

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Cyprien GAYAT

Né(e) 07/11/1994 à Valence (26)

TITRE

Etude de l'impact du traitement par une forme retard d'analogue de la somatostatine sur
l'évolution de la sarcopénie associée aux tumeurs neuroendocrines métastatiques
(ANASOSARCTINE)

Présentée et soutenue publiquement le **27/10/2023** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur HANKARD Régis, Pédiatrie, PU, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Laure ELKRIEF, Hépatogastroentérologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Louis de MESTIER du BOURG, Hépatogastroentérologie, MCU-PH, GHU Nord - Université Paris-Cité- APHP

Docteur Romain CHAUTARD, Hépatogastroentérologie, CCA, Faculté de Médecin - Tours

Directeur de thèse : Professeur Thierry LECOMTE, Hépatogastroentérologie, Faculté de Médecine - Tours

Résumé

Le cancer est un facteur de risque majeur de sarcopénie. Le phénomène de sarcopénie est aggravé avec l'âge et ce processus s'accélère à partir de 50 ans. La sarcopénie est fréquente chez les patients pris en charge pour un cancer mais à une fréquence variable selon les types de cancers et selon les stades (10 à 75 %). Elle est associée à une augmentation du risque de complications, d'infections sévères, de mortalité à 30 jours en cas de chirurgie et de toxicité sévère de la chimiothérapie. Peu de données ont été rapportées sur l'étude de la sarcopénie dans les tumeurs neuroendocrines.

L'étude ANASOSARCTINE a pour objectif d'étudier l'impact du traitement par une forme retard d'analogue de la somatostatine sur l'évolution de la sarcopénie associée aux tumeurs neuroendocrines métastatiques. Il s'agit d'une cohorte observationnelle rétrospective et bi centrique (CHU de Tours et Hôpital Beaujon APHP).

L'objectif principal est d'évaluer l'évolution de l'index de masse musculaire entre l'initiation du traitement (T0) et après un an de traitement (T1) par une forme retard d'analogue de la somatostatine chez des patients suivis pour une tumeur neuroendocrine métastatique compliquée ou non d'un syndrome sécrétoire.

Les objectifs secondaires comportent l'évaluation de l'évolution de la masse grasse et de la densité musculaire durant cette période, mais également l'étude des relations entre l'évolution de la masse musculaire, celle de la masse grasse et celle de la densité musculaire. L'impact du syndrome sécrétoire, du grade de la tumeur, de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de la réponse thérapeutique de la maladie sur l'évolution de la sarcopénie sera aussi étudié.

L'analyse de la composition corporelle a été réalisée par l'analyse de coupes scanographiques au moyen du logiciel Slice-O-Matic software (v.5.0; Tomovision, Magog, Canada).

Concernant le critère principal, il n'est pas observé de différence statistiquement significative entre l'index de masse musculaire entre T0 et T1 (-0,8 % avec IC 95% [-0,020 ; 0,003] ; p 0,15). Ce résultat est en faveur de la stabilité de la masse musculaire après un an de traitement. Les résultats ne diffèrent pas selon la présence d'un syndrome sécrétoire ni selon la réponse thérapeutique. Il est observé une augmentation significative de la masse grasse totale, en particulier de la graisse viscérale. La localisation duodéno pancréatique apparaît plus pourvoyeuse de perte de masse musculaire que la localisation jéjuno iléale.

Title :

Study of the impact of treatment with a long-acting somatostatin analogue on the evolution of sarcopenia associated with metastatic neuroendocrine tumors (ANASOSARCTINE)

Summary :

Cancer is a major risk factor for sarcopenia. Sarcopenia worsens with age and the process accelerates from age 50. Sarcopenia is common among patients treated for cancer but varies in frequency depending on the type of cancer and stage (10 to 75%). It is associated with an increased risk of complications, severe infections, 30-day mortality in the event of surgery and severe toxicity from chemotherapy. Limited data have been reported on the study of sarcopenia in neuroendocrine tumors.

The objective of ANASOSARCTINE is to investigate the impact of treatment with a long-acting somatostatin analogue on the development of sarcopenia associated with metastatic neuroendocrine tumors. This is a retrospective, bicentric observational cohort (Tours University Hospital and Beaujon APHP University Hospital).

The primary outcome is to evaluate the evolution of the skeletal muscle index between the initiation of treatment (T0) and after one year of treatment (T1) with a long-acting somatostatin analogue in patients monitored for a metastatic neuroendocrine tumor complicated or not by a secretory syndrome.

The secondary outcomes include the evaluation of the fat mass and muscle density during this period, but also the study of the relationships between the evolution of muscle mass, that of fat mass and that of muscle density. The impact of secretory syndrome, tumor grade, age, sex, body mass index and therapeutic response of the disease on the evolution of sarcopenia will also be studied.

The analysis of body composition was carried out by analyzing scanographic sections using Slice-O-Matic software (v.5.0; Tomovision, Magog, Canada).

Regarding the primary outcome, we do not find statistically significant difference in skeletal muscle index between T0 and T1 (- 0.8% with 95% CI [-0.020; 0.003] and p value 0.15). This results are in favor of the stability of muscle mass after one year of treatment and do not differ according to the presence of a secretory syndrome or according to the therapeutical response. A significant increase in total fat mass, particularly visceral fat, is observed. The duodenopancreatic location appears to be more likely to cause loss of muscle mass than the jejunoileal location.

Les mots clés :

Tumeurs neuroendocrines ;
Analogue de la somatostatine ;
Sarcopénie ;

Key Words :

Neuroendocrine tumors ;
Somatostatine analogue ;
Sarcopenia ;

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens - relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURE'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER -
JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - J.
CHANDENIER - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - C. COUET - L. DE LA
LANDE DE CALAN - P. DUMONT - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES -
D. GOGA - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE
- Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE
- G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAIN - J.P. MUH - J. MURAT
- H. NIVET - D. PERROTIN - L. POURCELOT - R. QUENTIN - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER
- J.C. ROLLAND - P. ROSSET - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D.
SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive - réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie - gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive - réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA ClarisseLEBEAU
Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie - histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Général

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae - UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS - EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOUE Maxime	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS - UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1069
SECHER Thomas	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS - UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice

Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie

Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste

EL AKIKI Carole

Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid

Orthophoniste

IMBERT Mélanie

Orthophoniste

SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine

Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et
enseignantes de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de
l'honneur et de la probité dans l'exercice de la
Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes
yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma
langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes
Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur
estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et
consœurs si j'y manque.

A mes parents,

« J'espère trouver mon visage. Quelqu'un là-haut le sculpte à coup de salves dures. Chaque acte que je fais le modifie et l'affine. Mes fautes le balafrent. Mais peu importe : il se fait ; il m'attend, posé sur un socle. Et je le verrai, comme je vous vois devant moi, comme on se regarde dans un miroir enfin exact. Je verrai ce visage que me suis fait tout au long de ma vie, juste avant de mourir. Ce sera ma récompense »

« La maturité de l'homme est d'avoir retrouvé le sérieux qu'on avait au jeu quand on était enfant. »

Le Horde du Contrevent

J'adresse de grands remerciements aux membres de mon Jury :

Au Professeur Regis Hankard pour avoir accepté de présider ce jury de thèse et ainsi apporter son expertise dans le domaine de la nutrition. Merci de votre présence.

Au Professeur Laure Elkrief pour avoir accepté de siéger dans ce jury. J'ai appris énormément au cours de mes passages dans votre unité. Une partie du médecin que je suis est le reflet de votre enseignement. Je suis heureux de travailler à vos côtés pour l'année à venir.

Au Docteur Louis de Mestier pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci à vous et votre équipe de l'hôpital Beaujon pour l'accompagnement et les facilités apportées pour le travail de recueil de cette thèse. Vos travaux sur les tumeurs neuroendocrines m'ont beaucoup apporté pour la rédaction de cette thèse. Je vous remercie également d'avoir fait le déplacement depuis Paris.

Au Docteur Romain Chautard pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci pour tes lumières au cours de ces années d'internat, tu as été un modèle pour le jeune interne que j'étais. Merci de ton soutien et de ton amitié qui me sont chers.

Au Professeur Thierry Lecomte pour avoir dirigé ce travail. Merci pour votre patience et vos conseils au cours de ces 2 dernières années. Merci d'avoir m'avoir accompagné durant la réalisation de cette thèse. Merci aussi pour vos encouragements à approfondir ce travail afin de pouvoir proposer une étude rigoureuse.

Merci également aux acteurs ayant participé à la bonne conduite de cette étude :

A Mme Adeline Dolly pour son expertise technique sur l'analyse de la composition corporelle avec le logiciel Slice Omatic. Merci pour les explications sur le déroulé de l'analyse et pour l'excellence du travail réalisé.

A Mme Amélie Le Gouge pour son apport sur l'ensemble des analyses statistiques. Merci pour le travail en amont sur le plan d'analyse statistique ainsi que nos échanges toujours instructifs. Merci aussi pour ta réactivité qui a permis de tenir nos délais.

Merci au Groupe d'études de Tumeurs neuroEndocrine (GTE) pour son soutien scientifique et financier qui a permis de faciliter le déroulement de cette étude et l'aboutissement de ce travail.

Remerciements également aux équipes médicales et paramédicales que j'ai côtoyé durant mon internat :

Merci au service d'hépatologie du CHU de Trousseau pour m'avoir accueilli lors de mon premier semestre d'internat et à son équipe infirmière pour sa bienveillance à mon égard. Remerciements en particulier au Docteur Louis d'Alteroche, qui m'a transmis sa passion pour ce merveilleux organe qu'est le foie, ainsi que pour la semaine passée ensemble en renfort dans les unités COVID au plus fort de la crise.

Merci au service de gastro entérologie du CH de Blois pour l'autonomie que j'y ai acquis lors du semestre d'été 2020. Merci au Docteur Philippe Assor auprès de qui j'ai beaucoup appris, pour sa franchise et son soutien.

Merci aux infirmières de l'Unité Mixte d'Urgences Hépatogastroentérologiques avec qui j'ai eu le plaisir de travailler de nombreuses heures. Merci pour votre professionnalisme, votre humanité et votre accueil.

Merci à l'équipe d'oncologie de Kaplan pour une année formatrice, où j'ai appris à ne pas seulement soigner et soulager mais aussi accompagner et soutenir. Je remercie le Docteur Bérengère Narciso pour sa présence et sa rigueur qui ont marqué mon internat.

Un remerciement tout particulier à chacun des membres de l'équipe mobile de soins palliatifs pour toutes les discussions sur les situations difficiles, les conseils et les petites attentions au cours ces 8 semestres. Merci au Docteur François Chaumier pour sa bonne humeur et son expertise.

Merci à l'équipe d'hépatologie de l'hôpital Beaujon pour un semestre décisif. J'y ai côtoyé la rigueur et l'excellence médicale. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au travers d'un enseignement empli de pédagogie.

Merci à l'équipe de réanimation chirurgicale de m'avoir accueilli pour ce dernier semestre avant le Docteur junior. C'est à vos côtés que je me suis formé aux soins critiques et que j'ai appris à gérer le stress des situations médicales difficiles.

Je voulais aussi adresser un beau merci aux dames de l'ombre, les secrétaires du 10^{ème} (Natascha, Fabienne et Virginie) qui m'ont sorti de nombreuses situations épineuses ; ainsi qu'à notre ancienne secrétaire universitaire Mme Gaj.

Milles mercis à mes co-internes :

Pratiquer la médecine, c'est être exposé à des corps meurtris et des âmes en peine, et c'est dans cet exercice, parfois dans des conditions difficiles, que l'on fait des rencontres. La solidarité entre co-internes est l'un des ciments qui permet de forger les médecins de demain.

Un immense merci à Aurélie, mon duo d'internat avec qui j'ai muri. Véritable soleil avec un grain de folie, tu as été une alliée et une précieuse amie durant tous ces semestres. Nous nous souviendrons longtemps que nos tours de parking de cet hiver 2019 en attendant que Chouquette veuille bien se dégivrer.

Un merci aussi à Léa et Diane, mes co-internes de promotion. Vous êtes pour moi les tic et tac de la médecine, des électrons libres qui loin des carcans arrivent à faire leur place. Diane ne te perd pas dans les nuages et Léa n'oublie pas qui est le chef.

Remerciements à Mélanie et Manon, qui m'ont aidé lors de mes premiers d'interne et m'ont montré la voie. Merci de votre patience et de votre soutien.

Merci à Claire, Mathieu, Juliette, Enora et Sophie, vous avez été mes premiers co-internes plus jeunes à qui j'ai essayé d'apporter autant de soutien que j'en avais reçu ! Merci pour tous ces excellents moments ensemble.

Merci particulier à mes compères d'hépatologie de l'hôpital Beaujon : Marco, Hortense, Bertille, Pauline et Lise. Ce fut un semestre enrichissant et entrecoupés de fous rires. Vous avez rendu mon exil parisien agréable !

Merci à mes co-internes de ce semestre de réanimation chirurgicale : Lucas, Lou Savannah, Camille, Baptiste, Alexis et Sébastien. Merci de m'avoir libéré du temps pour la rédaction de ce travail.

Je voudrais également remercier le reste de mes co-internes du DES d'hépatogastroentérologie pour la bonne humeur générale et votre sens de l'entraide. Merci pour les moments partagés durant les journées de DES.

Remerciements émus à mes amis pour qui j'aimerais être aussi souvent là pour eux qu'ils le sont pour moi :

Merci à Fannie, une amie de toujours, pour ton soutien sans faille. Tu as toujours été là pour les moments qui comptent. J'étais si fier à ta soutenance, voici mon tour.

Merci à Alexandre et Mathilda, mes camarades de l'externat. Merci pour ces trois années de colocation et les quatre cents coups réalisés ensemble. Entre Reims, Marseille et Tours, se tient l'épicentre d'une amitié que rien ne saurait briser. Vous êtes plus que des amis, de la famille.

Merci aussi à Lucas, une personne incroyable dont la générosité est sans borne. Merci de m'avoir fait découvrir l'Argentine et ta culture.

Remerciements à Noémie et Bérengère, mon groupe de travail pour l'ECN l'externat sans qui je serai médecin du travail dans la Creuse. A toutes nos après-midi QCMs et nos soirées LCA, merci d'avoir su recentrer l'éternel distrait que je suis. Vous me manquez.

Merci à Léandre d'avoir débarqué un soir d'octobre 2019 pour te présenter comme le nouveau voisin, ce qui a permis le début d'une grande amitié. A nos apéros durant le COVID, nos soirées au Kubrick et nos discussions passionnées. Tu es un médecin d'une rare qualité, doué d'un grand sens de l'humain. J'espère pouvoir passer encore de nombreux moments ensemble.

Remerciements à Gauthier et Simon, mes partenaires de squash et challenger aux échecs. Vous êtes une fenêtre d'ouverture sur le monde. Merci pour tous nos échanges passés et futurs.

Merci à Mathilde, une artiste d'une sensibilité rare, qui m'a permis de voir au-delà du cartésien. Continue à voir le monde à travers ton regard.

Un merci à mes amis Guillaume, Adrien, Rachel et Maria avec qui j'ai partagé tant d'années de scoutisme qui ont contribué à l'humain que je suis est majeure.

Un merci plein de reconnaissance à ma famille sans qui rien ne saurait être possible :

Merci à Philomène, ma petite sœur, je t'ai vu grandir et devenir une adulte sûre d'elle. Ton indépendance couplée à ta présence pour tes proches font de toi une personne formidable. J'ai de te voir continuer de t'épanouir dans ta vie marseillaise.

Merci à Eloi, mon petit frère, qui vit le Canadian Dream depuis maintenant 6 mois ; j'adore nos discussions et tu es mon principal fournisseur de reportages pour m'instruire.

Merci à Ambroise, mon cadet, pour tous les moments partagés durant notre enfance. Ton engagement en tant qu'éducateur spécialisé t'honore. Je suis très heureux que tu sois présent en ce jour si particulier pour moi.

Merci à ma mère, un livre entier ne suffirait pas pour tout ce que je vous dois à papa et toi. Merci pour les valeurs que vous nous avez transmises, pour ces années de patience et pour tous les merveilleux moments passés ensemble. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Merci pour la force que vous m'avez donné me permettant de garder la tête haute même devant les difficultés. Je me souviens encore de votre joie à ma réussite en PACES. De toutes nos années, il me reste la joie et les enseignements que vous m'avez transmis. Fort de cela, j'essaye d'œuvrer pour un monde meilleur.

Merci à mon père, ton départ a changé bien des choses, je ne t'oublie pas. En ce silence assourdissant, j'espère te rendre fier. Tu me manques.

Et enfin merci à celle qui est ma partenaire de vie, Romane. Merci pour ton soutien de tous les jours, pour ton empathie immense et pour ta sagacité qui fait de toi cet humain si unique. Tu es le pilier de ma vie. Et grâce à toi, chaque jour semble meilleur. Merci pour les moments passés, profitons du moment présent et je suis impatient de nos moments futurs.

Table des matières

I. Introduction.....	19
II. Matériels et Méthodes.....	23
1. Design de l'étude.....	23
2. Patients.....	23
3. Collection et traitement des données.....	23
4. Composition corporelle.....	24
5. Critères de jugement principal et secondaires.....	25
6. Analyses statistiques.....	26
III. Résultats.....	28
1. Patients.....	28
a) Flow Chart.....	28
b) Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	29
c) Caractéristiques des patients à 1 an.....	33
d) Évolution entre T0 et T1.....	34
2. Critère de jugement.....	35
a) Analyse Principale.....	35
b) Analyses secondaires.....	36
IV. Discussion.....	42
V. Conclusion.....	45

I. Introduction

La sarcopénie est définie comme la perte progressive et diffuse de la masse musculaire squelettique. [1] Le terme, introduit en 1989 par Rosenberg, est composé du préfixe sarx (chair) et du suffixe pénie (pauvre).

En 2010, l'EWGSOP (The European Working Group on Sarcopenia in Older People) a complété cette définition comme étant une perte musculaire quantitative mais aussi qualitative de la masse musculaire squelettique. [2]. Elle a un impact sur la qualité de vie puisqu'elle est associée à une diminution de l'activité physique, une diminution de la mobilité et une fatigabilité accrue.

La sarcopénie dite primaire est un phénomène spontané qui accompagne le vieillissement. A partir de 30 ans, la masse musculaire diminue de 1 % par an. [3] La prévalence de la sarcopénie atteint 5~13% des patients entre 60-70 ans et augmente à 11~50 % après 80 ans. [3]

A l'inverse, la sarcopénie dite secondaire est liée à un facteur perturbateur : dénutrition, cancer, alitement prolongé, état inflammatoire chronique, ... [2]. Elle peut donc survenir plus tôt que la sarcopénie primaire.

La sarcopénie peut être associée à une préservation voire à une majoration de la masse grasse : l'obésité sarcopénique. [4] Du fait de cette évolution dissociée de la masse grasse, le poids seul ne peut être considéré comme un bon marqueur de l'évolution de la sarcopénie.

En cancérologie, la sarcopénie peut s'incorporer dans le syndrome de cachexie oncologique associant une perte involontaire de poids, une anorexie, un faible IMC, une inflammation systémique, une altération du métabolisme (avec une accélération du catabolisme protéique) et une perte de masse musculaire.[5]

La prévalence de la sarcopénie est variable (10 à 75 % des patients) selon les types de cancers et selon les stades. Sa fréquence est particulièrement importante dans les formes avancées (métastatiques) mais également pour certains types de cancer tel que le cancer du pancréas [6] ou du poumon [7]. La présence d'une sarcopénie est un facteur pronostic important et son développement peut constituer un tournant de la maladie oncologique. [8] Selon la Société Européenne de Nutrition Entérale et Parentérale (ESPEN), 10-20 % des décès de patients en oncologie sont liés à la dégradation de l'état nutritionnel. [9]

La sarcopénie est associée une morbidité post opératoire augmentée dans les cancers digestifs [10] comme le cancer de l'estomac [11] [12], du colon [13] ou de l'œsophage [14].

Elle est également associée à une moindre tolérance de la chimiothérapie [15] mais aussi à une majoration de la mortalité (diminution de la survie totale et de la survie sans progression) en particulier dans le cancer du côlon [16], le cancer du poumon [7], le cancer du pancréas [6], le cancer de l'œsophage et le mélanome [17]. De façon parallèle, l'exposition aux chimiothérapies est associée à l'aggravation de la sarcopénie, par exemple dans le cancer du côlon. [18] [19]

L'évaluation de la sarcopénie a beaucoup évolué entre la description sémiologique en 1989 et maintenant. [20] Ainsi, différentes méthodes d'évaluation quantitative et/ou qualitative ont été développées [20] :

- Mesure de la force musculaire (= qualité musculaire) : Grip Test, Test du lever de chaise.

- Mesure de la quantité de muscle : Mesures basées sur l'imagerie, devenue le gold standard de l'évaluation de masse musculaire et donc du diagnostic de la sarcopénie. Elle peut être pondérée par l'IMC. Selon la technique, on mesurera l'ensemble de la masse musculaire, la mesure d'une surface musculaire d'une tranche de section ou encore le rapport d'absorption bi photonique. L'imagerie peut être un scanner, une IRM ou une Absorptiométrie biphotonique à rayon X. Les valeurs seuils sont différentes selon la méthode choisie.
- Mesure de la performance physique : SPPB, le TUG test, le gait speed, le test des 400m.

La méthode scanographique a l'avantage d'être précise et reproductible. [21] Sans impact pour le patient, elle peut reposer sur les imageries de suivi, en particulier en oncologique. 3 analyses sont possibles :

- Total Psoas Area (TPA) : Mesure de l'aire du psoas en L3, normalisé sur la taille du patient. Méthode rapide, ne nécessitant pas d'analyse supplémentaire mais de précision moindre.
- Total Psoas Volume (TVP) : Une mesure de l'aire du psoas au niveau des crêtes iliaques puis une mesure de 3 mesures en 3 dimensions le long du psoas. Méthode plus longue mais plus précise.
- Skeletal Muscle Index (SMI) : Comme le TPA, il s'agit d'une mesure unique sur L3 mais qui comporte l'ensemble des muscles abdominaux. Il s'agit de la technique la plus précise mais elle nécessite un programme d'analyse des images pour l'autonomisation des mesures.

Les Tumeurs NeuroEndocrines (TNE) sont des tumeurs rares (incidence annuelle de 5 cas pour 100 000 aux USA), formant un groupe hétérogène de néoplasie épithéliale allant de tumeurs très différenciées indolentes à des tumeurs peu différenciées très agressives (les carcinomes neuroendocrines). Elles sont ubiquitaires mais présentent des différences immunophénotypiques et morphologiques selon leur localisation. Elles se développent au dépend de cellules neuroendocrines dont elles peuvent conserver la sécrétion de peptides hormonales, qui en excès seront responsables de syndrome sécrétoire. [22] Le plus fréquemment, elles se développent au dépend du système digestif ou pulmonaire. Elles sont classées selon un grade de 1 à 3 (basé sur l'index de prolifération mitotique : G1 + : Ki67 < 3 % ; G2 : Ki67 3-20 % ; G3 : Ki67 > 20 %) si elles sont bien différenciées ou en carcinome neuroendocrine en cas de faible différenciation. [23]

Pour les TNE digestives, on distingue par ordre de fréquence les tumeurs du grêle, du rectum, du pancréas, de l'estomac et de l'appendice. L'incidence des TNE digestives est en constante augmentation ces dernières années. Le pronostic et leur impact est variable selon : le stade de diagnostic, le grade de la tumeur, l'existence d'une prédisposition héréditaire, le statut fonctionnel, la présence de récepteurs de la somatostatine. On estime que 20% des TNE digestives sont sécrétoires [24], majoritairement de la sérotonine responsable du syndrome carcinoïde associant flush, diarrhées, tachycardie avec impact majeur sur la qualité de vie. [25] Il existe d'autres types de TNE sécrétantes, plus rares, nommées selon les peptides sécrétés tel que : l'insulinome, le gastrinome, le glucagonome ou le VIPome.

Les TNE se démarquent des autres tumeurs malignes par une survie moyenne des patients importante (>5-20 ans), mais elles présentent une hétérogénéité majeure selon les différents paramètres présentés ci-dessus.

Le choix de la stratégie thérapeutique repose principalement sur le stade la tumeur. [26] [27] Pour les tumeurs localisées, la chirurgie restera la thérapeutique optimale, bien qu'elle puisse aussi concerner le retrait de métastases. Les autres traitements localisés sont la thermo-ablation et la radio-embolisation.

Pour les TNE grade 1 ou 2 non opérables, le traitement de référence sont les analogues de la somatostatine, qui présentent la particularité d'avoir un effet anti tumoral mais également anti sécrétoire.

Pour les tumeurs de grade 3 et les CNE non opérables, le traitement repose sur des traitements systémiques tels que la chimiothérapie, les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase anti angiogéniques ou les Inhibiteurs de mTOR.

Du fait des organes atteints, de la présence d'un syndrome sécrétoire ou d'une expansion métastatique de la maladie, les patients atteints d'une TNE sont exposés à un risque de dénutrition. Selon les études, on retrouve 5 à 38 % des patients présentant une dénutrition au début de leur prise en charge oncologique. [28] Cette dénutrition est un facteur pronostic indépendant défavorable [29]. Mais est également vecteur d'une moindre tolérance et adhérence aux traitements. [30]

La plupart des études concernant les TNE et la dénutrition comportent comme critère la perte de poids ou la baisse d'IMC. [29] [31] [32]

Peu de données ont été rapportées sur l'étude de la sarcopénie dans les TNE et l'évolution de la sarcopénie selon la présence d'un syndrome sécrétoire reste peu étudiée.

Cependant, la sarcopénie est associée à un mauvais pronostic chirurgical avec un surrisque de morbi-mortalité pour les TNE gastriques. [33]. Elle est associée à une surmortalité dans les localisations gastriques, entérales et pancréatiques. [34] Ce surisque est observé chez les patients métastatiques traités par Everolimus avec une survie sans progression diminuée. [35] La diminution de la densité musculaire (apparition de graisse intra-musculaire) est un facteur pronostic associé à une moindre survie globale. [36]

La prise en charge des tumeurs neuroendocrines a été révolutionnée par les analogues de la somatostatine. En venant se lier aux récepteurs de la somatostatine (SSTR 1 à 5), présents à la surface des cellules neuroendocrines, les analogues de la somatostatine vont entraîner l'internalisation du complexe ligand-récepteur. Cette internalisation va s'accompagner d'une modification des voies d'activation intracellulaire avec un effet anti prolifératif direct (activation de l'apoptose , effet cytostatique) et un effet anti prolifératif indirect (activité anti sécrétoire avec inhibition de la GH et anti angiogénique avec l'inhibition du VEGF). [37] [38] [39]

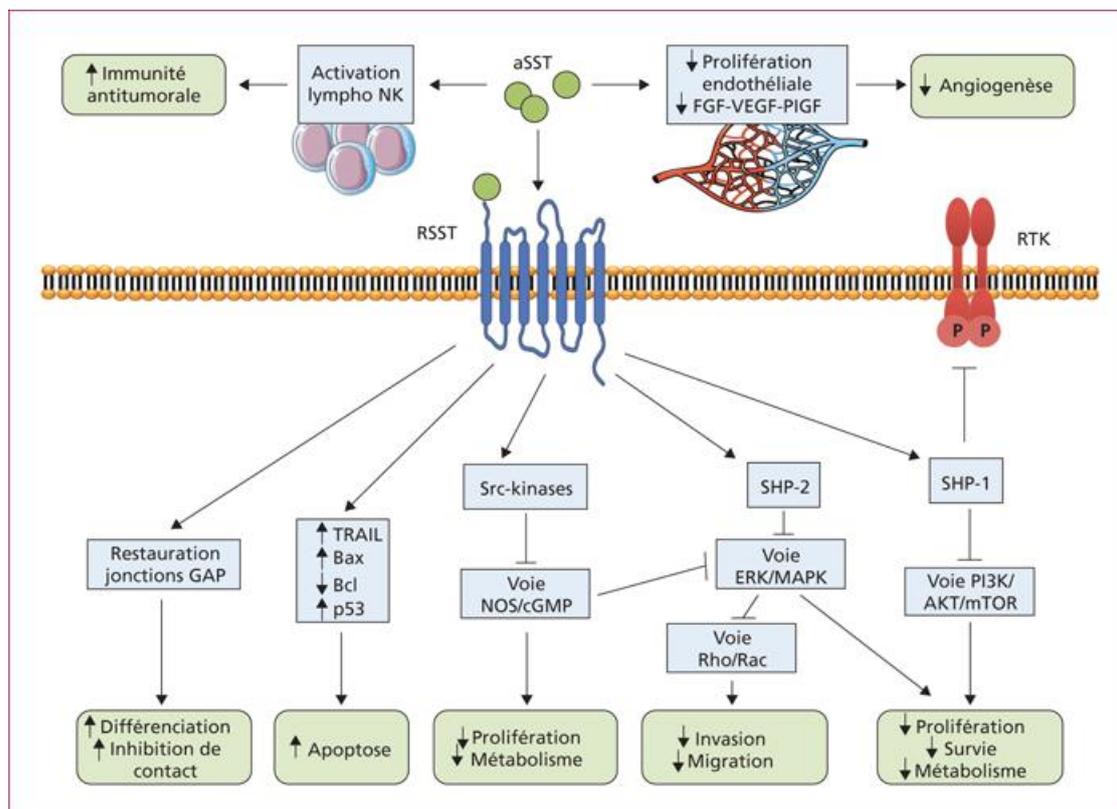


Figure 1 : Mécanismes directs et indirects de l'activité antitumorale des analogues de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines digestives (aSST : analogues de la somatostatine, RSST : récepteur de la somatostatine, RTK : récepteurs à tyrosine kinase). [40]

Ces modifications induisent l'inhibition de la sécrétion de peptides hormonaux responsable du syndrome sécrétoire en particulier du syndrome carcinoïde pour les TNE jéjuno iléales. [41] Les analogues de la somatostatine sont associés à une réduction des symptômes chez 60 % des patients à 6 mois de traitement. [42]

L'un effet anti tumoral est médié par l'activation des voies de signalisation pro apoptotiques mais aussi d'un effet cytostatique direct. Le bénéfice clinique pour les patients atteints d'une TNE a été confirmé par l'étude PROMID en 2009 [42] puis renforcé par l'étude CLARINET en 2014 [43] , avec une amélioration de la survie sans progression.

Du fait de leur effet anti-sécrétoire et anti-tumoral avec un profil de tolérance excellent, les analogues de la somatostatine sont le traitement de référence en 1ère ligne dans la stratégie thérapeutique des TNE métastatiques de bas grade. [26] [27]

L'objectif de l'étude ANASOSARCTINE est d'évaluer l'évolution de la sarcopénie chez les patients atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique de bas grade après un an de traitement par analogue de la somatostatine en fonction notamment de la présence ou non d'un syndrome sécrétoire.

II. Matériels et Méthodes

1. Design de l'étude

ANASOSARCTINE est une étude de cohorte observationnelle rétrospective et bi centrique (CHU de Tours et CHU de Beaujon APHP).

C'est une étude exploratoire quant à l'évolution de la sarcopénie chez les patients atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique, traités par une forme retard d'un analogue de la somatostatine durant leur première année de traitement reposant sur l'analyse de l'évolution de leur index de masse musculaire (ou Skeletal Muscle Index : SMI) entre le T0 et T1, soit après 1 an de traitement consécutif par une forme retard d'un analogue de la somatostatine.

L'étude a été menée de janvier 2022 à juin 2023. Elle est promue par le CHU de Tours et bénéficie d'un soutien financier du GTE (Groupe d'étude des Tumeurs Neuroendocrines) avec la bourse GTE-ESTEVE-APTED. Le protocole de l'étude a été validé par le Groupe Ethique d'Aide à la Recherche Clinique. L'étude a été déclarée auprès de la CNIL (n° 2022_117).

Le protocole est en conformité avec les principes d'éthique établis par la 18ème Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964).

2. Patients

Les 2 centres participant à l'étude sont membres du réseau RENATEN (Réseau National de référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires). Dans ce cadre-là, ils réalisent une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) hebdomadaire dédiée, dite RCP RENATEN. L'ensemble des patients présentaient à ces RCP durant la période janvier 2021 à décembre 2022 a été analysé.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants : âgé de plus de 18 ans ; TNE digestive de grade 1 ou 2 selon la classification de l'OMS ; maladie métastatique ou localement avancée ; traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine débuté entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2021 ; traitement reçu pendant au moins 1 an.

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : présenter des critères classant TNE de grade 3 ou Carcinome Neuroendocrine (ayant donc une indication à un traitement par chimiothérapie) ; n'avoir pas eu de suivi scanographique compatible ; s'opposer au traitement de leurs données.

3. Collection et traitement des données

Après l'inclusion d'un patient, étaient collectées de façon rétrospective, à l'aide du dossier patient, les données cliniques, biologiques et scanographiques, d'abord à l'introduction du traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine (période dite T0) et après 1 an de traitement (période dite T1). La collecte était réalisée par l'investigateur.

Le scanner T0 correspond au scanner réalisé avant début du traitement ; et le scanner T1 correspond à celui réalisé à 1 an de traitement par un analogue de la somatostatine afin d'évaluer

la réponse thérapeutique du patient au traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine.

Les données cliniques collectées comportaient : l'âge ; le sexe ; la taille ; le Performance Statut OMS à T0 et T1 ; la date du diagnostic ; la présence d'un syndrome héréditaire prédisposant aux TNE ; la localisation du primitif ; le grade tumoral selon la classification OMS ; le Ki67 ; l'extension tumorale (localement avancé ou métastatique) ; la date de diagnostic de la première métastase ; le nombre et la localisation des métastases ; la présence ou non d'un syndrome carcinoïde (avec le nombre de selles et de flush quotidien) ; la présence ou non d'une cardiopathie carcinoïde ; la fixation de la tumeur au TEP 18 FDG et TEP DOTADOC ; la présence d'un traitement antérieur : loco régional (résection primitif/métastases, thermo-ablation, embolisation, radio embolisation) ou systémique (analogue somatostatine, chimiothérapie, inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'angiogenèse, radiothérapie interne vectorisée) ; les comorbidités (cardiaque, rénale, hépatique, pulmonaire, cancérologique) ; le type de forme retard d'un analogue de la somatostatine (molécule, posologie, fréquence, indication : anti-sécrétoire et/ou anti-tumorale, si présence d'un traitement associé anti-cancéreux) ; le poids et l'IMC à T0 et T1 ; la réponse thérapeutique scannographique à 1 an de traitement selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). [Eisenhauer]

Les données biologiques collectées comportaient : LDH, créatininémie, albuminémie, chromogranine A, 5HIA urinaires à T0 et T1.

Les données scanographiques comportaient : la date du scanner de référence (à T0) et à l'issue d'un an de traitement par analogue de la somatostatine (T1) ; le type d'imagerie (TDM ou PET TDM) ; l'injection ou non de produit de contraste ; l'épaisseur de la coupe ; l'intensité ; la différence de potentielle.

4. Composition corporelle

Une coupe scanographique axiale centrée sur la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3) était sélectionnée puis extraite par l'investigateur sur le scanner de suivi à T0 puis à T1 afin de déterminer la composition corporelle du patient. [1] [Mourtzakis] Il s'agit d'une méthode standard validé pour l'évaluation de la composition corporelle des patients.

Les coupes étaient anonymisées puis transmises à un évaluateur expert unique en aveugle du dossier du patient ainsi que de la réponse thérapeutique. Une analyse était réalisée à l'aide du logiciel Slice-O-Matic software (v.5.0; Tomovision, Magog, Canada). Les tissus ont une densité différente selon leur nature (os, graisse, muscle, organe). Ils étaient identifiés leur densité mesurée en Unités Hounsfield (HU) : muscle (-29 à +150 HU), graisse viscérale (-150 à -50 HU), graisse sous cutané (-190 -30 HU), graisse inter musculaire (-150 à -50 HU). La densité musculaire était également relevée afin de déterminer le degré de graisse intra musculaire, marqueur qualitatif de la masse musculaire. [Mourtzakis]

A partir de la coupe scanographique et en appliquant ces échelles, ont été calculées les aires transversales musculaires et en graisse totale (somme de l'aire de graisse viscérale, de graisse sous cutanée et de graisse inter musculaire) exprimées en cm².

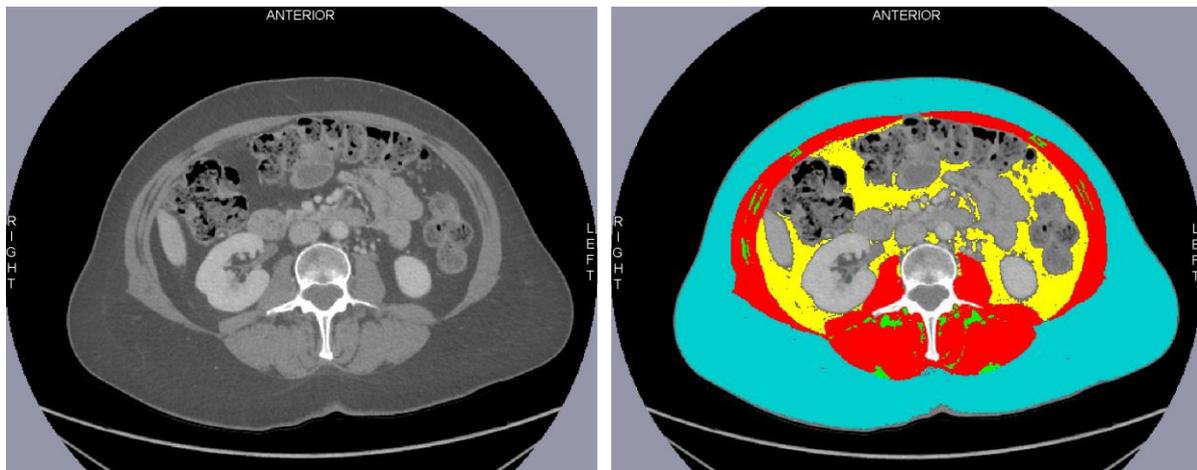


Figure II : Coupe scanographique axiale de L3 injecté en temps portale à droite ; La même coupe après analyse délimitant le muscle (rouge), la graisse sous cutanée (cyan), la graisse viscérale (jaune) et la graisse inter musculaire (vert).

L'aire musculaire était rapportée à la taille au carré du patient permettant de calculer l'Index de Masse Musculaire (SMI : Skeletal Muscle Index, en cm^2/m^2) :

$$SMI (\text{cm}^2/\text{m}^2) = \frac{\text{Aire Musculaire } (\text{cm}^2)}{\text{Taille}^2 (\text{m}^2)}$$

A l'aide de cette valeur, les patients étaient classés, selon des valeurs limites validées [Mourtzakis] :

Sarcopénie si $SMI < 38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les femmes

Sarcopénie si $SMI < 55,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les hommes

La Masse Musculaire Totale Estimée (MMTE) de l'individu était calculée selon la formule [Mourtzakis] :

$$MMTE (\text{kg}) = 0,3 \times (\text{Aire Musculaire}) + 6,06$$

La Masse Grasse Totale Estimée (MGTE) de l'individu était calculée selon la formule [Shen] :

$$MGTE (\text{kg}) = (\text{Aire transversale de graisse totale}) \times 0,068 + 4,142$$

Les variations de masse musculaire et de masse grasse étaient exprimées en valeurs relatives selon la formule :

$$\Delta = \frac{T0 - T1}{T0}$$

5. Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal est la différence en variation relative de l'index de masse musculaire entre l'initiation du traitement (T0) et après un an de traitement (T1) par une forme retard d'analogie de la somatostatine. La quantification musculaire a été évaluée à partir d'une coupe de scanner au niveau de L3 selon une méthode d'analyse validée au moyen du logiciel Slice-O-Matic software (v.5.0; Tomovision, Magog, Canada) chez des patients suivis pour une tumeur neuroendocrine digestive métastatique compliqué ou non d'un syndrome sécrétoire.

Les critères secondaires de jugement sont :

- L'évolution sur le statut de la sarcopénie entre l'initiation du traitement (T0) et après un an de traitement (T1).
- La différence de la masse grasse avec distinction grasse viscérale/inter musculaire/sous cutanée entre l'initiation du traitement (T0) et après un an de traitement (T1)
- La différence de la Masse Musculaire Totale Estimée et la Densité Musculaire (= grasse intra musculaire) entre l'initiation du traitement (T0) et après un an de traitement (T1)
- Les évolutions de la masse musculaire, de la masse grasse et de la densité musculaire.
- L'évolution de l'index de masse musculaire en fonction de la présence d'un syndrome sécrétoire.
- L'évolution de l'index de masse musculaire en fonction de l'évolution de la maladie à T1.
- L'évolution de l'index de masse musculaire selon le sexe, l'âge, le Performance Statut, le grade tumoral, la fixation des récepteurs de la somatostatine, la présence d'un syndrome sécrétoire, le poids à 0, l'IMC à T0, la résection du cancer primitif, la densité musculaire, la présence d'une sarcopénie à T0, la présence d'une cardiopathie carcinoïde, la localisation de la tumeur primitive.

6. Analyses statistiques

En l'absence de données concordantes dans la littérature, il n'a pas été émis d'hypothèse chiffrée quant à notre objectif principal qui est essentiellement descriptif dans cette étude rétrospective. Le nombre de patients a reposé sur les capacités de recrutement des centres participants.

Concernant les données manquantes, aucune méthode d'imputation n'a été utilisée puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective exploratoire.

Le risque de première espèce α a été fixé à 0,05 avec la réalisation de tests bilatéraux.

Les caractéristiques des patients ont été décrites globalement au moyen de statistiques descriptives : moyenne, écart-type et/ou quartiles pour les variables quantitatives, effectif et pourcentage pour les variables qualitatives.

Les caractéristiques des patients ont été également décrites selon la présence d'un syndrome sécrétoire vs non sécrétoire. Les caractéristiques à l'inclusion entre ces deux groupes ont été comparées au moyen de tests du khi-deux (ou test exact de Fisher) pour les variables qualitatives et au moyen de tests de Student (ou test non paramétrique de Wilcoxon) pour les variables quantitatives.

L'index de masse musculaire totale a été estimé ponctuellement à T0 et T1 à l'aide de moyennes, écart-types et/ou quartiles. La variation relative entre T1 et T0 a été estimée ponctuellement et par intervalle de confiance à 95 %. Un test de Student sur la variation relative sera réalisé afin de statuer sur la significativité de l'évolution (évolution significativement différente de zéro).

Le statut vis-à-vis de la sarcopénie a été estimé à T0 et T1 puis comparé par un test de Mac Nemar, les données étant corrélées à l'index de masse musculaire.

L'étude de la masse grasse, musculaire et de la densité musculaire seront également des analyses essentiellement descriptives. Ces analyses seront réalisées selon la même méthode que l'analyse principale.

L'étude de la corrélation entre les différents critères de jugement sera analysée grâce à l'estimation ponctuelle de coefficient de corrélation de Pearson (ou Spearman) et par intervalles de confiance à 95 % en considérant chaque point de mesure (T0 et T1) puis le delta entre les deux points de mesure.

La variation relative de l'index de masse musculaire sera comparée entre le groupe syndrome sécrétoire et le groupe sans syndrome sécrétoire au moyen de tests de Student (ou non paramétrique de Wilcoxon). Une analyse multivariée a été réalisée au moyen d'une régression linéaire en considérant le delta en variation relative comme variable à expliquer et avec ajustement sur les caractéristiques à l'inclusion significativement associées à la présence d'un syndrome sécrétoire au seuil de 20 %.

La recherche d'autres facteurs prédictifs de l'évolution de l'index de masse musculaire a été analysée selon la même stratégie, à savoir, dans un premier temps, la réalisation d'analyses univariées puis, si significative, en multivariées à l'aide de régressions linéaires.

L'association entre la réponse thérapeutique et la variation relative de l'index de masse musculaire a été étudiée à l'aide de test de Student (ou non paramétrique de Wilcoxon).

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel SAS version 9.4, et du logiciel R version 3.3.1.

III. Résultats

1. Patients

a) *Flow Chart*

L'ensemble des RCP hebdomadaires du réseau RENATEN du CHU de Tours et du CHU de Beaujon APHP durant la période janvier 2021 à décembre 2022 a été analysé.

Au total, 799 dossiers patients uniques ont été identifiés.

Parmi ces dossiers, 637 ne présentaient pas au moins l'un des critères d'inclusion. Principalement des TNE non métastatiques ou non traitées par une forme retard d'un analogue de la somatostatine, mais aussi des Carcinomes NeuroEndocrines ou une durée de traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine < 1 an.

Sur les 162 patients incluables, 34 patients ont été exclus du fait d'absence de scanner de suivi : suivi IRM, absence de réévaluation sur > 1 an, scanners non disponibles, ...

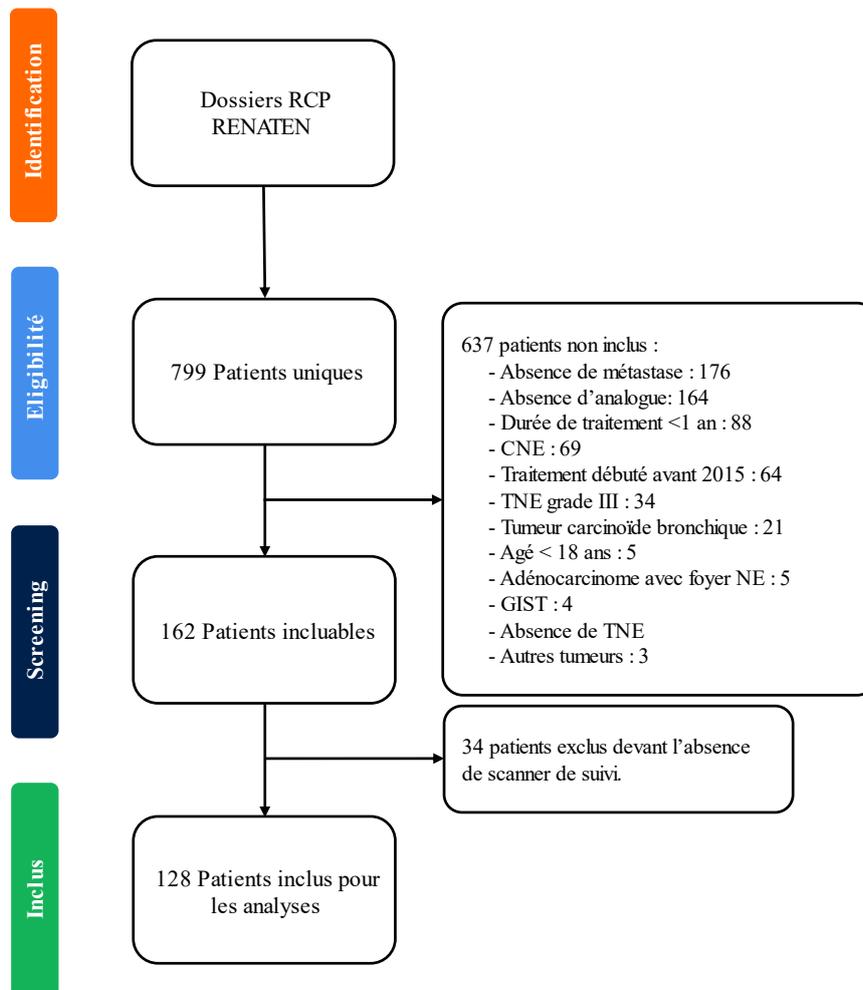


Figure III : Flow Chart de l'étude

b) Caractéristiques des patients à l'inclusion

De mars 2022 à juin 2023, 128 patients ont été inclus de manière rétrospective dans l'étude : 80 dans le centre de Beaujon et 48 dans le centre de Tours. Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le Tableau 1.

67 patients étaient des femmes (52 %). L'âge médian était de 69 ans [56,5-75,0]. L'IMC médian était de 23,6 kg/m² [21,1-26,6]. L'état général était conservé avec un PS OMS à 0 ou 1 pour l'ensemble des patients (OMS 0 : 86,7 % et OMS 1 : 13,3 %). Seulement 3 patients présentaient un syndrome héréditaire (2 atteints d'une NEM1).

La date de diagnostic du primitif des patients inclus s'échelonne de janvier 2000 à février 2022. La localisation de la tumeur primitive était duodéno pancréatique pour 43 patients (33,6 %), jéjuno iléale pour 66 patients (51,6 %), autres pour 15 patients (11,7 %) et inconnue pour 4 patients (3,1 %).

43,5 % était de Grade 1 et 56,5 % de Grade 2. Le Ki67 médian était de 4 %. 98,4 % des patients étaient métastatiques et seulement 2 patients localement avancés.

90 patients (71,4 %) avaient un à deux sites métastatiques et 36 patients (28,6 %) avaient plus de 2 sites métastatiques. Le délai médian entre le diagnostic du primitif et des métastases était de 2,9 mois (Q1 : 1,1 - Q3 : 11). Les principaux sites métastatiques étaient : hépatique (89,7 %), ganglionnaire (68,3 %), osseuses (20,6 %), péritonéales (19,8 %) et pulmonaires (8,7 %).

33 patients (25,8 %) présentaient un syndrome sécrétoire dont : Syndrome Carcinoïde (n=23), Glucagonome (n=1), Insulinome (n=2), Zollinger Ellison (n=6), VIPome (n=1).

Dix patients (7,8 %) présentaient une cardiopathie carcinoïde avec atteinte tricuspидienne.

Au cours du bilan d'extension, 50 patients (39,1 %) avaient eu un TEP TDM au 18 FDG dont 24 (46,2 %) présentant au moins une fixation ; 116 patients (90,6 %) avaient eu un TEP TDM DOTADOC dont 111 tumeurs (95,7 %) présentant au moins une fixation.

73 patients (57 %) avaient eu un traitement locorégional antérieur : 71 (55,5 %) une résection de la tumeur primitive, 30 (23,4 %) une résection de métastase, 6 (4,7 %) une thermo ablation, 3 (2,3 %) une radio-embolisation.

11 patients (8,6 %) avaient reçu une ou 2 lignes de traitement systémique antérieur : 6 une ligne chimiothérapie, 3 une radiothérapie interne vectorisée, 5 des analogues de la somatostatine en pré-chirurgical.

30 patients (23,4 %) présentaient au moins une comorbidité : oncologique (n=19), cardiaque(n=10), rénale (n=5), pulmonaire (n=4).

Le délai médian entre l'introduction du traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine et le diagnostic de tumeur neuroendocrine était de 3,9 mois (Q1 : 1,2 - Q3 : 21,6). Le délai médian entre l'introduction du traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine et le diagnostic de la première métastase était de 2,5 mois (Q1 : 0,9 - Q3 : 10,9).

Concernant le traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine : 80,5 % des patients étaient traités par LANREOTIDE LP et 19,5 % par OCTREOTIDE LP.

122 patients (95,3 %) recevaient une injection tous les 28 jours et 6 patients (4,7 %) recevaient une injection tous les 14 jours.

L'indication du traitement était anti tumorale pour 108 patients (84,4 %) et anti tumorale + anti sécrétoire pour 20 patients (15,6 %).

19 patients (14,8 %) avaient un autre traitement associé au traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine : autre traitement systémique (n=8) dont LVFU2 dacarbazine (n=3), capecitabine temozolomide (n=2), FOLFOX bevacizumab (n=1), everolimus (n=1), sunitinib (n=1), chimioembolisation artérielle intra hépatique (n=4), radiothérapie interne vectorisée (n=4), radiothérapie externe (n=1).

Concernant les données biologiques à T0, elles étaient disponibles chez 50,8 % des patients mais elles étaient le plus souvent partielles. Les données manquantes s'expliquent par des examens biologiques réalisés en ville et non rapportés dans les dossiers des patients. La valeur médiane de l'albuminémie était de 42 g/l [Q1 : 38,6 – Q3 : 44], celle de la créatininémie de 72,5 µmol/l [Q1 61 – Q3 : 80]. La valeur médiane de Chromogranine A était à 257 ng/ml [Q1 : 116,7 - Q3 : 982,5]. La concentration médiane des 5 HIAA urinaires était de 277,5 µmol/24h [Q1 : 116,9 - Q3 : 683,5].

Les patients étaient classés en 2 sous-groupes de population : ceux atteints d'un syndrome sécrétoire à T0 (n=30) versus ceux non sécrétoires (n=98). Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les 2 sous-groupes en dehors de la présence d'une cardiopathie carcinomateuse (21,2 % des patients sécrétoires vs 3,2 % des non sécrétoires, p 0,003) et sur l'indication du traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine anti sécrétoire et anti tumorale (60 % des patients sécrétoires vs 0 patient non sécrétoire , p< 0,0001).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques à l'inclusion (T0)

<i>n (%) pour les variables qualitatives n, moyenne ± écart-type, médiane [1er quartile ; 3ème quartile] pour les variables quantitatives</i>	Caractéristiques à l'inclusion n=128	Tumeur sécrétante (n1=33)	Tumeur non sécrétante (n2=95)	p
Age, années	65.3 ± 12.8 69.0 [56.5 ; 75.0]	66.7 ± 13.2 69.0 [58.0 ; 75.0]	64.9 ± 12.7 67.0 [55.0 ; 75.0]	
Poids à T0, kg, n=113	68.7 ± 13.5 69.0 [57.0 ; 77.0]	68.6 ± 11.7 68.0 [59.5 ; 77.0]	68.7 ± 14.1 70.0 [57.0 ; 77.0]	0.97
Taille, m	1.7 ± 0.1 1.7 [1.6 ; 1.8]	1.7 ± 0.1 1.7 [1.6 ; 1.7]	1.7 ± 0.1 1.7 [1.6 ; 1.8]	
IMC à T0, kg.m2, n=114	23.9 ± 4.7 23.6 [21.1 ; 26.6]	24.3 ± 4.0 23.5 [21.3 ; 27.4]	23.8 ± 4.9 23.6 [21.0 ; 26.1]	0.59
Sexe féminin	67 (52.3)	16 (48.5)	51 (53.7)	0.61
Performance statut				
PS0	111 (86.7)	28 (84.8)	83 (87.4)	0.77
PS1	17 (13.3)	5 (15.2)	12 (12.6)	

Syndrome héréditaire	3 (2.3)	1 (3.0)	2 (2.1)	
Type de syndrome héréditaire				
<i>NEM1</i>	2 (66.7)	1 (100.0)	1 (50.0)	
<i>Autre</i>	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (50.0)	
Localisation de la tumeur primitive				0.35
<i>Duodéno pancréatique</i>	43 (33.6)	9 (27.3)	34 (35.8)	
<i>Inconnu</i>	4 (3.1)	0 (0.0)	4 (4.2)	
<i>Jejunum-Ileon</i>	66 (51.6)	22 (66.7)	44 (46.3)	
<i>Autre</i>	15 (11.7)	2 (6.1)	13 (13.7)	
Délai date de diagnostic et début du traitement par analogue, mois	24.4 ± 44.9 3.9 [1.2 ; 21.6]	8.0 ± 20.7 1.2 [0.5 ; 4.1]	30.1 ± 49.5 7.0 [1.9 ; 34.0]	
Délai date de la première métastase et début du traitement par analogue en excluant les zéros, mois	10.8 ± 19.4 2.9 [1.1 ; 11.0]	6.5 ± 15.0 1.5 [0.9 ; 6.1]	12.2 ± 20.5 3.4 [1.4 ; 11.0]	
Type de tumeur				
<i>Glucagonome</i>	1 (0.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	
<i>Insulinome</i>	2 (1.6)	2 (6.7)	0 (0.0)	
<i>Non fonctionnelle</i>	95 (74.2)	0 (0.0)	95 (100.0)	
<i>Sd Zollinger Elli</i>	6 (4.7)	6 (18.2)	0 (0.0)	
<i>Sd carcinoïde</i>	23 (18.0)	23 (69.7)	0 (0.0)	
<i>VIPome</i>	1 (0.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	
Pour les Syndrome carcinoïdes, nombre de selles par jour				
<i>0</i>	2 (8.7)	2 (8.7)	0 (0.0)	
<i>1 à 3</i>	7 (30.4)	7 (30.4)	0 (0.0)	
<i>3 à 5</i>	8 (34.8)	8 (34.8)	0 (0.0)	
<i>5 à 10</i>	5 (21.7)	5 (21.7)	0 (0.0)	
<i>> 10</i>	1 (4.3)	1 (4.4)	0 (0.0)	
Pour les Syndrome carcinoïdes, nombre de flushs par jour				
<i>0</i>	3 (13.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	
<i>1 à 3</i>	12 (52.2)	12 (52.2)	0 (0.0)	
<i>3 à 5</i>	7 (30.4)	7 (30.4)	0 (0.0)	
<i>5 à 10</i>	1 (4.3)	1 (4.4)	0 (0.0)	
Grade				0.04
<i>Grade 1</i>	54 (43.5)	18 (60.0)	36 (38.3)	
<i>Grade 2</i>	70 (56.5)	12 (40.0)	58 (61.7)	
Ki 67, n=117	5.4 ± 4.4 4.0 [2.0 ; 8.0]	4.1 ± 3.8 2.6 [1.7 ; 5.0]	5.8 ± 4.5 5.0 [2.0 ; 8.0]	
Extension				
<i>Localement avancé</i>	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.1)	
<i>Métastatique</i>	126 (98.4)	33 (100.0)	93 (97.9)	
Nombre de sites métastatiques				
<i>1 ou 2</i>	90 (71.4)	24 (72.7)	66 (70.9)	
<i>> 2</i>	36 (28.6)	9 (27.3)	27 (28.9)	
Métastases ganglionnaires	86 (68.3)	26 (78.8)	60 (64.5)	
Métastases pulmonaires	11 (8.7)	2 (6.1)	9 (9.7)	
Métastases péritonéales	25 (19.8)	5 (15.2)	20 (21.5)	
Métastases osseuses	26 (20.6)	8 (24.2)	18 (19.4)	
Métastases hépatiques	113 (89.7)	32 (97.0)	81 (87.1)	
Autres métastases	15 (11.9)	2 (6.1)	13 (14.0)	
TEP FDG	50 (39.1)	14 (42.4)	36 (37.9)	

Fixation TEP FDG	24 (46.2)	7 (50.0)	17 (44.7)	
TEP DOTADOC	116 (90.6)	31 (93.9)	85 (89.5)	
Fixation récepteurs somatostatine	111 (95.7)	29 (93.5)	82 (96.5)	0.61
Cardiopathie carcinoïde	10 (7.8)	7 (21.2)	3 (3.2)	0.003
Traitements loco- régionaux antérieurs	73 (57.0)	11 (33.3)	62 (65.3)	
Réséction de la tumeur primitive	71 (55.5)	12 (36.4)	59 (62.1)	
Réséction des métastases	30 (23.4)	3 (9.1)	27 (28.4)	
Thermoablation	6 (4.7)	1 (3.0)	5 (5.3)	
Embolisation/radio embolisation	3 (2.3)	1 (3.0)	2 (2.1)	
Traitements systémiques antérieurs	11 (8.6)	4 (12.1)	7 (7.4)	
Nombre de lignes de traitements systémiques antérieurs				
1	7 (63.6)	3 (75.0)	4 (57.1)	
2	4 (36.4)	1 (25.0)	3 (42.9)	
Analogues somatostatine	5 (3.9)	3 (9.1)	2 (2.1)	
Chimiothérapie	6 (4.7)	1 (3.0)	5 (5.3)	
ITK antigéogénique	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Radiothérapie interne vectorisée	3 (2.3)	1 (3.0)	2 (2.1)	
Autres	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	
Au moins une comorbidité	30 (23.4)	8 (24.2)	22 (23.2)	
Comorbidité cardiaque	10 (7.8)	5 (15.2)	5 (5.3)	
Comorbidité rénale	5 (3.9)	0 (0.0)	5 (5.3)	
Comorbidité hépatique	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Comorbidité pulmonaire	4 (3.1)	3 (9.1)	1 (1.1)	
Comorbidité oncologique	19 (14.8)	2 (6.1)	17 (17.9)	
Nom analogue somatostatine				
LANREOTIDE LP	103 (80.5)	24 (72.7)	79 (83.2)	
OCTREOTIDE LP	25 (19.5)	9 (27.3)	16 (16.8)	
Dosage, mg	102.7 ± 35.4 120.0 [120.0 ; 120.0]	95.5 ± 40.7 120.0 [30.0 ; 120.0]	105.2 ± 33.3 120.0 [120.0 ; 120.0]	
Fréquence				
Tous les 14 jours	4 (3.1)	2 (6.1)	2 (2.1)	
Tous les 15 jours	2 (1.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	
Tous les 28 jours	122 (95.3)	29 (87.9)	93 (97.9)	
Indication				<.0001
Anti tumorale	108 (84.4)	13 (39.4)	95 (100.0)	
Anti tumorale et anti sécrétoire	20 (15.6)	20 (60.6)	0 (0.0)	
Association traitement anti tumorale	19 (14.8)	5 (15.2)	14 (14.7)	
Type de traitement anti tumorale				
CEAIH	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (28.6)	
EVEROLIMUS	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	
Embolisation	2 (10.5)	1 (20.0)	1 (7.1)	
FOLFOX AVASTIN	1 (5.3)	1 (20.0)	0 (0.0)	
LV5FU2 Dacarbazine	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (21.4)	
RIV	4 (21.1)	1 (20.0)	3 (21.4)	
Radiothérapie externe	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	
SUNITINIB	1 (5.3)	1 (20.0)	0 (0.0)	
XELODA TEMODAL	2 (10.5)	1 (20.0)	1 (7.1)	

Type d'imagerie			
PET TDM	8 (6.3)	2 (6.7)	6 (6.3)
TDM	120 (93.8)	31 (93.9)	89 (93.7)
Injection de contraste	118 (92.2)	31 (93.9)	87 (91.6)
Epaisseur de la coupe, mm	1.6 ± 0.5 1.3 [1.3 ; 2.0]	1.5 ± 0.4 1.3 [1.3 ; 2.0]	1.6 ± 0.5 1.3 [1.3 ; 2.0]
Ampérage, mA	243.1 ± 111.7 213.0 [152.0 ; 330.0]	246.2 ± 98.9 225.0 [174.0 ; 339.0]	242.0 ± 116.3 204.0 [151.0 ; 326.0]
Voltage, KVp	116.0 ± 9.0 120.0 [120.0 ; 120.0]	117.3 ± 7.2 120.0 [120.0 ; 120.0]	115.6 ± 9.5 120.0 [120.0 ; 120.0]
Biologie réalisée à T0	65 (50.8)	22 (66.7)	43 (45.3)
LDH, UI/l, n=5	180.6 ± 23.7 176.0 [166.0 ; 192.0]		180.6 ± 23.7 176.0 [166.0 ; 192.0]
Albumines, g/L, n=41	41.6 ± 6.7 42.0 [38.6 ; 44.0]	43.5 ± 9.8 42.5 [41.0 ; 44.0]	40.6 ± 4.3 42.0 [38.0 ; 43.0]
Créatinine, µmol/L, n=49	72.5 ± 17.6 71.0 [61.0 ; 80.0]	69.1 ± 16.3 70.5 [58.5 ; 78.0]	74.1 ± 18.2 73.0 [61.0 ; 83.0]
Chromogranine, ng/mL, n=48	3738.4 ± 13330.8 257.0 [116.7 ; 982.5]	9492.9 ± 21556.1 976.0 [477.0 ; 4207.0]	582.7 ± 1239.6 157.0 [88.0 ; 456.0]
5HIAA_urinaire, µmol/24h, n=24	460.4 ± 465.8 277.5 [116.9 ; 683.5]	740.8 ± 472.3 649.0 [393.0 ; 916.0]	128.9 ± 90.9 95.0 [48.0 ; 241.6]

c) Caractéristiques des patients à 1 an

L'ensemble des caractéristiques des patients à 1 an de suivi sont rapportées dans le Tableau 2.

Concernant la réponse thérapeutique au traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine : 78 patients (61,4 %) présentent une stabilité de leur maladie, 41 patients (32,3 %) présentent une progression de leur maladie, 5 patients (3,9 %) présentent une réponse thérapeutique et 3 patients (2,4 %) présentent une réponse dissociée.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques après un an de traitement par analogue de la somatostatine (T1)

	Caractéristiques à T1 n=128
Type d'imagerie	
<i>PET TDM</i>	10 (7.8)
<i>TDM</i>	118 (92.2)
Injection de contraste	116 (90.6)
Epaisseur de la coupe, mm	1.5 ± 0.5 1.3 [1.3 ; 2.0]
Ampérage, mA	261.2 ± 118.8 229.5 [174.0 ; 321.0]
Voltage, KVp	117.4 ± 8.9 120.0 [120.0 ; 120.0]
Biologie réalisée à T1	77 (60.2)
LDH, UI/l, n=8	209.0 ± 38.7 195.5 [181.5 ; 233.0]
Albumines, g/L, n=49	40.2 ± 5.0 41.6 [38.0 ; 43.0]
Créatinine, µmol/L, n=66	81.7 ± 45.9 71.0 [63.0 ; 87.0]
Chromogranine, ng/mL, n=45	4962.6 ± 26858.6 195.0 [49.0 ; 446.0]
5HIAA_urinaire, µmol/24h, n=16	393.1 ± 527.3 143.0 [48.2 ; 411.0]
Réponse thérapeutique	
Dissociée	3 (2.4)
Progression	41 (32.3)
Réponse	5 (3.9)
Stable	78 (61.4)

n (%) pour les variables qualitatives ; n, moyenne ± écart-type, médiane [1er quartile ; 3ème quartile] pour les variables quantitatives

d) Évolution entre T0 et T1

L'évolution pondérale des patients entre T0 et T1 est marquée par une différence relative de poids et d'IMC de + 0,2 % soit une stabilité pondérale à un 1 an de traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine.

Tableau 3 : Evolution des données pondérales et de l'index de masse corporelle

	Evaluation à T0	Evaluation à T1	Delta relatif
Poids, kg, n=113	68.7 ± 13.5 69.0 [57.0 ; 77.0]	68.6 ± 13.9 69.0 [58.0 ; 77.0]	0.001 ± 0.077 0.002 [-0.042 ; 0.042]
IMC, kg.m², n=113	24.1 ± 4.2 23.6 [21.2 ; 26.6]	24.1 ± 4.4 23.4 [21.1 ; 26.9]	0.001 ± 0.077 0.002 [-0.042 ; 0.042]

Moyenne ± écart-type, médiane [1er quartile ; 3ème quartile]

2. Critère de jugement

a) Analyse Principale

Le délai médian entre l'examen scanographique à T0 et T1 était de 13 mois [Q1 :11,0 - Q3 : 14,0]. Parmi les 128 patients inclus, 126 ont une donnée pour l'index de masse musculaire aux deux temps de mesure. Les analyses suivantes portent sur ces 126 patients.

Tableau 4 : Evolution de l'index de masse musculaire entre T0 et T1

Index de la masse musculaire à T0, cm^2/m^2	Index de la masse musculaire à T1, cm^2/m^2	Delta relatif T0 et T1	IC à 95% du delta moyen	p
46.2 ± 8.4	45.8 ± 8.4	-0.008 ± 0.065	[-0.020 ; 0.003]	0.15
45.7 [39.1 ; 52.5]	45.9 [38.7 ; 52.3]	-0.013 [-0.045 ; 0.027]		

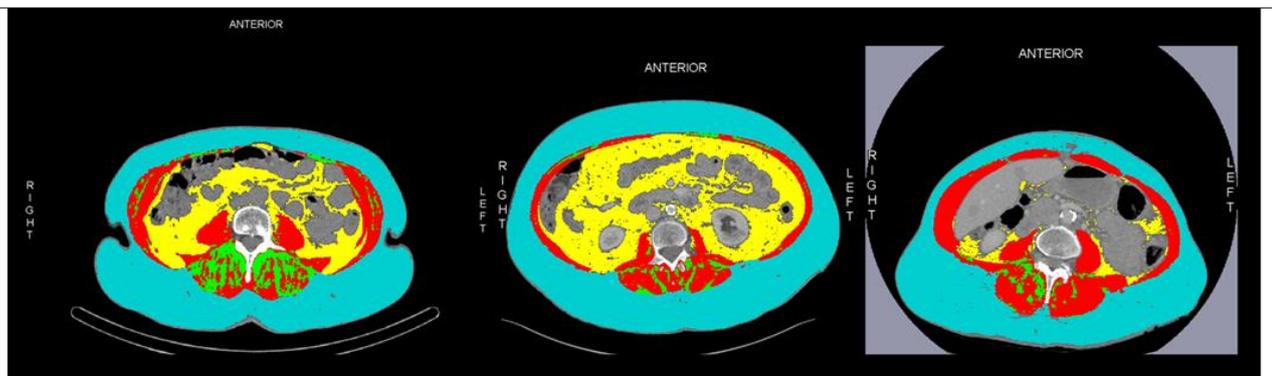
Moyenne ± écart-type, médiane [1er quartile ; 3ème quartile]

La différence relative d'index de masse musculaire entre T0 et T1 est de - 0,8 % avec un écart-type de 0,065, et n'est pas statistiquement significative (IC 95 % : -0,020 ; 0,003 ; p 0,15). Il n'est pas retrouvé de perte d'index de masse musculaire à 1 an de traitement par une forme retard d'un analogue de la somatostatine.

Tableau 5 : Coupes scanographiques de patients inclus dans l'étude

	Patiente sarcopénique	Patiente obèse sarcopénique	Patiente non sarcopénique
Numéro	110 à T0	34 à T0	22 à T0
Sexe	Femme	Femme	Femme
Taille, en m	1.60	1.51	1.65
Poids, en kg	62	78	65
IMC, $kg.m^2$	24.2	34.2	23.9
Masse totale Musculaire estimée, en kg	32.8	32.9	41.1
Index de Masse Musculaire, en cm^2/m^2	34.9	38.9	42.9

Coupe Scanographique



b) *Analyses secondaires*

- *Sarcopénie*

Parmi les 126 patients, 74 patients (58,7 %) présentaient une sarcopénie à T0 contre 71 patients (56,3 %) à T1. Ci-dessous la répartition des patients selon le statut observé à T0 et T1 :

Tableau 6 : Répartition de la sarcopénie à T0 et T1 dans la population

n		Sarcopénie à T1	
		Non	Oui
Sarcopénie à T0	Non	45	7
	Oui	10	64

On n'observe pas de différence significative du statut de sarcopénie entre T0 et T1 (p 0,47).

64 patients (50,7 %) présentaient une sarcopénie à T0 et également retrouvée à T1. A l'inverse, 10 patients (7,9 %) présentaient une sarcopénie à T0 mais ne l'étaient plus à T1.

45 patients (35,7 %) ne présentaient pas de sarcopénie à T0 et n'en avaient pas développé à T1. A l'inverse, 7 patients (5,5 %) ne présentaient pas de sarcopénie à T0 mais l'avaient développé à T1.

Par ailleurs, à T0, 22 patients (66,7 %) présentaient une sarcopénie dans le groupe syndrome sécrétoire, contre 54 patients (56,8 %) dans le groupe non sécrétoire. A T1, 16 patients (51,6%) présentaient une sarcopénie dans le groupe syndrome sécrétoire, contre 55 patients (57.9%) dans le groupe non sécrétoire. L'évaluation de la sarcopénie à T0 et à T1 ne met pas en évidence de différence significative entre les 2 sous-groupes. (p0,32 et p 0,54 respectivement)

Tableau 7 : Evaluation de la sarcopénie selon la présence du syndrome sécrétoire

	Tumeur sécrétante (n ₁ =33)	Tumeur non sécrétante (n ₂ =95)	p
Sarcopénie à T0	22 (66.7)	54 (56.8)	0.32
Sarcopénie à T1	16 (51.6)	55 (57.9)	0.54

- *Masse et densité musculaire*

Parmi les 126 patients analysables pour l'index musculaire à T0 et T1, l'aire musculaire moyenne des patients étaient de 133,4 cm² à T0 pour 132,1 cm² à T1 soit une différence non significative de -0,8 % (IC95 [-0,020 ; 0,003] ; p 0,15).

La masse musculaire totale estimée était de 46,1 kg à T0 versus 45,7 kg à T1 soit une différence non significative de -0,7 % (IC95 [-0,017 ; 0,002] ; p 0,14).

La densité musculaire moyenne, reflet de la graisse intra musculaire, était de 43,6 UH à T0 versus 43,1 UH à T1 soit une différence non significative de -0,6 % (IC95 [-0,032 ; 0,017] ; p 0,54).

Tableau 8 : Evolution de l'aire de masse musculaire, de la masse musculaire totale et de la densité musculaire entre T0 et T1

	Evaluation à T0	Evaluation à T1	Delta relatif T0 - T1	IC à 95% du delta moyen	p
Aire de la masse musculaire, cm², n=126	133.4 ± 31.5 128.1 [106.3 ; 159.9]	132.1 ± 31.7 130.1 [104.5 ; 159.2]	-0.008 ± 0.065 -0.013 [-0.045 ; 0.027]	[-0.020 ; 0.003]	0.15
Masse musculaire total, kg, n=126	46.1 ± 9.4 44.5 [37.9 ; 54.0]	45.7 ± 9.5 45.1 [37.4 ; 53.8]	-0.007 ± 0.056 -0.011 [-0.037 ; 0.023]	[-0.017 ; 0.002]	0.14
Densité musculaire, UH, n=127	43.6 ± 9.4 44.4 [38.6 ; 49.7]	43.1 ± 10.4 42.8 [37.0 ; 50.7]	-0.008 ± 0.142 -0.006 [-0.099 ; 0.081]	[-0.032 ; 0.017]	0.54

Moyenne ± écart-type, médiane [1er quartile ; 3ème quartile]

- *Masse Grasse*

Parmi les 127 patients analysables pour l'index musculaire à T0 et T1, l'aire de Masse Grasse Totale moyenne était de 281,1 cm² à T0 versus 291,4 cm² à T1 soit une différence significative de +12,5 % (IC95 [0,006 ; 0,245] ; p 0,04).

L'aire de Masse Grasse sous cutanée moyenne était de 178,3 cm² à T0 versus 179,1 cm² à T1 soit une différence non significative de +11 % (IC95 [-0,037 ; 0,257] et p 0,14).

L'aire de Masse Grasse viscérale moyenne était de 94,4 cm² à T0 versus 102,6 cm² à T1 soit une différence significative de +29,4 % (IC95 [0,075 ; 0,514] ; p 0,009).

L'aire de Masse Grasse intermusculaire moyenne était de 9,4 cm² à T0 versus 9,7 cm² à T1 soit une différence significative de +11,3 % (IC95 [0,039 ; 0,186] ; p 0,003).

La Masse Grasse Totale estimée était de 23,3 kg à T0 pour 24 kg à T1 soit une différence significative +5,5 % (Delta 0,055 avec IC95 [0,007 ; 0,103] ; p 0,02).

On observe donc une majoration significative de 12,5% de l'aire de graisse totale correspondant à une augmentation de 5,5% de la masse grasse totale.

Tableau 9 : Evaluation de l'aire de la masse grasse totale/sous-cutanée/viscérale/inter-musculaire et de la masse grasse totale estimée à T0 et T1

N=127	Evaluation à T0	Evaluation à T1	Delta relatif T0 - T1	IC à 95% du delta moyen	p
Aire MG totale, cm²	282.1 ± 165.8 261.5 [164.5 ; 393.1]	291.4 ± 171.5 263.1 [157.7 ; 395.0]	0.125 ± 0.689 0.011 [-0.125 ; 0.196]	[0.006 ; 0.245]	0.04
Aire MG sous-cutanée, cm²	178.3 ± 108.6 156.6 [100.9 ; 229.8]	179.1 ± 108.5 155.8 [100.0 ; 247.3]	0.110 ± 0.845 -0.025 [-0.134 ; 0.140]	[-0.037 ; 0.257]	0.14
Aire MG viscérale, cm²	94.4 ± 79.7 76.0 [32.6 ; 138.1]	102.6 ± 84.0 81.1 [34.4 ; 160.5]	0.294 ± 1.261 0.044 [-0.176 ; 0.374]	[0.075 ; 0.514]	0.009
Aire MG intermusculaire, cm²	9.4 ± 9.5 7.4 [4.4 ; 11.3]	9.7 ± 8.7 7.9 [4.8 ; 12.5]	0.113 ± 0.422 0.029 [-0.157 ; 0.259]	[0.039 ; 0.186]	0.003
MG Totale Estimée	23.3 ± 11.3 21.9 [15.3 ; 30.9]	24.0 ± 11.7 22.0 [14.9 ; 31.0]	0.055 ± 0.276 0.010 [-0.096 ; 0.159]	[0.007 ; 0.103]	0.02

Moyenne ± écart-type, médiane [1er quartile ; 3ème quartile]

- *Corrélations entre les différentes variables de composition corporelle*

Nous avons réalisé une table des corrélations entre les différents éléments de la composition corporelle à T0, à T1 et sur la variation entre T0 et T1.

Tableau 10 : Table de corrélation des paramètres de composition corporelle à T0

T0	Aire de la masse musculaire	Index de la masse musculaire	Masse musculaire total	Densité musculaire	Aire MG sous-cutanée	Aire MG viscérale	Aire MG intermusculaire	Aire MG totale	MG Totale Estimée
Aire de la masse musculaire	1								
Index de la masse musculaire	0,909	1							
Masse musculaire total	1,000	0,909	1						
Densité musculaire	0,196	0,177	0,196	1					
Aire MG sous-cutanée	-0,121	-0,021	-0,121	-0,360	1				
Aire MG viscérale	0,330	0,333	0,330	-0,377	0,470	1			
Aire MG intermusculaire	-0,122	-0,145	-0,122	-0,675	0,426	0,363	1		
Aire MG totale	0,072	0,137	0,072	-0,453	0,900	0,805	0,508	1	
MG Totale Estimée	0,072	0,137	0,072	-0,453	0,900	0,805	0,508	1,000	1

Tableau 11 : Table de corrélation des paramètres de composition corporelle à T1

T1	Aire de la masse musculaire	Index de la masse musculaire	Masse musculaire total	Densité musculaire	Aire MG sous-cutanée	Aire MG viscérale	Aire MG intermusculaire	Aire MG totale	MG Totale Estimée
Aire de la masse musculaire	1								
Index de la masse musculaire	0,910	1							
Masse musculaire total	1	0,910	1						
Densité musculaire	0,247	0,217	0,247	1					
Aire MG sous-cutanée	-0,066	0,043	-0,066	-0,308	1				
Aire MG viscérale	0,367	0,384	0,367	-0,350	0,508	1			
Aire MG intermusculaire	-0,154	-0,154	-0,154	-0,734	0,394	0,336	1		
Aire MG totale	0,130	0,207	0,130	-0,404	0,902	0,829	0,465	1	
MG Totale Estimée	0,130	0,207	0,130	-0,404	0,902	0,829	0,465	1	1

Tableau 12 : Table de corrélation de l'évolution des paramètres de composition corporelle entre T0 et T1

Delta relatif T0-T1	Aire masse musculaire	Index masse musculaire	Masse musculaire total	Densité musculaire	Aire MG sous-cutanée	Aire MG viscérale	Aire MG intermusculaire	Aire MG totale	MG Totale
Aire masse musculaire	1								
Index masse musculaire	1	1							
Masse musculaire total	1	1	1						
Densité musculaire	0,137	0,137	0,134	1					
Aire MG sous-cutanée	0,104	0,104	0,104	-0,218	1				
Aire MG viscérale	0,079	0,079	0,079	-0,235	0,955	1			
Aire MG intermusculaire	0,096	0,096	0,098	-0,345	0,295	0,340	1		
Aire MG totale	0,118	0,118	0,118	-0,258	0,976	0,972	0,391	1	
MG Totale Estimée	0,189	0,189	0,190	-0,290	0,738	0,769	0,432	0,844	1

Il n'est pas observé de corrélation statistiquement significative entre l'aire de masse musculaire et la densité musculaire (Coeff 0,137 ; p 0,127) ni entre l'aire de masse musculaire et l'aire de masse grasse totale (Coeff 0,118 ; p 0,190).

Il est observé des corrélations statistiquement significatives entre la masse musculaire totale et la masse grasse totale estimée (Coeff 0,190 ; p 0,033) et entre la densité musculaire et l'aire de masse grasse totale (Coeff -0,258 ; p 0,003), bien qu'elles soient faibles.

Tableau 13 : Table des coefficients de corrélation entre les paramètres de composition corporelle

Variable 1	Variable 2	Coefficient de corrélation	IC95%	p
Aire de la masse musculaire	Densité musculaire	0,137	[-0,040;0,304]	0,127
Aire de la masse musculaire	Aire MG totale	0,118	[-0,059;0,286]	0,190
Aire de la masse musculaire	MG Totale Estimée	0,189	[0,014;0,352]	0,034
Masse musculaire total	Densité musculaire	0,134	[-0,042;0,302]	0,134
Masse musculaire total	Aire MG totale	0,118	[-0,059;0,286]	0,189
Masse musculaire total	MG Totale Estimée	0,190	[0,015;0,352]	0,033
Densité musculaire	Aire MG totale	-0,258	[-0,413;-0,087]	0,003
Densité musculaire	MG Totale Estimée	-0,290	[-0,441;-0,121]	0,001

- *Évolution relative de l'index de masse musculaire en fonction du syndrome sécrétoire*

La variation de l'index de masse musculaire entre T0 et T1 présentait une différence moyenne non significative de +1 % (IC95 [-0,0110 ; 0,0311] ; p 0,35) entre le sous-groupe tumeur sécrétante et tumeur sécrétante.

Tableau 14 : Evolution de l'index de masse musculaire entre le-groupe tumeur sécrétante et tumeur non sécrétante

	Tumeur sécrétante (n=31)	Tumeur non sécrétante (n=95)	Différence de moyenne de delta et IC à 95%	p
Delta l'index de la masse musculaire	-0.0008 ± 0.043 0.010 [-0.038 ; 0.032]	-0.011 ± 0.070 -0.017 [-0.052 ; 0.027]	0.010 [-0.0110 ; 0.0311]	0.35

- *Évolution relative de l'index de masse musculaire en association avec la réponse thérapeutique*

La variation de l'index de masse musculaire selon la réponse thérapeutique est rapportée dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Evolution de l'index de masse musculaire selon la réponse thérapeutique

Dissociée (n=2)	Progression (n=41)	Réponse (n=5)	Stable (n=77)
-0.055 ± 0.020 -0.055 [-0.069 ; -0.041]	-0.004 ± 0.073 -0.009 [-0.039 ; 0.027]	-0.068 ± 0.020 -0.068 [-0.078 ; -0.059]	-0.006 ± 0.061 -0.007 [-0.041 ; 0.031]

Devant les faibles effectifs des groupes, les patients ont été répartis en 2 sous-groupes : les patients dits contrôlés rassemblant les réponses et les stables versus les patients dits non contrôlés rassemblant les réponses dissociées et les progressions. En effet, le groupe contrôlé se verra poursuivre son traitement par analogue de la somatostatine, versus le groupe non contrôlé qui sera intensifié soit par rapprochement des injections soit par ajout d'une thérapeutique soit par changement de thérapeutique.

La variation de l'index de masse musculaire entre T0 et T1 selon la réponse thérapeutique présentait une différence moyenne non significative de -0,3 % (IC95 [-0,029 ; 0,022] ; p 0,79) entre les patients contrôlés et non contrôlés.

Tableau 16 : Evolution de l'index de masse musculaire selon la réponse thérapeutique en 2 sous-groupes

	Contrôlés (n=82)	Non contrôlés (n=43)	Différence de moyenne de delta et IC à 95%	p
Delta l'index de la masse musculaire	-0.009 ± 0.061 -0.013 [-0.046 ; 0.024]	-0.007 ± 0.072 -0.014 [-0.041 ; 0.027]	- 0.003 [-0.029 ; 0.022]	0.79

- *Analyse de la variation de l'index de masse musculaire selon les caractéristiques à baseline*

La variation de l'index musculaire entre T0 et T1 a été analysée en univarié selon les caractéristiques d'intérêt à Baseline.

L'analyse ne met pas en évidence de différence significative selon le sexe (hommes vs femme), l'âge, le Performance Statut (PS1 vs 0), le grade (2 vs 1), la fixation des récepteurs à la somatostatine (oui vs non), la nature sécrétante de la tumeur (oui vs non), le poids à T0, l'IMC à T0, la réalisation de traitements locorégionaux antérieurs (oui vs non), la densité musculaire, la sarcopénie à T0 (oui vs non), ou la présence d'une cardiopathie carcinoïde (oui vs non).

Tableau 17 : Analyses en univarié de la variation de l'index de masse musculaire selon les caractéristiques d'inclusion		
	Paramètre & IC à 95%	p
Sexe, <i>Homme vs Femme</i>	0.0060 [-0.0167 ; 0.0286]	0.6070
Age, <i>années</i>	-0.0005 [-0.0014 ; 0.0004]	0.2930
Performance statut, <i>PS1 versus PS0</i>	0.0014 [-0.0326 ; 0.0354]	0.9374
Grade, <i>2 versus 1</i>	-0.0128 [-0.0358 ; 0.0101]	0.2755
Fixation récepteurs somatostatine, <i>oui versus non</i>	-0.0258 [-0.0821 ; 0.0306]	0.3717
Tumeur sécrétante, <i>oui versus non</i>	0.0100 [-0.0162 ; 0.0363]	0.4548
Poids à T0, <i>Kg</i>	-0.0005 [-0.0014 ; 0.0004]	0.2597
IMC à T0, <i>Kg.m²</i>	-0.0020 [-0.0044 ; 0.0004]	0.1122
Traitements loco-régionaux antérieurs, <i>oui versus non</i>	-0.0031 [-0.0260 ; 0.0197]	0.7880
Densité musculaire, <i>UH</i>	-0.0004 [-0.0016 ; 0.0008]	0.5132
Sarcopénie à T0, <i>oui versus non</i>	0.0138 [-0.0091 ; 0.0366]	0.2397
Cardiopathie carcinoïde, <i>oui versus non</i>	0.0339 [-0.0076 ; 0.0753]	0.1119
Localisation		
<i>Autre versus Jejunum-Ileon</i>	-0.0373 [-0.0759 ; 0.0013]	0.0604
<i>Duodéno pancréatique versus Jejunum-Ileon</i>	-0.0360 [-0.0603 ; -0.0117]	0.0044
<i>Inconnu versus Jejunum-Ileon</i>	0.0048 [-0.0079 ; 0.0174]	0.4630

Concernant la localisation de la tumeur primitive, il est observé une différence significative entre la localisation duodéno pancréatique et la localisation jéjuno iléale (-3,7 % ; IC95 [-0,0603 ; -0,0117] ; p 0,0044). La localisation duodéno pancréatique semble associée à une diminution plus importante de l'index de masse musculaire.

Devant l'absence de différence sur l'analyse principale, il n'a pas été réalisé d'analyse multivariée.

IV. Discussion

Dans l'étude ANASOSARCTINE, sur 128 patients, 58,7 % des patients présentaient une sarcopénie à l'inclusion malgré un état général conservé (OMS 0-1). Les données de la littérature sont rares sur le sujet et discordantes : 87,2 % de patients sarcopéniques dans l'étude de [34] Herrera-Martínez et al., 2021 [34] versus 42,8 % dans celle de Wang et al., 2020 [33].

Concernant le syndrome sécrétoire, il était observé chez 23,4 % des patients, en accord avec les données de la littérature : 20 % des patients présentaient un syndrome sécrétoire dans la cohorte américaine des tumeurs neuroendocrines Dasari et al., 2017 [24] ; et 27,4 % dans l'étude de Sebastian-Valles et al., 2022[36] .

Les données démographiques d'inclusion des patients à T0 ne présentaient pas de différence entre les TNE sécrétoires et non sécrétoires. Alors que le syndrome sécrétoire est un facteur de risque reconnu de dénutrition [28], dans notre population, il n'était pas observé de différence significative sur l'IMC (p 0,59) ou sur la sarcopénie (p 0,32) à l'inclusion entre les patients présentant un syndrome sécrétoire versus sans syndrome sécrétoire.

Tous les patients recevaient un traitement par analogue de la somatostatine avec un délai médian de 2,9 mois entre le diagnostic de la première métastase et la première injection du traitement. Donnée en accord avec la position de 1^{ère} ligne des analogues de la somatostatine dans la stratégie thérapeutique des TNE métastatiques [26] [27]. A noter, le délai médian entre le diagnostic de la tumeur neuroendocrine et l'introduction du traitement était à 3,9 mois.

Après un an de traitement, 65,6 % des patients de l'étude étaient considérés comme contrôlés selon les critères RECIST. Ce résultat est concordant avec les données des études validant le traitement des TNE par analogue de la somatostatine comme par exemple l'essai CLARINET où 66 % des patients étaient contrôlés à 1 an [43] ou 58 % dans l'essai PROMID [42].

Concernant l'évolution de la composition corporelle, 56 % des patients présentaient une sarcopénie à T1 sans différence significative par rapport à T0. Il n'était pas observé de différence significative sur l'index de masse musculaire (-0,8 % ; p 0,15) entre T0 et T1, avec une masse musculaire totale inchangée. Ce signal est en faveur d'un effet protecteur de somatostatine sur la sarcopénie.

Il n'était également pas observé de différence sur la densité musculaire moyenne entre T0 et T1 (-0,6 % ; p 0,54), traduisant l'absence de majoration de la graisse intra-musculaire et donc une préservation qualitative du muscle et non seulement quantitative. L'étude de Sebastian-Valles et al., 2022[36] observait qu'une diminution de la densité musculaire moyenne était associée à un surrisque de mortalité.

Il est intéressant de noter que cette stabilité de la masse musculaire était accompagnée d'une majoration statistiquement significative de la masse grasse totale (+5,5 % à 1 an, p 0,02). Cette augmentation étant liée à une augmentation significative de la graisse viscérale (+29,4 %, p 0,009) et de la graisse intermusculaire (+11,3 % ; p 0,003)

A l'inverse, dans l'étude de Ranallo et al., 2022 [35], où les patients atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique étaient traités par Everolimus, il était observé une diminution de la masse grasse et la masse musculaire au cours du suivi.

Alors que le syndrome sécrétoire est associé à un risque accru de dénutrition [28], il n'était pas observé de différence significative sur la variation de l'index de masse musculaire entre le sous-groupe sécrétant vs non sécrétant (+1 %, p 0,35) après 1 an de traitement. Ceci pourrait

s'expliquer par l'effet anti sécrétoire des analogues de la somatostatine. En effet, dans l'essai PROMID, à 6 mois de traitement par analogue de la somatostatine, 70 % des patients présentaient un contrôle de leur syndrome sécrétoire [42]. Les recommandations de l'ESMO retiennent un taux de contrôle du syndrome sécrétoire de 70-80% sous traitement par analogue de la somatostatine. [26]

Autre résultat intéressant de cette étude, la variation de l'index de masse musculaire entre T0 et T1 ne présentait pas de différence (-0,3 %, p 0,79) selon le statut de réponse scanographique au traitement (contrôlé vs non contrôlé).

Les analyses de sous-groupes ne rapportaient pas, en analyse univariée, de différence sur la variation de l'index de masse musculaire selon des variables telles que l'âge, le sexe, le PS, l'IMC à T0, la densité musculaire, la présence d'une sarcopénie à T0 ou la présence d'une cardiopathie carcinoïde. Il n'était également pas observé de différence selon la réalisation ou non de traitements loco régionaux antérieurs.

Contrairement à l'étude de Herrera-Martínez et al., 2021[22] [34] où la localisation de la tumeur primitive n'était pas associée à la perte de masse musculaire mais où les tumeurs de grade 2 étaient plus pourvoyeuses de sarcopénie, il n'était pas observé dans notre étude de différence significative sur la perte d'index de masse musculaire selon le grade de la tumeur (-1,2 % ; p 0,27), et la localisation dudodéno pancréatique était associée à une perte plus importante de l'index de masse musculaire par rapport à la localisation iléo jéjunale (-3,6 % ; p 0,0044). Ce dernier résultat est intéressant, en effet, les TNE duodéno pancréatiques sont associées à une surmortalité importante par rapport aux localisations iléojéjunales. [22]

L'étude ANASOSARCTINE présente plusieurs points forts.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude réalisée sur l'évolution de la sarcopénie sous traitement par analogue de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines de bas grade. Il s'agit donc d'une étude originale avec un nombre de patients pertinents pour une tumeur rare, tous issus de RCP de centres experts avec une collecte de données exhaustive sur les données cliniques. L'ensemble des dossiers présentés ayant été analysé, les patients inclus sont représentatifs de la population cible.

Également, la mesure de la composition corporelle et la détermination du statut de la sarcopénie étaient réalisées en aveugle des données du patient (localisation, statut métastatique, syndrome sécrétoire) mais aussi en aveugle de la réponse thérapeutique, par un unique évaluateur expert, excluant de fait la variabilité inter-opérateur.

Par ailleurs, l'analyse de la composition corporelle était approfondie avec les différents paramètres de la masse musculaire et de la masse grasse ainsi que la densité musculaire permettant une évaluation qualitative du muscle.

Avec un nombre important de patients sarcopéniques à l'inclusion, elle souligne le maintien de la masse musculaire quantitativement et qualitativement des patients sous analogue de la somatostatine, et ce indépendamment de la réponse thérapeutique au traitement ou du statut sécrétoire.

Mais elle présente aussi certains points faibles :

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective avec tous les biais que cela peut induire sur la perte de données (le taux de 5HIAA urinaires très faiblement renseigné par exemple) et l'exclusion des patients dont les scanners n'étaient pas disponibles. Les patients décédés durant la première année de traitement étaient de facto exclus, représentant un biais de sélection sur le critère de la réponse thérapeutique.

Ensuite, durant l'année de suivi, du fait d'une progression scanographique ou d'un contrôle insuffisant du syndrome sécrétoire, le schéma thérapeutique des patients pouvait être modifié. Dans notre étude, 14,8 % des patients recevaient au moins un autre traitement en plus des analogues de la somatostatine (chimiothérapie, chimioembolisation artérielle intra hépatique, radiothérapie interne vectorisée et radiothérapie externe). La fréquence d'administration des analogues de la somatostatine était doublée chez 8,5 % des patients. Ces modifications thérapeutiques sont des facteurs de confusion quant à l'interprétation de nos résultats.

Également, l'absence de différence sur l'IMC comme sur la sarcopénie entre les TNE sécrétantes vs non sécrétantes à l'inclusion semble aller à l'encontre des données de la littérature. Cependant, les améliorations diagnostiques radiologiques, biologiques et anatomopathologiques pourraient expliquer des prises en charge plus précoces chez les patients présentant un syndrome sécrétoire en raccourcissant le délai entre les premiers symptômes et le début du traitement anti sécrétoire.

Enfin, la prise en charge diététique ou l'activité physique n'était pas renseignée, pouvant représenter un facteur de confusion supplémentaire.

Ces résultats restent toutefois intéressants et ouvrent la porte pour des études complémentaires prospectives afin d'évaluer l'évolution de la sarcopénie chez les patients atteints d'une tumeur neuroendocrine de bas grade traités par analogue de la somatostatine.

Il serait également intéressant que le statut de la sarcopénie soit évalué de façon systématique avant l'introduction d'un traitement par des méthodes rapides comme la mesure de surface du psoas, afin de proposer à ces patients une prise en charge nutritionnelle et de renforcement physique dès la prise en charge initiale, et ainsi proposer une prise en charge adaptée à chaque patient.

Par ailleurs, l'étude va se poursuivre avec la participation de nouveaux centres d'inclusion afin d'augmenter le nombre de patients avec l'objectif d'atteindre 200 patients. Cela permettra de constituer une base de données sur la composition corporelle des patients atteints d'une TNE métastatique. Il serait intéressant d'étudier l'évolution de la composition après 3 et 5 ans de traitement.

V. Conclusion

En résumé, dans l'étude ANASOSARCTINE, chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique de bas grade, il n'est pas observé de différence d'index de masse musculaire après un an de traitement par analogue de la somatostatine, en faveur de la stabilité de la masse musculaire quantitative mais aussi qualitative. Les résultats ne diffèrent pas selon la présence d'un syndrome sécrétoire ni selon la réponse thérapeutique au traitement.

Bibliographie :

- [1] I. H. Rosenberg, « Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance¹ », *J. Nutr.*, vol. 127, n° 5, p. 990S-991S, mai 1997, doi: 10.1093/jn/127.5.990S.
- [2] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, « Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People », *Age Ageing*, vol. 39, n° 4, p. 412-423, juill. 2010, doi: 10.1093/ageing/afq034.
- [3] S. von Haehling, J. E. Morley, et S. D. Anker, « An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact », *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, vol. 1, n° 2, p. 129-133, 2010, doi: 10.1007/s13539-010-0014-2.
- [4] C. M. Prado *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.*, vol. 9, n° 7, p. 629-635, juill. 2008, doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0.
- [5] K. Fearon *et al.*, « Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus », *Lancet Oncol.*, vol. 12, n° 5, p. 489-495, mai 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- [6] I. Mintziras, M. Miligkos, S. Wächter, J. Manoharan, E. Maurer, et D. K. Bartsch, « Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis », *Int. J. Surg.*, vol. 59, p. 19-26, nov. 2018, doi: 10.1016/j.ijsu.2018.09.014.
- [7] V. E. Baracos, T. Reiman, M. Mourtzakis, I. Gioulbasanis, et S. Antoun, « Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 91, n° 4, p. 1133S-1137S, avr. 2010, doi: 10.3945/ajcn.2010.28608C.
- [8] S. S. Shachar, G. R. Williams, H. B. Muss, et T. F. Nishijima, « Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review », *Eur. J. Cancer*, vol. 57, p. 58-67, avr. 2016, doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030.
- [9] M. Pressoir *et al.*, « Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres », *Br. J. Cancer*, vol. 102, n° 6, Art. n° 6, mars 2010, doi: 10.1038/sj.bjc.6605578.
- [10] H. Hua, X. Xu, Y. Tang, Z. Ren, Q. Xu, et L. Chen, « Effect of sarcopenia on clinical outcomes following digestive carcinoma surgery: a meta-analysis », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 27, n° 7, p. 2385-2394, juill. 2019, doi: 10.1007/s00520-019-04767-4.
- [11] Y. Shen, Q. Hao, J. Zhou, et B. Dong, « The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: a systematic review and meta-analysis », *BMC Geriatr.*, vol. 17, n° 1, p. 188, août 2017, doi: 10.1186/s12877-017-0569-2.
- [12] C. Simonsen *et al.*, « Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-analysis », *Ann. Surg.*, vol. 268, n° 1, p. 58, juill. 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002679.
- [13] E. M. C. Feliciano *et al.*, « Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer: Results From the C SCANS Study », *JAMA Oncol.*, vol. 3, n° 12, p. e172319, déc. 2017, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2319.
- [14] J. A. Elliott *et al.*, « Sarcopenia: Prevalence, and Impact on Operative and Oncologic Outcomes in the Multimodal Management of Locally Advanced Esophageal Cancer », *Ann. Surg.*, vol. 266, n° 5, p. 822, nov. 2017, doi: 10.1097/SLA.0000000000002398.
- [15] L. E. Daly, É. B. Ní Bhuachalla, D. G. Power, S. J. Cushen, K. James, et A. M. Ryan, « Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer », *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*,

- vol. 9, n° 2, p. 315-325, avr. 2018, doi: 10.1002/jcsm.12267.
- [16] S. Sasaki *et al.*, « Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A) », *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 24, n° 10, p. 1204-1213, oct. 2019, doi: 10.1007/s10147-019-01460-8.
- [17] M. P. Chu *et al.*, « Body composition is prognostic and predictive of ipilimumab activity in metastatic melanoma », *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, vol. 11, n° 3, p. 748-755, juin 2020, doi: 10.1002/jcsm.12538.
- [18] A. Dolly *et al.*, « Concurrent losses of skeletal muscle mass, adipose tissue and bone mineral density during bevacizumab / cytotoxic chemotherapy treatment for metastatic colorectal cancer », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 39, n° 11, p. 3319-3330, nov. 2020, doi: 10.1016/j.clnu.2020.02.017.
- [19] S. A. Kurk *et al.*, « Impact of different palliative systemic treatments on skeletal muscle mass in metastatic colorectal cancer patients », *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, vol. 9, n° 5, p. 909-919, oct. 2018, doi: 10.1002/jcsm.12337.
- [20] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, « Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis », *Age Ageing*, vol. 48, n° 1, p. 16-31, janv. 2019, doi: 10.1093/ageing/afy169.
- [21] « A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care ». Consulté le: 20 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/H08-075>
- [22] J. C. Yao *et al.*, « One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 18, p. 3063-3072, juin 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [23] S. La Rosa et S. Uccella, « Classification of neuroendocrine neoplasms: lights and shadows », *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 22, n° 3, p. 527-538, sept. 2021, doi: 10.1007/s11154-020-09612-2.
- [24] A. Dasari *et al.*, « Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States », *JAMA Oncol.*, vol. 3, n° 10, p. 1335-1342, oct. 2017, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [25] C. Shen *et al.*, « Carcinoid Syndrome and Costs of Care During the First Year After Diagnosis of Neuroendocrine Tumors Among Elderly Patients », *The Oncologist*, vol. 22, n° 12, p. 1451-1462, déc. 2017, doi: 10.1634/theoncologist.2017-0149.
- [26] M. Pavel *et al.*, « Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† », *Ann. Oncol.*, vol. 31, n° 7, p. 844-860, juill. 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
- [27] L. de Mestier *et al.*, « Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR) », *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, vol. 52, n° 5, p. 473-492, mai 2020, doi: 10.1016/j.dld.2020.02.011.
- [28] S. Artale *et al.*, « Role of Diet in the Management of Carcinoid Syndrome: Clinical Recommendations for Nutrition in Patients with Neuroendocrine Tumors », *Nutr. Cancer*, vol. 74, n° 1, p. 2-11, 2022, doi: 10.1080/01635581.2020.1838572.
- [29] S. Ekeblad, B. Skogseid, K. Dunder, K. Oberg, et B. Eriksson, « Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 14, n° 23, p. 7798-7803, déc. 2008, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0734.
- [30] A. Dasari, V. N. Joish, R. Perez-Olle, S. Dharba, K. Balaji, et D. M. Halperin, « Work productivity burden and indirect costs associated with carcinoid syndrome diarrhea », *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, vol. 20, n° 5, p. 507-511,

- oct. 2020, doi:
10.1080/14737167.2019.1660646.
- [31] F. Marrache *et al.*, « Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours », *Br. J. Cancer*, vol. 96, n° 1, Art. n° 1, janv. 2007, doi: 10.1038/sj.bjc.6603526.
- [32] G. Yadegarfar *et al.*, « Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours », *Br. J. Cancer*, vol. 108, n° 2, Art. n° 2, févr. 2013, doi: 10.1038/bjc.2012.560.
- [33] J. Wang *et al.*, « Effect of sarcopenia on short- and long-term outcomes in patients with gastric neuroendocrine neoplasms after radical gastrectomy: results from a large, two-institution series », *BMC Cancer*, vol. 20, n° 1, p. 1002, oct. 2020, doi: 10.1186/s12885-020-07506-9.
- [34] Y. Herrera-Martínez *et al.*, « Sarcopenia and Ghrelin System in the Clinical Outcome and Prognosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms », *Cancers*, vol. 14, n° 1, p. 111, déc. 2021, doi: 10.3390/cancers14010111.
- [35] N. Ranallo *et al.*, « Prognostic and Predictive Role of Body Composition in Metastatic Neuroendocrine Tumor Patients Treated with Everolimus: A Real-World Data Analysis », *Cancers*, vol. 14, n° 13, Art. n° 13, janv. 2022, doi: 10.3390/cancers14133231.
- [36] F. Sebastian-Valles *et al.*, « Impact of Change in Body Composition during Follow-Up on the Survival of GEP-NET », *Cancers*, vol. 14, n° 21, Art. n° 21, janv. 2022, doi: 10.3390/cancers14215189.
- [37] K. Villaume, G. Gouysse, T. Walter, C. Lombard-Bohas, C. Roche, et J. Y. Scoazec, « P.237 Effets des analogues de la somatostatine et de la rapamycine sur la sécrétion du VEGF par les cellules endocrines tumorales digestives », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 33, n° 3, Supplement 1, p. A167, mars 2009, doi: 10.1016/S0399-8320(09)72928-8.
- [38] « Octreotide, a Somatostatin Analogue, Mediates Its Antiproliferative Action in Pituitary Tumor Cells by Altering Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling and Inducing Zac1 Expression | Cancer Research | American Association for Cancer Research ». Consulté le: 20 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/66/3/1576/527162/Octreotide-a-Somatostatin-Analogue-Mediates-Its>
- [39] T. Florio, « Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors », *Front. Biosci. J. Virtual Libr.*, vol. 13, p. 822-840, janv. 2008, doi: 10.2741/2722.
- [40] « John Libbey Eurotext - Hépatogastro & Oncologie Digestive - Effet antitumoral des analogues de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines digestives ». Consulté le: 20 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/effet_antitumoral_des_analogues_de_la_somatostatine_dans_les_tumeurs_neuroendocrines_digestives_303422/article.phtml
- [41] K. Öberg *et al.*, « Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system », *Ann. Oncol.*, vol. 15, n° 6, p. 966-973, juin 2004, doi: 10.1093/annonc/mdh216.
- [42] « Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 20 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.8510>
- [43] M. E. Caplin *et al.*, « Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 3, p. 224-233, juill. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

GAYAT Cyprien

51 pages – 17 tableaux – 3 figures

Résumé :

Le cancer est un facteur de risque majeur de sarcopénie. Le phénomène de sarcopénie est aggravé avec l'âge et ce processus s'accélère à partir de 50 ans. La sarcopénie est fréquente chez les patients pris en charge pour un cancer mais à une fréquence variable selon les types de cancers et selon les stades (10 à 75 %). Elle est associée à une augmentation du risque de complications, d'infections sévères, de mortalité à 30 jours en cas de chirurgie et de toxicité sévère de la chimiothérapie. Peu de données ont été rapportées sur l'étude de la sarcopénie dans les tumeurs neuroendocrines.

L'étude ANASOSARCTINE a pour objectif d'étudier l'impact du traitement par une forme retard d'analogue de la somatostatine sur l'évolution de la sarcopénie associée aux tumeurs neuroendocrines métastatiques. Il s'agit d'une cohorte observationnelle rétrospective et bi centrée (CHU de Tours et Hôpital Beaujon APHP).

L'objectif principal est d'évaluer l'évolution de l'index de masse musculaire entre l'initiation du traitement (T0) et après un an de traitement (T1) par une forme retard d'analogue de la somatostatine chez des patients suivis pour une tumeur neuroendocrine métastatique compliquée ou non d'un syndrome sécrétoire.

Les objectifs secondaires comportent l'évaluation de l'évolution de la masse grasse et de la densité musculaire durant cette période, mais également l'étude des relations entre l'évolution de la masse musculaire, celle de la masse grasse et celle de la densité musculaire. L'impact du syndrome sécrétoire, du grade de la tumeur, de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de la réponse thérapeutique de la maladie sur l'évolution de la sarcopénie sera aussi étudié.

L'analyse de la composition corporelle a été réalisée par l'analyse de coupes scanographiques au moyen du logiciel Slice-O-Matic software (v.5.0; Tomovision, Magog, Canada).

Concernant le critère principal, il n'est pas observé de différence statistiquement significative entre l'index de masse musculaire entre T0 et T1 (-0,8 % avec IC 95% [-0,020 ; 0,003] ; p 0,15). Ce résultat est en faveur de la stabilité de la masse musculaire après un an de traitement. Les résultats ne diffèrent pas selon la présence d'un syndrome sécrétoire ni selon la réponse thérapeutique. Il est observé une augmentation significative de la masse grasse totale, en particulier de la graisse viscérale. La localisation duodéno pancréatique apparaît plus pourvoyeuse de perte de masse musculaire que la localisation jéjuno iléale.

Mots clés :

Tumeurs neuroendocrines ; Analogues de la Somatostine ; Sarcopénie ;

Jury :

Président du Jury : Professeur Regis HANKARD

Directeur de thèse : Professeur Thierry LECOMTE

Membres du Jury : Professeur Laure ELKRIEF

Docteur Louis DE MESTIER

Docteur Romain CHAUTARD