas, muscles de la paroi abdominale (obliques internes et externes, muscles transverses, muscles grands droits).
- 3) Calcul de l'index de surface musculaire (SMI) après normalisation de la surface musculaire totale en la divisant par la taille au carré, soit un résultat exprimé en cm²/m² (surface musculaire moyennée sur taille au carré).

- 4) En parallèle, la surface des deux muscles psoas était mesurée puis normalisée en fonction de la taille soit un résultat exprimé en cm^2/m^2 .

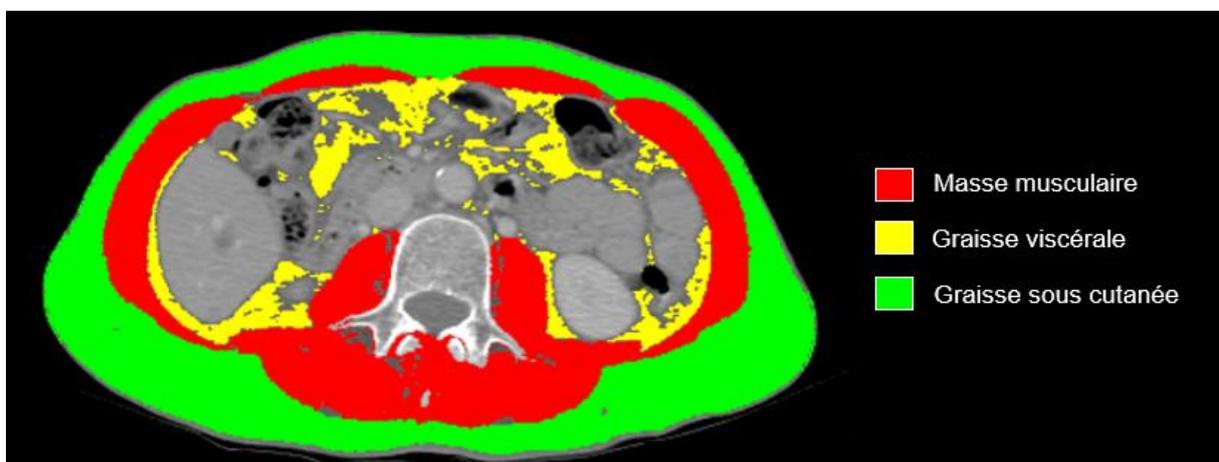
3.3.2 Analyse du tissu adipeux

Le même processus était suivi pour l'analyse de la graisse viscérale et de la graisse sous-cutanée. La graisse viscérale était quantifiée entre -150 et -50 HU et la graisse sous-cutanée entre -190 et -30 HU.

Figure 3A : Délimitation des tissus musculaires sur une coupe passant par L3 –
Coupe axiale de TDM en L3



Figure 3B : Quantification de la composition corporelle – Coupe axiale de TDM en L3



3.4 Seuils utilisés

Le statut sarcopénique des patients était déterminé, à partir du SMI. Nous avons choisi d'utiliser celles définies par Martin et ses collègues en 2013 qui prennent en compte l'IMC du patient (35). Les autres seuils décrits dans l'introduction celui de Prado *et al.* et celui de Mourtzakis *et al.* ont été étudiés dans un but exploratoire.

Tableau 2 : Valeurs seuils de sarcopénie

Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Index de masse musculaire (SMI)	
	Homme	Femme
IMC <18,5	< 43	< 41
18,5 ≤ IMC ≤ 24,9	< 43	< 41
25 ≤ IMC ≤ 29,9	< 53	< 41
IMC ≥ 30	< 53	< 41

La myostéatose est définie par Martin *et al.* selon une densité des muscles squelettiques de < +33 HU chez les personnes ayant un IMC ≥25 kg/m² et de < +41 HU chez les personnes ayant un IMC < 25kg/m².

4 CALCUL DE LA MASSE MAIGRE

Plusieurs équations ont été proposées pour le calcul de la masse maigre corporelle. Nous en avons choisi deux méthodes d'estimation :

- Selon l'équation de régression proposée par Mourtzakis en 2008 :
 - ✓ $FFM = 0,3 \times (\text{surface musculaire sur coupe en cm}^2) + 6,06.$
- Selon la formule de Janmahasatian :
 - ✓ Pour les hommes, $FFM = 9.27 \times 10^3 \times \text{poids} / (6.68 \times 10^3 + 216 \times \text{IMC})$

✓ Pour les femmes, $FFM = 9.27 \times 10^3 \times \text{poids} / (8.78 \times 10^3 + 244 \times \text{IMC})$

5 ANALYSES STATISTIQUES

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane, minimales et maximales et les variables qualitatives en pourcentage. Les variables quantitatives indépendantes étaient comparées par un test de Student ou Wilcoxon-Mann-Whitney et les variables qualitatives par un test du Chi-2 ou de Fisher.

L'évolution de la sarcopénie à travers le temps dans les deux bras de traitement était analysée par comparaison de moyenne (test t pairé de Student). Des modèles de régression linéaire et logistique multiples ont été réalisées pour rechercher un effet de l'APA sur la sarcopénie et la masse musculaire totale indépendamment des facteurs confondants.

Les matrices de corrélation pour étudier le lien entre les paramètres corporels et cliniques avec un test de Spearman.

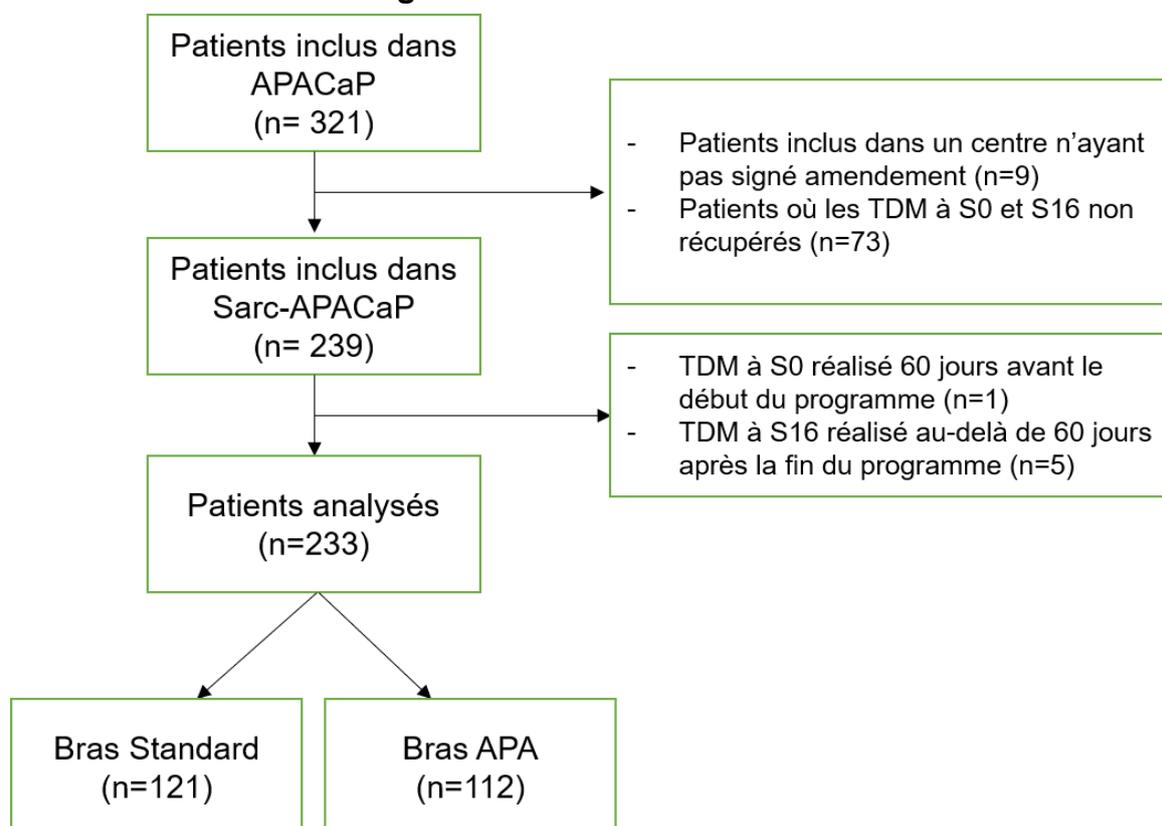
L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel R studio.

RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS

Sur les 321 patients inclus dans l'étude APACaP entre novembre 2014 et septembre 2020, 239 patients ont été inclus dans l'étude ancillaire Sarc-APACaP et 233 analysés soit 73% des patients d'APACaP (Figure 4). On distinguait : 121 (52%) patients dans le bras standard et 112 (48%) dans le bras APA.

Figure 4 : Flow-chart de l'étude



Au total, 57% (n=133) étaient des hommes. L'âge médian était de 64 ans. Soixante-dix pourcent (n=181) des patients avaient un stade métastatique à l'inclusion. Pour ces patients, 14% (n=26) avaient au moins deux sites métastatiques et 81 % (n=147) présentaient une atteinte secondaire hépatique à l'initiation du traitement. Concernant les paramètres susceptibles d'influencer l'atteinte nutritionnelle, un seul patient avait des diarrhées invalidantes à l'inclusion. Près de 94% (n=219) des patients présentaient un statut PS \leq 1. Les caractéristiques générales des patients à S0 sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients avant initiation du traitement

Variables	Total n=233 (%)	Bras APA n=112 (%)	Bras Standard n=121 (%)	p
Sexe:				
- Homme	133 (57)	61 (55)	72 (60)	0,52
- Femme	100 (33)	51 (45)	49 (40)	
Age médian (année)	64 (30-87)	64 (30-87)	64 (32-84)	0,82
ECOG PS :				
- 0-1	219 (94)	105 (94)	114 (94)	0,89
- 2	14 (6)	7 (6)	7 (6)	
EVA Fatigue médiane	3 (0-9)	3 (0-9)	3 (0-9)	0,38
Stade :				
- Localement avancé	52 (22)	25 (22)	27 (22)	1
- Métastatique	181 (78)	87 (78)	94 (78)	
Nombre de site métastatique :				
- 1	133 (74)	62 (71)	71 (76)	0,76
- \geq 2	26 (14)	13 (15)	13 (14)	
NA	22 (12)	12 (14)	10 (10)	
Site métastatique hépatique	147 (81)	72 (82)	75 (80)	0,11

2. DONNEES NUTRITIONNELLES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET DE COMPOSITION CORPORELLE DES PATIENTS AVANT INITIATION DU TRAITEMENT

Les Tableau 4 et 5 regroupent les caractéristiques nutritionnelles clinico-biologiques, d'inflammation systémique et de composition corporelle des patients dans la cohorte totale et dans les deux bras de l'étude, à S0.

2.1 Caractéristiques nutritionnelles cliniques

Cinquante-cinq pourcents des patients (n=127) avaient perdu plus de 10% de leurs poids de forme au moment de l'inclusion. Très peu de patients (seulement 4%) étaient en insuffisance pondérale selon les critères de l'OMS avec un IMC < 18,5 kg/m². Par contre, 28 % (n=65) des patients étaient en surpoids à l'inclusion et 9% (n=20) étaient porteurs d'une obésité.

2.2 Caractéristiques biologiques nutritionnelles et inflammatoires

Vingt et un pourcent des patients (n=50) avaient une albuminémie inférieure à la normale (< 35g/L) dont 4% (10) avaient une albuminémie inférieure à 30g/L. Les patients n'avaient donc pas un statut inflammatoire très élevé à l'inclusion avec une CRP médiane à 8 (1-253). Le NLR médian était à 4 (1-43).

Tableau 4 : Caractéristiques nutritionnelles clinico-biologiques et inflammatoires systémiques à S0

Variabiles	Total n=233 (%)	Bras APA n=112 (%)	Bras Standard n=121 (%)	p
IMC (No)				
- < 18.5	10 (4)	6 (5)	4 (3)	0,76
- 18.5-25	138 (59)	68 (61)	70 (58)	
- 25-30	65 (28)	30 (27)	35 (29)	
- >30	20 (9)	8 (7)	12 (10)	
Perte de poids > 10% (No)				
- Oui	127 (55)	61 (55)	66 (55)	0,72
- Non	70 (30)	31 (27)	39 (32)	
- NA	36 (15)	20 (18)	16 (13)	
Albuminémie (No)				
- < 30 g/L	10 (4)	5 (5)	5 (4)	0,61
- 30- 35 g/L	40 (17)	22 (20)	18 (15)	
- > 35 g/L	157 (68)	72 (64)	85 (70)	
- NA	26 (11)	13 (11)	13 (11)	
CRP médiane (mg/L)	8 (1-253)	8 (1-253)	7 (1-194)	0,42
LDH médian (UI/L)	219 (63-1403)	215 (131-1403)	223 (63-616)	0,67
NLR médian	4 (1-43)	4 (1-12)	3 (1-43)	0,56

2.3 Caractéristiques de composition corporelle

Concernant les mesures de la masse musculaire squelettique sur la TDM, le SMI médian de la population était de 45 cm²/m². Chez les hommes, il était de 49 cm²/m² (25-72) et alors que chez les femmes il était de 40 cm²/m² ce qui était significativement inférieur (p<0.0001). Le SMI était significativement plus faible dans le bras APA avec une médiane à 44 cm²/m² contre 47 cm²/m² dans le bras standard (p=0.005).

Quarante-trois pourcents des patients (n=100) étaient sarcopéniques selon les seuils de SMI définis par Martin dans la cohorte totale. Il y avait de manière significative plus de patients sarcopéniques dans le bras APA que dans le bras contrôle : 52 % (n=58) contre 35 % (n=42) (p=0,017). Parmi les patients obèses, 50 % des patients

(n=10) étaient sarcopéniques. La médiane de la masse maigre était de 46,2 kg par la méthode de Mourtzakis et de 49,0 kg selon celle de Janmahasatian.

Tableau 5 : Données de composition corporelle à S0

Variables	Total n=233 (%)	Bras APA n=112 (%)	Bras Standard n=121 (%)	p
SMI médian (cm²/m²)	45 (25-72)	44 (26-68)	47 (25-72)	0,005
Sarcopénie selon Martin (No)				0,017
- Oui	100 (43)	58 (52)	42 (35)	
- Non	124 (53)	51 (45)	73 (60)	
- NA	9 (4)	3 (3)	6 (5)	
Patients en surpoids (No) :				0,49
- sarcopéniques	20 (31)	8 (27)	12 (34)	
- non sarcopénique	45 (69)	22 (73)	23 (66)	
Patients obèses (No) :				0,32
- sarcopéniques	10 (50)	6 (80)	4 (33)	
- non sarcopénique	10 (50)	2 (20)	8 (66)	
Psoas (cm²/m²)	7 (3.5-13.1)	7 (3-11)	8 (4-13)	0,02
Densité musculaire médiane (HU)	44 (0-171)	43 (0-71)	45 (18-66)	0,20
Myostéatose (No)				0,9
- Oui	70 (30)	35 (31)	35 (29)	
- Non	154 (66)	74 (66)	80 (66)	
- NA	9 (4)	3 (3)	6 (5)	
Graisse sous cutanée médiane (cm²/m²)	50 (0-296)	50 (2-162)	50 (0-296)	0,11
Graisse viscérale médiane (cm²/m²)	31 (1-181)	29 (1-180)	33 (1-159)	0,49
FFM selon Mourtzakis médiane (kg)	46 (26-75)	44 (28-69)	48 (26-75)	0,02
FFM selon Janmahasatian médiane (kg)	49 (30-80)	48 (30-80)	51 (33-70)	0,42

3. DONNEES INITIALES ASSOCIEES A LA SARCOPENIE

La sarcopénie définie selon les seuils de Martin a été corrélée aux différentes caractéristiques initiales cliniques, biologiques inflammatoires, nutritionnelles et de composition corporelle des patients (Tableau 6). Toutes ces analyses ont été faites selon un modèle univarié par la méthode de Cox.

3.1 Caractéristiques cliniques générales et nutritionnelles

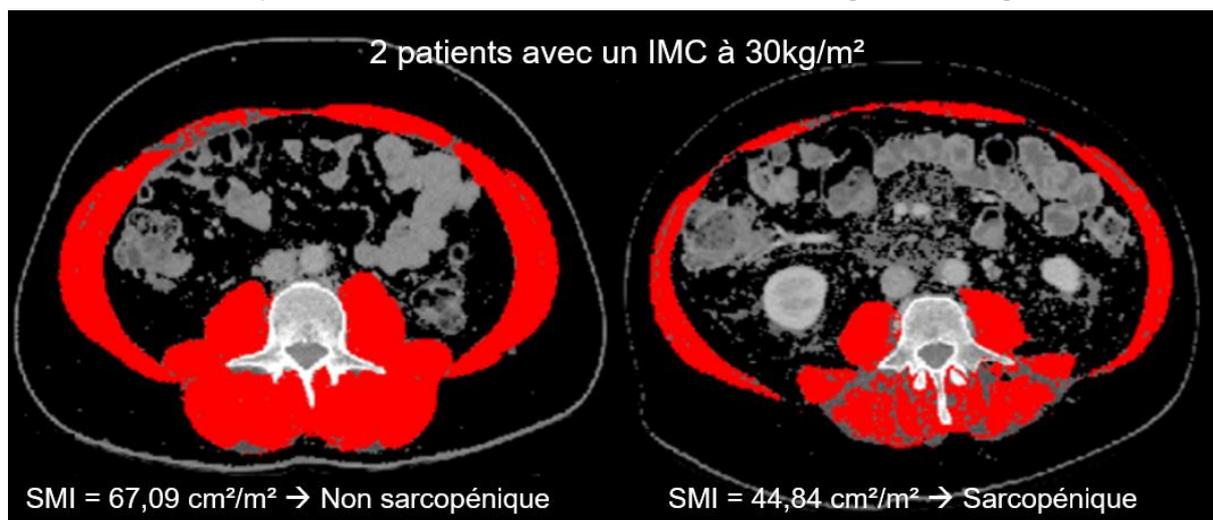
En modèle univarié, la sarcopénie était significativement associée :

- Au sexe féminin, avec 54 % de femmes sarcopéniques versus 31 % de femmes non sarcopéniques ($p=0,001$),
- A l'âge, avec un âge moyen à 65 ans pour les patients sarcopéniques versus 62 ans pour les non sarcopéniques ($p=0,021$).

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence de fatigue mesurée selon l'EVA entre les patients sarcopéniques (EVA = 3/10) et les patients non sarcopéniques (EVA = 4/10) ($p=0,087$). Il n'y avait pas de différence significative d'état général entre les patients qu'ils soient sarcopéniques ou non ($p=0,33$), ni de différence de perte pondérale >10% ($p=1$) à S0.

De plus, l'IMC n'était pas associé à la sarcopénie comme l'illustre l'exemple sur la Figure 4. Cette Figure 4 présente 2 coupes de TDM de 2 patients de sexe masculin ayant tous les deux IMC à 30 kg/m² mais avec un SMI différent puisque l'un était sarcopénique au diagnostic alors que l'autre non.

Figure 5 : Variation du SMI chez 2 patients hommes présentant un IMC identique – Coupes axiales de TDM en L3 avec SMI surligné en rouge



3.2 Caractéristiques biologiques inflammatoires

L'inflammation systémique initiale évaluée par la CRP, le taux de LDH et le NLR n'était pas significativement différente dans les deux groupes. Celle-ci était peu relativement peu importante avec une CRP moyenne à 26 mg/ dans la cohorte totale. L'hypoalbuminémie n'était pas associée à un risque de sarcopénie ($p = 0,26$).

3.3 Caractéristiques radiologiques de composition corporelle initiale

Les patients sarcopéniques avaient une densité musculaire médiane plus faible à +40 HU que les patients non sarcopéniques dont la densité musculaire médiane était à +45 HU ($p=0,001$). Il existait également chez les patients sarcopéniques une tendance non significative à la présence de myostéatose (38 %) par rapport aux patients non sarcopéniques (26%) ($p=0,07$).

La masse maigre médiane par calcul de la FFM selon la méthode de Mourtzakis était significativement moindre chez les patients sarcopéniques : 50 kg contre 38 kg ($p>0.0001$).

Tableau 6 : Corrélation en analyse univariée de la sarcopénie avec les paramètres nutritionnels cliniques, biologiques et radiologiques

Variables	Total n=224	Non sarcopénique n=124 (55)	Sarcopénique n=100 (45)	p
Paramètres nutritionnels cliniques				
Genre				
- Femme	131 (59)	39 (31)	54 (54)	0,001
- Homme	93 (41)	85 (69)	46 (46)	
Age moyen (années)	63	62	65	0,021
ECOG PS :				
- 0-1	210 (94)	118 (95)	92 (92)	0,33
- 2	14 (6,2)	6 (5)	8 (8)	
EVA Fatigue moyenne (unité)	3	3	4	0,087
Stade :				
- Localement avancé	51 (23)	28 (23)	23 (23)	1
- Métastatique	173 (77)	96 (77)	77 (77)	

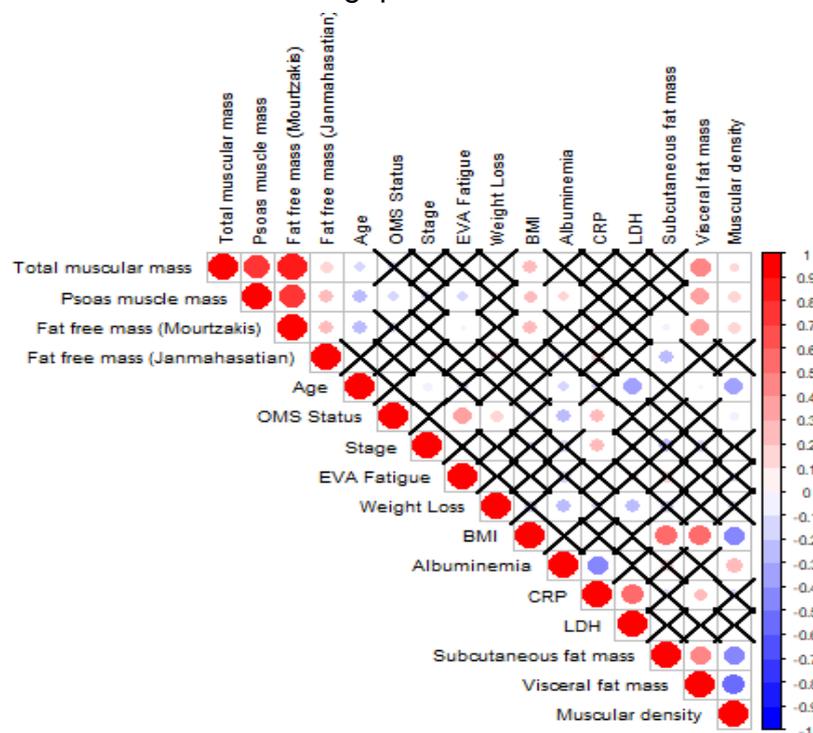
Variables	Total n=224	Non sarcopénique n=124 (55)	Sarcopénique n=100 (45)	p
Paramètres nutritionnels et inflammatoires biologiques				
Albuminémie :				
- < 35 g/L	39	19	20	0,26
- > 35 g/L	160	94	66	
NA	25	11	14	
CRP moyenne (mg/L)	26	23	29	0,38
LDH moyens (UI/L)	264	277	251	0,34
NLR moyen	4	4	5	0,26
Paramètres de composition corporelle				
Surface Psoas moyen (cm²/m²)	7	6	8	<0,0001
Densité musculaire moyenne (HU)	43	45	40	0,001
Myostéatose :				
- Absente	154 (69)	92 (74)	62 (62)	0,07
- Présente	70 (31)	32 (26)	38 (38)	
Graisse sous cutanée moyenne (cm²/m²)	59	54	64	0,039
Graisse viscérale moyenne (cm²/m²)	38	39	36	0,472
FFM selon Mourtzakis moyenne (kg)	46	50	38	<0,0001
FFM selon Janmahasatian moyenne (kg)	49	51	48	0,17

La Figure 6 est une matrice de corrélations qui permet d'observer les corrélations positives et négatives entre les différents paramètres testés sur une seule figure. Les motifs en croix noires indiquent l'absence d'association, les motifs circulaires rouges, les corrélations positives et les motifs circulaires bleus, les corrélations négatives. L'intensité des couleurs est proportionnelle à l'intensité de la corrélation entre les deux paramètres qui est comprise entre -1 et 1. Elle permet d'avoir une vue d'ensemble des associations entre les différentes variables continues ou catégorielles ordinales.

Des corrélations sont intéressantes à souligner :

- La surface du psoas est fortement associée au SMI.
- La densité musculaire est inversement corrélée avec l'âge, l'IMC, la surface de graisse viscérale et de graisse sous cutanée.

Figure 6 : Matrice de corrélation des différents paramètres cliniques, biologiques et radiologiques entre eux



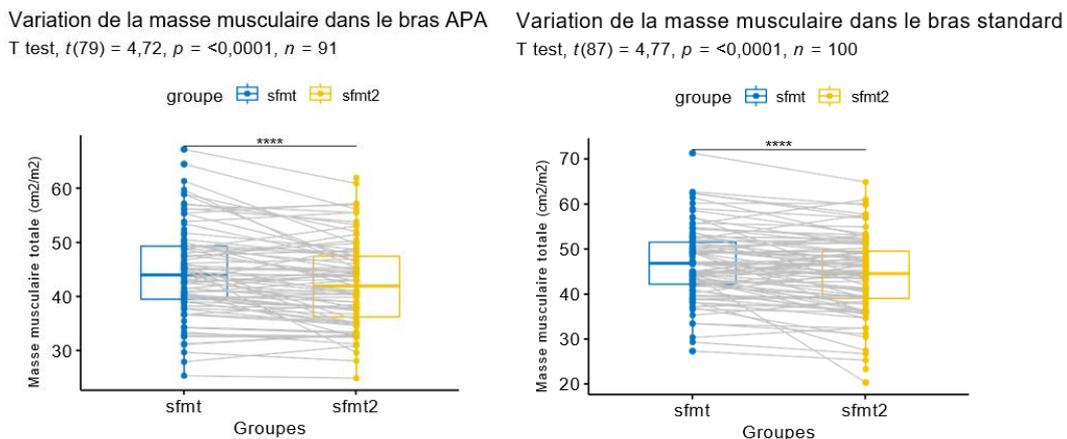
Légende : Les motifs en croix noires indiquent l'absence d'association, les motifs circulaires rouges, les corrélations positives et les motifs circulaires bleus, les corrélations négatives. L'intensité des couleurs est proportionnelle à l'intensité de la corrélation entre les deux paramètres qui est comprise entre -1 et 1

4. EFFETS DE L'APA SUR L'INDEX DE MASSE MUSCLAIRE, LA SARCOPENIE ET LA MYOSTEATOSE APRES 16 SEMAINES DE TRAITEMENT

4.1 Évolution de l'index de masse musculaire

Il existe une diminution significative de la masse musculaire totale après 16 semaines de traitement de chimiothérapie pour chacun des bras ($p < 0,0001$) (Figure 7). A S0, le SMI médian dans le bras APA est de $44 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ contre $47 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ dans le bras APA et à S16, le SMI médian dans le bras APA est de $42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ contre $45 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ dans le bras standard.

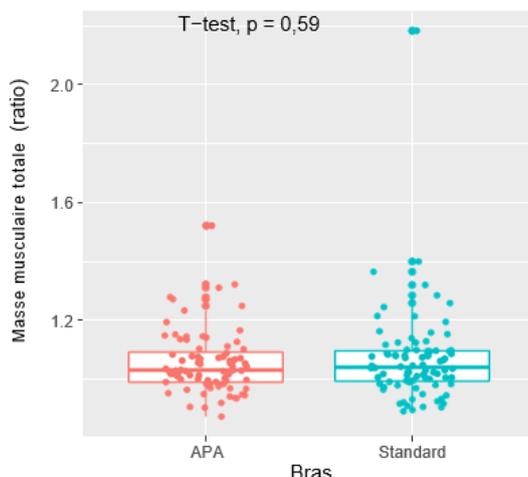
Figure 7 : Évolution de la masse musculaire totale (cm^2/m^2) dans les différents bras de traitements



Légende : *sfmt1*, surface musculaire totale à S0 ; *sfmt2*, surface musculaire totale à S16

La perte de masse musculaire totale entre la TDM de S0 et celui de S16 n'est pas différente selon le bras de traitement ($p=0,73$) (Figure 8).

Figure 8 : Index de masse musculaire à S16 entre les deux bras



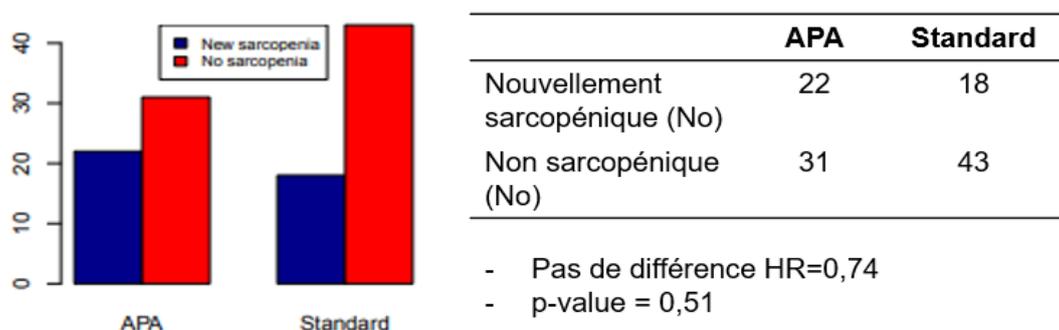
Légende : Le modèle de régression linéaire multiple utilisé prenait en compte l'âge, le sexe, la graisse sous cutanée, la densité musculaire et la myostéatose.

4.2 Évolution de la sarcopénie

4.2.1 Chez les patients initialement non sarcopéniques

Nous avons étudié l'apparition de la sarcopénie après 16 semaines de traitement, chez des patients initialement non sarcopéniques à S0. Parmi 114 patients non sarcopéniques à S0, 40 deviennent sarcopéniques après 16 semaines de traitement soit 35% (Figure 9). La probabilité de devenir sarcopénique à S16 pour les patients non sarcopéniques au départ n'est pas différente selon le bras de traitement : HR=0,74 (p=0,51) (Figure 9).

Figure 9 : évolution à S16 dans le groupe de patients non sarcopéniques à S0, selon le bras de traitement

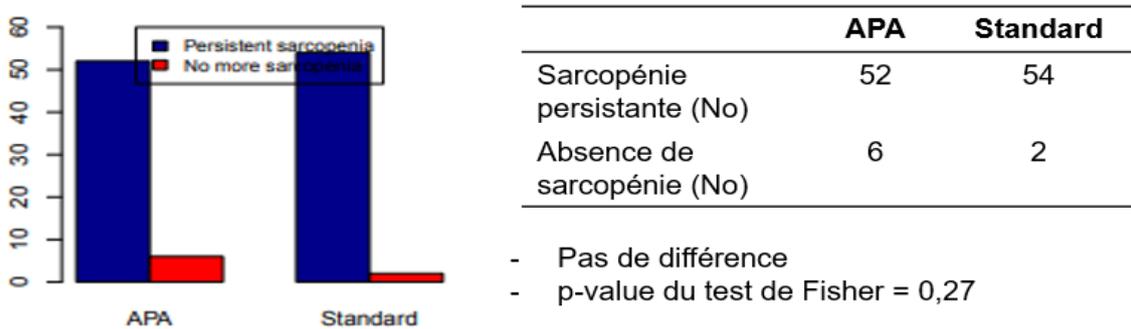


Légende : Le modèle de régression linéaire multiple utilisé prenait en compte l'âge, le sexe, la graisse sous cutanée, la densité musculaire et la myostéatose

4.2.2 Chez les patients initialement sarcopéniques

Nous avons étudié le devenir des patients atteints de sarcopénie au diagnostic après 16 semaines de traitement. La quasi-totalité des patients restent sarcopéniques quel que soit le bras de traitement d'après un test de Fisher ($p=0,27$) (Figure 10).

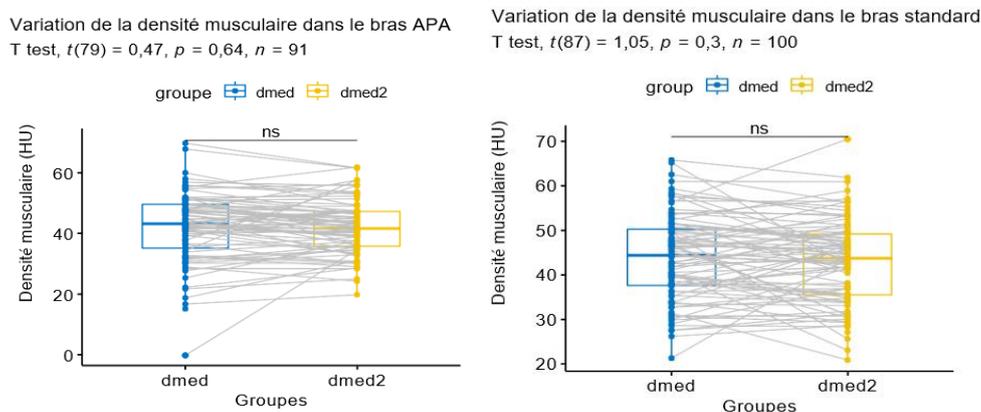
Figure 10 : Évolution à S16 des patients sarcopéniques à baseline



4.3 Évolution de la densité musculaire

Il n'est pas mis en évidence de diminution de la densité musculaire après 16 semaines de traitement de chimiothérapie quel que soit le bras de l'étude ($p = 0,47$ et $p = 0,30$ respectivement pour les bras APA et standard) (Figure 11). A S0, la densité médiane dans le bras APA est de 43 HU contre 45 HU dans le bras APA et à S16, la densité médiane dans le bras APA est de 42 HU contre 45 HU cm^2/m^2 dans le bras standard.

Figure 11 : Évolution de la densité musculaire dans les différents bras de traitement



Légende : dmed densité musculaire à S0 ; dmed2 : densité musculaire à S16

5. COMPARAISON DES DIFFERENTS SEUILS A VISEE EXPLORATOIRE

Comme décrit dans l'introduction, plusieurs seuils sont utilisés dans la littérature pour définir la sarcopénie : les seuils de Prado, de Mourtzakis et de Martin (Tableau 7) (31,32,35).

Tableau 7 : Seuils de sarcopénie en fonction du sexe

Seuils de sarcopénie (cm ² /m ²)	Homme	Femme
Mourtzakis	55,4	38.9
Prado	52.4	38.5
Martin	43 pour un IMC < 25 kg/m ² 53 pour un IMC > 25 kg/m ²	41

En fonction du seuil choisi pour définir la sarcopénie, son incidence dans la cohorte totale variait de 43% à 60 % (Tableau 8).

Tableau 8 : Comparaison de l'incidence de la sarcopénie selon les différents seuils

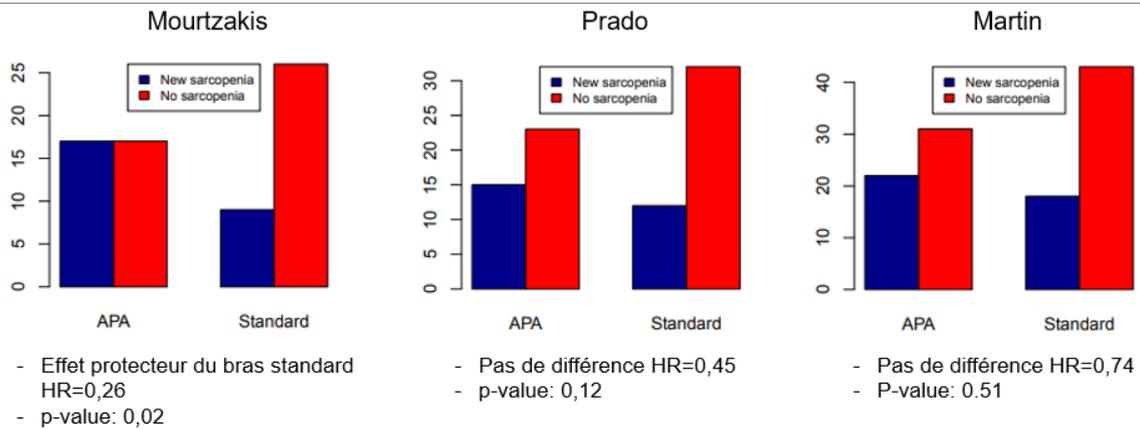
Sarcopénie	Total n=233 (%)	Bras APA n=112 (%)	Bras Standard n=121 (%)	p
Selon Martin (No)				0,017
- Oui	100 (43)	58 (52)	42 (35)	
- Non	124 (53)	51 (45)	73 (60)	
- NA	9 (4)	3 (3)	6 (5)	
Selon Mourtzakis (No)				1
- Oui	141 (60)	69 (62)	72 (60)	
- Non	83 (36)	40 (36)	43 (36)	
- NA	9 (4)	3 (2)	6 (4)	
Selon Prado (No)				0,57
- Oui	122 (52)	62 (55)	60 (50)	
- Non	102 (44)	47 (42)	55 (45)	
- NA	9 (4)	3 (3)	6 (5)	

Nous avons comparé la proportion de patients devenus sarcopéniques à S16 chez les patients non sarcopéniques à S0 selon ces différents seuils (Figure 12). Le nombre de patients nouvellement sarcopéniques à S16 dans les deux bras variait de 22 à 36 patients selon le seuil utilisé et avec une proportion différente entre les deux

bras de traitement. De plus, lorsque le seuil de Mourtzakis est utilisé, il y a significativement moins de patients sarcopéniques dans le bras standard par rapport au bras APA (HR= 0,26, p=0,02).

Figure 12 : évolution à S16 des patients non sarcopéniques à S0 selon différents seuils de sarcopénie décrits dans la littérature

Seuil	Mourtzakis	Prado	Martin
Nouvellement sarcopénique (No)			
- APA	14	13	20
- Standard	8	12	16
Non sarcopénique (No)			
- APA	15	20	27
- Standard	22	27	40



DISCUSSION

1. RESULTATS PRINCIPAUX DE L'ETUDE

Cette étude ancillaire radiologique de l'essai APACaP a permis d'évaluer l'effet de l'APA sur la sarcopénie dans une grande cohorte de patients atteints de cancers du pancréas inopérables ou métastatiques. Cette étude a permis, de prime abord, d'établir la prévalence de la sarcopénie au diagnostic dans cette pathologie qui est de 43%. Nous avons également rapporté dans cette cohorte homogène de patients suivis pour un cancer du pancréas, une association de la sarcopénie avec l'âge et le sexe féminin.

Sous réserve de résultats ultérieurs complémentaires, l'APA ne limite pas la survenue de sarcopénie chez les patients non sarcopéniques dans cette étude. L'APA n'améliore pas ni ne limite significativement l'aggravation des niveaux de sarcopénie chez les patients initialement diagnostiqués comme sarcopéniques dans cette cohorte. On observe tout au plus une tendance non significative à la réversibilité de la sarcopénie chez les patients initialement sarcopéniques, en faveur du groupe APA. Ce résultat non significatif est toutefois à confirmer, car il peut être lié à l'effet du hasard.

Plusieurs hypothèses peuvent permettre d'étayer nos résultats :

- La population initiale n'était pas stratifiée sur la sarcopénie, avec déséquilibre en faveur de la sarcopénie dans le bras APA.
- A S0, les patients sarcopéniques n'avaient pas de syndrome inflammatoire important alors que celui-ci est fréquemment impliqué dans la survenue de la sarcopénie.
- Dans l'étude APACaP, les patients recevaient une 1ère ligne de chimiothérapie soit, par gemcitabine soit par FOLFIRINOX qui est un protocole de

chimiothérapie potentiellement plus sarcopéniant. Or, le type de protocole n'était pas connu au moment de l'analyse des données de Sarc-APACaP.

- L'adhésion et la compliance des patients aux programmes d'exercice d'activité physique dans le bras APA n'est pas connue lors de la rédaction de cette thèse, néanmoins elle a été évaluée dans l'essai APACaP.
- La prise en charge diététique de l'étude APACaP était définie selon les recommandations de la société francophone de nutrition clinique et métabolique mais les données d'intervention nutritionnelle réellement reçue ne sont pas encore vérifiées au moment de la thèse. Or, il est important de croiser avec ces données car la nutrition et l'APA sont deux piliers complémentaires du traitement de la sarcopénie.
- La durée d'étude de 16 semaines est relativement courte pour évaluer l'efficacité de l'APA sur la sarcopénie dont les effets pourraient être plus tardifs.

Pour toutes ces raisons, il est difficile de conclure à l'inefficacité de l'APA sur la sarcopénie. Il faudra au préalable renseigner les données manquantes pour interpréter les résultats de l'étude.

2. CONFRONTATION DES RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1 Prévalence de la sarcopénie

Dans notre cohorte, 43% des patients étaient sarcopéniques d'après l'analyse scanographique de la composition corporelle, avant l'initiation du traitement. La prévalence de la sarcopénie dans notre étude s'avère concordante avec les

prévalences précédemment rapportées chez des patients suivis pour un CaP, de 21 à 63% (43,45). Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, la proportion de patients sarcopéniques peut varier entre les études, et est fonction du seuil de SMI choisi pour établir le diagnostic de sarcopénie. Lorsque nos résultats ont été interprétés avec les 3 seuils de sarcopénie décrits dans la littérature (Martin, Prado, Mourtzakis), nous avons observé que le nombre de patients non sarcopéniques à S0 devenant sarcopéniques à S16 variait. Ces résultats mettent en exergue la fragilité de la définition de la sarcopénie telle qu'utilisée actuellement en oncologie. La définition de la sarcopénie varie en effet dans la littérature selon les études et les localisations tumorales (43). Dans une méta-analyse de 2016, plus de 11 seuils différents étaient utilisés pour définir la sarcopénie : chez les femmes, de 29,6 à 41 cm²/m² et chez les hommes de 36 à 55,4 cm²/m². Les seuils définis par Martin et al. prennent en compte le sexe et l'IMC ce qui semble cliniquement pertinent. De plus, ils ont été validés sur une large cohorte de 1 473 patients (la plus grande à ce jour), raison pour laquelle le seuil de Martin a été privilégié dans nos analyses. Certaines sociétés savantes telles que le Groupe de travail européen sur la Sarcopénie chez les personnes âgées EWGSOP, recommandent dans les études sur la sarcopénie, l'intégration d'une faible fonction musculaire dans sa définition et non seulement la perte de masse musculaire, cela permettrait de s'affranchir des seuils de SMI (14). Cependant, étant donné que la grande majorité des études sont rétrospectives, les données sur la fonction musculaire sont limitées. Dès que l'étude APACaP sera finalisée, nous aurons accès aux tests fonctionnels musculaires effectués par les patients et ainsi croisé les données radiologiques de sarcopénie.

Par ailleurs, chez les patients initialement non sarcopéniques, plus d'un tiers le devenait après 16 semaines de traitement. A notre connaissance, il n'y a pas de

données disponibles dans la littérature, permettant de comparer et de mettre en perspective ce résultat.

2.2 Association de la sarcopénie avec les données nutritionnelles cliniques et biologiques

2.2.1 Perte de poids involontaire et IMC

Bien que le poids et l'IMC aient été les premières mesures utilisées pour évaluer la santé et l'état nutritionnel des patients atteints de cancer et sont couramment utilisées dans la pratique clinique, ces dernières restent imprécises - en particulier chez les patients âgés - et ne distinguent pas les différents compartiments tissulaires.

Dans notre étude, environ deux tiers des patients avaient une perte de poids initiale de plus de 10% et celle-ci n'était pas corrélée à la sarcopénie. De plus, le caractère sarcopénique des patients n'étaient pas corrélé à leur IMC. La perte de poids et la sarcopénie appartiennent à un même syndrome, la cachexie. D'après un consensus international sur la cachexie liée au cancer, la perte de poids peut précéder ou non la perte de masse musculaire dans ce syndrome (16). Dans une étude publiée en 2013, des patients cachexiques avaient un mauvais pronostic, indépendamment du poids corporel global et de l'IMC (35). L'étude de la composition corporelle peut donc révéler une déplétion musculaire occulte cliniquement.

2.2.2 Inflammation et dénutrition biologique

Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence de relation entre sarcopénie et inflammation initiale. Ce résultat peut être lié au faible statut inflammatoire des patients à baseline, avec une CRP moyenne à 28 mg/l sur l'ensemble des patients. Une méta-analyse publiée en 2017 a étudié cette relation : l'analyse des données de 16 études

a montré que des patients sarcopéniques (n = 3391) étaient susceptibles d'avoir des niveaux significativement plus élevés de CRP que les patients indemnes de sarcopénie (n = 7658) (18). Certains auteurs suggèrent que la CRP serait liée à la fragilité, syndrome gériatrique reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. La fragilité est fréquemment associée à la sarcopénie (74).

D'autre part, une étude transversale a retrouvé une association entre NLR élevé chez des patients sarcopéniques de plus de 65 ans, sans pathologie cancéreuse : OR=1,31; IC95%(1,06–1,62) (p=0,013) (75). Cette association n'a pas été mise en évidence dans cette thèse.

Ici, l'hypoalbuminémie marqueur de sévérité de la dénutrition n'est pas associée au risque de sarcopénie et ne peut donc se substituer à l'analyse de la composition corporelle radiologique comme déjà décrit dans la littérature (44,47,76).

2.3 Autres données de composition corporelle

2.3.1 Myostéatose

La myostéatose peut varier avec la phase d'acquisition du TDM. Cependant pour limiter ce biais, nous avons été vigilant dans notre étude à privilégier le choix du temps portal d'injection lorsque celui était disponible (77). Ainsi, 90% des TDM (381/430) étaient analysées en phase portale. Dans la littérature, l'incidence de la myostéatose dans des cohortes de patients atteints d'un CaP tout stade confondu était de de 25% à 48%, incidence concordante avec à celle de l'étude Sarc-APACaP qui était de 31% (76,78).

Des analyses ultérieures seront effectuées pour rechercher une association entre toxicité de la chimiothérapie et myostéatose. En effet certains auteurs suggèrent que la myostéatose pourrait induire une insulino-résistance via une sécrétion locale d'adipocines inflammatoires par les adipocytes (79,80).

2.3.2 Psoas

En cohérence avec d'autres études ayant proposé une mesure simplifiée de la sarcopénie par la mesure de la masse musculaire du psoas, le SMI est associé à la surface de la masse musculaire du psoas dans notre cohorte (39). Cependant l'étude de Rollins *et al.* a montré que la masse musculaire du psoas était associée au SMI mais avec une grande variabilité dans les résultats. Les auteurs de cette publication ont donc conclu que la mesure radiologique de la masse musculaire du psoas ne pouvait suppléer le SMI (81). Cette approche simplifiée, qui suppose qu'un seul muscle soit représentatif de la masse squelettique totale, n'a été validée par aucun groupe d'experts (82).

2.4 Activité physique adapté et sarcopénie

Les résultats de l'étude Sarc-APACaP suggèrent au prime abord, que l'APA ne permettrait pas de limiter la survenue de sarcopénie après 16 semaines de chimiothérapie chez des patients suivis pour un CaP inopérable ou métastatique. Des études démontrent pourtant, à partir de données *in vitro* et aussi de données cliniques, que l'APA associée à une stratégie nutritionnelle limiterait voir empêcheraient la survenue de sarcopénie (19). Mais la majorité de ces études cliniques ont été menées chez des sujets âgés et non chez des patients atteints de cancer, lui-même associé à

un syndrome hypercatabolique. De surcroît ces patients sont traités le plus souvent par de traitement systémique anticancéreux. Or, il existe un rationnel pré-clinique fort, proposant un lien causal entre une chimiothérapie et la survenue de sarcopénie (83,84). De même, l'insulino-résistance secondaire à une chimiothérapie entrainerait une perte de masse musculaire. Une revue de la littérature publiée en 2019 a rapporté une association entre toxicité de la chimiothérapie et sarcopénie dans 24 études sur les 32 incluses (85). Concernant les autres traitements anticancéreux utilisés tels que l'immunothérapie et les inhibiteurs de tyrosine kinase (notamment les anti-angiogéniques), un lien entre toxicité et sarcopénie est souligné dans d'autres données de la littératures (85,86).

Plusieurs essais tentent de démontrer l'efficacité d'une stratégie multimodale sur la cachexie associant la prise de traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens, avec de l'APA et une prise en charge nutritionnelle (67,87). Dans un essai de phase II, la compliance à cette prise en charge multimodale était rapportée : on distinguait 76% de compliance pour la prise orale de célécoxib, 60% pour l'APA et 48 % pour la prise de compléments alimentaires. La compliance aux programmes d'APA peut être un facteur limitant dans l'efficacité de ces programmes. Un essai de phase III est actuellement en cours (87). Récemment, la Cochrane a publié une revue concluant à l'absence de preuve concernant l'efficacité, l'acceptabilité et la sécurité de l'APA chez des adultes souffrant de cachexie (88).

3. LIMITES DE L'ETUDE

Nous avons relevé plusieurs limites à ce travail.

3.1 Population de l'étude

Tout d'abord, l'ensemble des patients de l'étude APACaP n'ont pas été inclus, ce qui peut conduire à un manque de puissance de notre étude. Ensuite, les TDM analysées pouvaient être faites parfois à distance de l'inclusion ou de la fin du programme. Ce délai peut entraîner un biais en limitant le diagnostic de sarcopénie à S0 si la TDM était fait trop en amont de l'inclusion. Ce délai peut également agir à S16, en amenuisant les effets de l'APA si la TDM était fait trop en aval de la fin du programme. Nous avons limité ce délai à 60 jours, si la TDM à S0 était réalisée 60 jours avant le début du programme ou si la TDM à S16 était réalisée au-delà de 60 jours après la fin du programme, les patients étaient exclus.

3.2 Variabilités des mesures

L'ensemble des mesures ont été effectué par le même observateur en aveugle du bras de traitement ce qui permet de s'affranchir du biais inter-observateur. Il peut toutefois exister un biais intra-observateur cependant les coefficients de variation intra-observateur sont relativement faibles, estimés entre 0,2 et 3,4% (73). De plus, les mesures ont été faites sur 2 coupes successives, puis moyennées. D'autre part, plusieurs questions techniques pouvant influencer les mesures du SMI ou de la densité musculaire doivent être clarifiées, comme le temps d'injection du TDM, l'épaisseur de la coupe et les qualités intrinsèques du tube de TDM (89–91). Nous avons limité ces biais en privilégiant le temps portal et une épaisseur de coupe d'un millimètre lorsque cela était possible.

3.3 Données recueillies et analysées

A l'heure actuelle, il nous manque des données cliniques, biologiques, anthropométriques et thérapeutiques recueillies dans l'essai APACaP pour finaliser l'analyse de l'effet de l'APA sur la sarcopénie. Même si dans l'étude les 2 groupes sont à priori équilibrés, nous nous demandons si la progression tumorale ne pourrait pas être plus importante dans le bras APA avec des patients porteurs d'un CaP plus agressif et ainsi contre-balancerait l'effet de l'APA : potentiel biais de confusion. Cependant, il s'agit ici d'un essai randomisé permettant d'éviter à priori ce biais. Pareillement, nous ne connaissons pas le niveau de compliance des patients au programme d'APA.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'étude ancillaire radiologique Sarc-APACaP, de l'essai randomisé multicentrique du GERCOR-APACaP est la première étude permettant de suivre de manière longitudinale l'évolution de la sarcopénie chez les patients atteints d'un CaP avancé après 16 semaines de chimiothérapie.

L'APA associée à une prise en charge nutritionnelle ne semble pas être bénéfique sur la survenue de la sarcopénie chez ces patients. Néanmoins plusieurs éléments sont manquants pour interpréter complètement ces résultats. Certains essais cliniques testant des stratégies multimodales sont en cours mais leur mise en place et leur conduite est difficile.

En perspective, l'inclusion de l'analyse de la composition corporelle en routine pourrait être facilitée grâce à l'amélioration des logiciels de définition de la composition

corporelle, tels que Slice-O-Matic® et au développement de l'intelligence artificielle (92–94).

Une des autres possibilités d'exploiter les données de ce travail serait de comparer les valeurs de composition corporelle mesurées avec celles retrouvées avec une méthode automatique.

Il serait intéressant également d'étudier si l'analyse combinée de la masse musculaire (sarcopénie) et de la qualité du muscle (myostéatose), pourrait être un potentiel marqueur pronostic.

Enfin, les données de QdV, de fatigue, de tolérance au traitement, d'insulino-résistance de toxicité de chimiothérapie recueillies dans le Case Report Form de l'essai APACaP, pourront dès leurs disponibilités être corrélées aux paramètres de composition corporelle afin de rechercher par exemple l'impact de la myostéatose sur la toxicité du traitement ou le lien clinique entre insulino-résistance et sarcopénie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley J-W, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. mars 2013;62(3):339-47.
2. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*. juill 2012;23(7):1880-8.
3. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Guizard V, Trétarre B, Bouvier A-M, Woronoff A-S, et al. Survie des personnes atteintes de cancers solides en France métropolitaine, 1989–2013. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 1 sept 2016;64:S201-2.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018: Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. janv 2018;68(1):7-30.
5. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol*. 2 oct 2016;55(9-10):1158-60.
6. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol*. 1 déc 2017;46(6):1764-72.
7. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. mars 2017;389(10073):1011-24.
8. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 11 sept 2014;371(11):1039-49.
9. Thierry C, Françoise D, Marc Y, Olivier B, Rosine G, Yves B, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011;9.
10. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
11. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 3 mai 2016;315(17):1844.
12. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. :2.

13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 1 juill 2010;39(4):412-23.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 1 janv 2019;48(1):16-31.
15. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol*. 1 févr 2018;29(suppl_2):ii1-9.
16. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. mai 2011;12(5):489-95.
17. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitrition-de-l-enfant-et-de-l-adulte
18. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. févr 2017;96:10-5.
19. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc*. sept 2016;17(9):789-96.
20. Segatto M, Fittipaldi R, Pin F, Sartori R, Dae Ko K, Zare H, et al. Epigenetic targeting of bromodomain protein BRD4 counteracts cancer cachexia and prolongs survival. *Nat Commun* [Internet]. déc 2017 [cité 29 sept 2020];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41467-017-01645-7>
21. van der Ende M, Grefte S, Plas R, Meijerink J, Witkamp RF, Keijer J, et al. Mitochondrial dynamics in cancer-induced cachexia. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. déc 2018;1870(2):137-50.
22. Sakai H, Sagara A, Arakawa K, Sugiyama R, Hirosaki A, Takase K, et al. Mechanisms of cisplatin-induced muscle atrophy. *Toxicol Appl Pharmacol*. juill 2014;278(2):190-9.
23. Dev R, Bruera E, Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol*. 1 févr 2018;29:ii18-26.
24. Mutgan AC, Besikcioglu HE, Wang S, Friess H, Ceyhan GO, Demir IE. Insulin/IGF-driven cancer cell-stroma crosstalk as a novel therapeutic target in pancreatic cancer. *Mol Cancer*. déc 2018;17(1):66.
25. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. août 2004;4(8):579-91.

26. Hébuterne X, Gyan E, Lacau Saint Guily J, Goldwasser F, Raynard B. Evolution de la prévalence de la dénutrition et de sa prise en charge chez malades atteints de cancer en France. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2012;
27. Garn SM. Anthropometry in clinical appraisal of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. nov 1962;11:418-32.
28. Rossi AP, Fantin F, Micciolo R, Bertocchi M, Bertassello P, Zanandrea V, et al. Identifying Sarcopenia in Acute Care Setting Patients. *J Am Med Dir Assoc*. avr 2014;15(4):303.e7-303.e12.
29. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 15 avr 1998;147(8):755-63.
30. Prado CMM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging: A New Era for Nutritional Assessment and Intervention. *J Parenter Enter Nutr*. nov 2014;38(8):940-53.
31. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. oct 2008;33(5):997-1006.
32. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. juill 2008;9(7):629-35.
33. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. déc 2004;97(6):2333-8.
34. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin M-D. The prevalence and prognostic value of low muscle mass in cancer patients: a review of the literature. *The oncologist*. 2016;21(11):1396-409.
35. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J Clin Oncol*. 20 avr 2013;31(12):1539-47.
36. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, Fishman M, Poch MA, Pow-Sang J, et al. Sarcopenia as a predictor of overall survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 1 août 2015;33(8):339.e17-339.e23.
37. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CMM, Bain VG, Beaumont C, et al. Sarcopenia as a Prognostic Index of Nutritional Status in Concurrent Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. déc 2013;47(10):861-70.

38. Rollins KE, Tewari N, Ackner A, Awwad A, Madhusudan S, Macdonald IA, et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. *Clin Nutr.* oct 2016;35(5):1103-9.
39. Kim JS, Kim WY, Park HK, Kim MC, Jung W, Ko BS. Simple Age Specific Cutoff Value for Sarcopenia Evaluated by Computed Tomography. *Ann Nutr Metab.* 2017;71(3-4):157-63.
40. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol.* 1 mars 2014;210(3):489-97.
41. Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Balzano G, et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery: Sarcopenia and visceral obesity in pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* mars 2016;103(4):434-42.
42. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of Lean Bodyweight: *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1051-65.
43. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* avr 2016;57:58-67.
44. Carrara G, Pecorelli N, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Beretta L, et al. Preoperative sarcopenia determinants in pancreatic cancer patients. *Clin Nutr.* déc 2017;36(6):1649-53.
45. Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, Manoharan J, Maurer E, Bartsch DK. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* nov 2018;59:19-26.
46. Bundred J, Kamarajah SK, Roberts KJ. Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB.* déc 2019;21(12):1603-12.
47. Kurita Y, Kobayashi N, Tokuhisa M, Goto A, Kubota K, Endo I, et al. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatol.* janv 2019;19(1):127-35.
48. Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, George K, Tim Cable N, Reilly T, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. *Colorectal Dis.* sept 2009;11(7):689-701.
49. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med.* 3 juin 2008;42(8):636-47.

50. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*. mars 2008;8(3):205-11.
51. Mctiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. juin 2019;51(6):1252-61.
52. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical Activity, Biomarkers, and Disease Outcomes in Cancer Survivors: A Systematic Review. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 6 juin 2012;104(11):815-40.
53. Shin W, Song S, Jung S-Y, Lee E, Kim Z, Moon H-G, et al. The association between physical activity and health-related quality of life among breast cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes*. 30 juin 2017;15(1):132.
54. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors: *Med Sci Sports Exerc*. juill 2010;42(7):1409-26.
55. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. sept 2009;10(9):865-71.
56. Irwin ML, Cartmel B, Harrigan M, Li F, Sanft T, Shockro L, et al. Effect of the LIVESTRONG at the YMCA exercise program on physical activity, fitness, quality of life, and fatigue in cancer survivors. *Cancer*. 2017;123(7):1249-58.
57. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 juill 2017;3(7):961.
58. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 1 oct 2007;25(28):4396-404.
59. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 14 nov 2012 [cité 26 sept 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006145.pub3>
60. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 15 août 2012 [cité 26 sept 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007566.pub2>
61. Si M, Rw S. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *change*. 2012;459.

62. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of *In Vivo* Preclinical Data. *Cancer Res.* 15 juill 2016;76(14):4032-50.
63. Védie A-L, Neuzillet C. Pancreatic cancer: Best supportive care. *Presse Médicale.* mars 2019;48(3):e175-85.
64. Florez Bedoya CA, Cardoso ACF, Parker N, Ngo-Huang A, Petzel MQ, Kim MP, et al. Exercise during preoperative therapy increases tumor vascularity in pancreatic tumor patients. *Sci Rep.* déc 2019;9(1):13966.
65. Parker NH, Ngo-Huang A, Lee RE, O'Connor DP, Basen-Engquist KM, Petzel MQB, et al. Physical activity and exercise during preoperative pancreatic cancer treatment. *Support Care Cancer.* juin 2019;27(6):2275-84.
66. Ngo-Huang A, Parker NH, Bruera E, Lee RE, Simpson R, O'Connor DP, et al. Home-Based Exercise Prehabilitation During Preoperative Treatment for Pancreatic Cancer Is Associated With Improvement in Physical Function and Quality of Life. *Integr Cancer Ther.* 1 janv 2019;18:1534735419894061.
67. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Stene GB, Bye A, Johns N, et al. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer: Multimodal cancer cachexia intervention: a phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* oct 2017;8(5):778-88.
68. Steindorf K, Clauss D, Tjaden C, Hackert T, Herbolsheimer F, Bruckner T, et al. Quality of life, fatigue, and sleep problems in pancreatic cancer patients. *Dtsch Arzteblatt Online [Internet].* 8 juill 2019 [cité 29 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2019.0471>
69. Neuzillet C, Vergnault M, Bonnetain F, Hammel P. Rationale and design of the Adapted Physical Activity in advanced Pancreatic Cancer patients (APACaP) GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Internet].* 12 oct 2015 [cité 26 avr 2018];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603729/>
70. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649-56.
71. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain. *Acad Emerg Med.* déc 2001;8(12):1153-7.
72. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients. *Cancer.* 1999;85(5):1186-96.

73. Irving BA, Weltman JY, Brock DW, Davis CK, Gaesser GA, Weltman A. NIH ImageJ and Slice-O-Matic Computed Tomography Imaging Software to Quantify Soft Tissue. *Obesity*. 1 févr 2007;15(2):370-6.
74. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 1 nov 2016;31:1-8.
75. Öztürk ZA, Kul S, Türkbeyler İH, Sayiner ZA, Abiyev A. Is increased neutrophil lymphocyte ratio remarking the inflammation in sarcopenia? *Exp Gerontol*. sept 2018;110:223-9.
76. Stretch C, Aubin J-M, Mickiewicz B, Leugner D, Al-manasra T, Tobola E, et al. Sarcopenia and myosteatoses are accompanied by distinct biological profiles in patients with pancreatic and periampullary adenocarcinomas. Ahmad A, éditeur. *PLOS ONE*. 3 mai 2018;13(5):e0196235.
77. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Awwad A, Macdonald IA, Fearon KCH, Lobo DN. Body composition measurement using computed tomography: Does the phase of the scan matter? *Nutrition*. sept 2017;41:37-44.
78. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Fujimoto Y, Masui T, Mizumoto M, et al. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery*. juin 2015;157(6):1088-98.
79. Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(2):187-9.
80. Miljkovic I, Kuipers AL, Cvejkus R, Bunker CH, Patrick AL, Gordon CL, et al. Myosteatoses increases with aging and is associated with incident diabetes in African ancestry men: Myosteatoses, Aging, and Diabetes Risk. *Obesity*. févr 2016;24(2):476-82.
81. Rollins KE, Gopinath A, Awwad A, Macdonald IA, Lobo DN. Computed tomography-based psoas skeletal muscle area and radiodensity are poor sentinels for whole L3 skeletal muscle values. *Clin Nutr Edinb Scotl*. juill 2020;39(7):2227-32.
82. Baracos VE. *Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise: Editorial*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. août 2017;8(4):527-8.
83. Daly LE, Bhuachalla ÉBN, Power DG, Cushen SJ, James K, Ryan AM. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):315-25.
84. Daly LE, Prado CM, Ryan AM. A window beneath the skin: how computed tomography assessment of body composition can assist in the identification of hidden wasting conditions in oncology that profoundly impact outcomes. *Proc Nutr Soc*. mai 2018;77(2):135-51.

85. Hilmi M, Jouinot A, Burns R, Pigneur F, Mounier R, Gondin J, et al. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? *Pharmacol Ther.* avr 2019;196:135-59.
86. Hirsch L, Bellesoeur A, Boudou-Rouquette P, Arrondeau J, Thomas-Schoemann A, Kirchgessner J, et al. The impact of body composition parameters on severe toxicity of nivolumab. *Eur J Cancer.* janv 2020;124:170-7.
87. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Bye A, Stene G, Baracos V, et al. Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal—Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *BMJ Support Palliat Care.* 1 sept 2018;8(3):258-65.
88. Grande AJ, Silva V, Sawaris Neto L, Teixeira Basmage JP, Peccin MS, Maddocks M. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 18 mars 2021 [cité 11 avr 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010804.pub3>
89. Morsbach F, Zhang Y, Nowik P, Martin L, Lindqvist C, Svensson A, et al. Influence of tube potential on CT body composition analysis. 2018;5.
90. Fuchs G. Quantifying the effect of slice thickness, intravenous contrast and tube current on muscle segmentation: Implications for body composition analysis. *Eur Radiol.* 2018;9.
91. Van Vugt JLA, Coebergh van den Braak R, Schippers HJW, Veen K, Levelger S, De Bruin RWF, et al. Contrast-enhancement influences skeletal muscle density, but not skeletal muscle mass, measurements on computed tomography. *Clin Nutr.* 2018;8.
92. Dabiri S, Popuri K, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ, Baracos VE, Beg MF. Muscle segmentation in axial computed tomography (CT) images at the lumbar (L3) and thoracic (T4) levels for body composition analysis. *Comput Med Imaging Graph.* juill 2019;75:47-55.
93. Popuri K, Cobzas D, Esfandiari N, Baracos V, Jägersand M. Body Composition Assessment in Axial CT Images Using FEM-Based Automatic Segmentation of Skeletal Muscle. *IEEE Trans Med Imaging.* févr 2016;35(2):512-20.
94. Paris MT, Tandon P, Heyland DK, Furberg H, Premji T, Low G, et al. Automated body composition analysis of clinically acquired computed tomography scans using neural networks. *Clin Nutr.* oct 2020;39(10):3049-55.

ANNEXES

Critères d'inclusion de l'étude APACaP :

- Adénocarcinome du pancréas non résécable (localement avancé ou métastatique) prouvé histologiquement
- Indication de chimiothérapie palliative
- Espérance de vie > 3 mois
- PS OMS ≤ 2
- Age ≥ 18 ans
- Au moins une lésion mesurable à l'imagerie selon les critères RECIST
- Accompagnant APA identifié (désigné par le patient, pour les patients du groupe APA)
- Consentement éclairé daté et signé
- Affiliation à un régime de sécurité sociale (CMU incluse).

Critères de non-inclusion l'étude APACaP :

- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde < 6 mois
- Hypertension artérielle non contrôlée
- Maladie cardio-vasculaire ou respiratoire sévère
- Troubles cognitifs ou psychiatriques sévères
- Neuropathie sensitive et/ou motrice sévère
- Problèmes rhumatologiques/orthopédiques ou lésion osseuse à risque de fracture
- Pour les patients ayant une autre comorbidité susceptible de contre-indiquer la pratique de l'APA (à l'appréciation du médecin oncologue et de l'enseignant APA) : demande d'avis spécialisé.
- Patient protégé par la loi « majeur sous curatelle ou sous tutelle »

AUTEUR : PARENT Pauline

Date de soutenance : 27/05/2021

Titre de la thèse : Effet de la pratique d'activité physique adaptée sur la sarcopénie chez les patients atteints d'un cancer du pancréas avancé : étude ancillaire de l'étude APACaP-GERCOR « SARC-APACaP

Thèse - Médecine - Lille - 2021

Cadre de classement : *oncologie médicale*

DES + spécialité : *oncologie médicale*

Mots-clés : cancer du pancréas avancé, sarcopénie, activité physique adapté

Résumé :

Contexte : Le cancer du pancréas (CaP) avancé est associé à un syndrome inflammatoire et hypercatabolique pouvant conduire à une perte de masse musculaire ou sarcopénie. La pratique d'une activité physique adaptée (APA) pourrait contrer la perte de masse et de fonction musculaire. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact de l'APA sur la sarcopénie dans le CaP avancé.

Objectif : Évaluer l'effet de l'APA sur la sarcopénie définie par tomодensitométrie (TDM) chez des patients atteints de CaP avancé.

Patients et méthodes : L'étude prospective multicentrique randomisée GERCOR-APA-CaP évalue le bénéfice d'un programme d'APA sur la fatigue physique et la qualité de vie des patients atteints de CaP avancé. Les patients de cette étude, pour lesquels un TDM était disponible à l'inclusion et à 16 semaines (S16) ont été enrôlés d'octobre 2014 à mai 2020. L'index de masse musculaire (SMI) a été déterminé à partir de 2 coupes en L3 à l'aide d'un logiciel de quantification semi-automatique (Slice O Matic®). A partir du SMI, la sarcopénie a été définie selon le seuil de Martin. L'évolution de la sarcopénie à travers le temps dans les deux bras de traitement était analysée par comparaison de moyenne.

Résultats : Au total, 239 patients ont été inclus et les analyses ont été réalisées chez 233 patients : 112 dans le groupe APA et 121 dans le groupe standard. L'âge médian était de 64 ans, 133 (57%) étaient des hommes. Soixante-cinq (28%) et 20 (9%) étaient respectivement en surpoids et obèses. A l'inclusion, 56 (53%) et 42 (37%) étaient sarcopéniques respectivement dans le bras APA et le bras standard ($p=0,017$). La probabilité de devenir sarcopénique à S16 pour les patients non sarcopéniques à l'inclusion n'était pas significativement différente entre les 2 bras ($HR=0,74$, $p=0,51$).

Conclusion : L'APA seule ne permet pas de limiter pas la survenue de la sarcopénie, ce résultat illustrant la complexité de prise en charge de la sarcopénie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pascal HAMMEL,
Madame le Professeur Stéphanie TRUANT,
Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Anthony TURPIN