

Année 2025/2026

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État par

Mathieu CRISTOFOLI

Né le 25 octobre 1996 à Paray-le-Monial (71)

**ETUDE DE LA COMPOSITION CORPORELLE CHEZ LES PATIENTS TRAITES
PAR (CHIMIO)EMBOISATION HEPATIQUE SUIVIE D'UN TRAITEMENT PAR
EVEROLIMUS POUR UNE TUMEUR NEUROENDOCRINE DIGESTIVE
METASTATIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2025 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Mehdi OUAISSI, Chirurgie Digestive, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry LECOMTE, Gastroentérologie et Hépatologie, Faculté de Médecine –
Tours

Docteure Anaïs JENVRIN, Gastroentérologie et Hépatologie, CCA, Faculté de Santé –
Université Paris Cité

Docteur Arnaud DOSDA, endocrinologie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Titre : Etude de la composition corporelle chez les patients traités par (chimio)embolisation hépatique suivie d'un traitement par évérolimus pour une tumeur neuroendocrine digestive métastatique.

Résumé :

Contexte : Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives constituent un groupe hétérogène dont le pronostic dépend essentiellement du grade tumoral. La sarcopénie évaluée notamment par la mesure de la masse musculaire est un facteur pronostique et prédictif des effets des traitements dans la plupart des cancers, mais cela a été peu étudié dans les TNE. L'objectif de ce travail est de décrire la composition corporelle et d'évaluer sa valeur pronostique et/ou prédictive des effets des traitements chez des patients traités par (chimio)embolisation hépatique puis évérolimus pour une TNE digestive métastatique.

Méthodes : Etude ancillaire d'un essai de phase II évaluant l'apport de l'évérolimus après (chimio)embolisation hépatique chez les patients atteints d'une TNE avec métastase hépatique. Les coupes L3 des scanners abdominaux ont permis de déterminer le statut sarcopénique initial et les paramètres corporels (SMI, VATI, SATI, LBM, WFM et SMD). Les données d'efficacité sont la SSPh, la SSP et la SG. La tolérance des traitements a été analysée par la survenue d'une toxicité de grade ≥ 3 . Les analyses uni/multivariées ont été réalisées par régression logistique pour la toxicité et par modèle de Cox pour les survies. Les paramètres corporels ont également été évalués au cours du suivi.

Résultats : 64 patients ont été inclus dans l'étude (âge médian 66 ans, 44 % de femmes, 50 % TNE G1 et 50 % G2). La prévalence de la sarcopénie à l'inclusion était de 40,6 %. Le statut sarcopénique initiale n'était pas associé à la survie. Un envahissement hépatique $>50\%$ était un facteur de mauvais pronostic pour la SG (HR : 2,54 ; $p=0,033$). Aucun paramètre corporel n'était significativement associé aux survies ou à la tolérance des traitements et ils n'ont pas montré d'évolution significative au cours du suivi.

Conclusion : Aucun paramètre corporel n'apparaît pronostic de survie ou de tolérance dans les TNE digestives avancées traitées par (chimio)-embolisation hépatique puis évérolimus.

Mots clés : TNE ; Sarcopénie, composants corporels ; SMI ; VATI ; SATI ; Evérolimus ; embolisation hépatique

Title: Body composition in patients treated with hepatic (chemo)embolization and everolimus for metastatic digestive neuroendocrine tumors

Abstract:

Background: Digestive neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of malignancies whose prognosis mainly depends on tumor grade. Sarcopenia, assessed by skeletal muscle mass measurement, is a prognostic and predictive factor for treatment outcomes in most cancers, but there are few data in NETs. This study aimed to characterize body composition and to assess its prognostic and/or predictive value in patients treated with hepatic (chemo)embolization followed by everolimus for metastatic digestive NETs.

Methods: This was an ancillary study of a phase II trial assessing the benefit of everolimus after hepatic (chemo)embolization in patients with NETs and liver metastases. CT scans at the L3 level were used to determine baseline sarcopenia status and body composition parameters (SMI, VATI, SATI, LBM, WFM, and SMD). Efficacy endpoints were hepatic progression-free survival (hPFS), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). Treatment tolerance was assessed by the occurrence of grade ≥ 3 toxicities. Uni- and multivariate analyses were performed using logistic regression for toxicity and Cox models for survival. Body composition parameters were evaluated during follow-up.

Results: Sixty-four patients were included (median age 66 years, 44% female, 50% G1 NETs and 50% G2). The prevalence of sarcopenia at baseline was 40.6%. Baseline sarcopenia status was not associated with survival. Liver involvement $>50\%$ was an adverse prognostic factor for OS (HR: 2.54; $p=0.033$). No body composition parameter was significantly associated with survival or treatment tolerance, and no significant changes were observed during follow-up.

Conclusion: No body composition parameter appeared to be prognostic for survival or treatment tolerance in patients with advanced digestive NETs treated with hepatic (chemo)embolization followed by everolimus.

Keywords: Neuroendocrine tumors (NETs); Sarcopenia; Body composition; Skeletal Muscle Index (SMI); Visceral Adipose Tissue Index (VATI); Subcutaneous Adipose Tissue Index (SATI); Everolimus; Hepatic embolization

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, Pédagogie

Pr Caroline DIGUISTO, Relations internationales

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, Formation Médicale Continue

Pr Hélène BLASCO, Recherche

Pr Pauline SAINT-MARTIN, Vie étudiante

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

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – 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 – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C.
MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – 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

AMELOT Aymeric Neurochirurgie
ANDRES Christian Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Cardiologie
APETOH Lionel Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne Cardiologie

BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
 BLASCO Hélène..... Biochimie et biologie moléculaire
 BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
 BOULOUIS Grégoire Radiologie et imagerie médicale
 BOURGUIGNON Thierry Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
 BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
 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
 DESOUBEUX Guillaume Parasitologie et mycologie
 DESTRIEUX Christophe Anatomie
 DI GUISTO Caroline Gynécologie obstétrique
 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
 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
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
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
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
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
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
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor Anatomie |

MALLET Donatien Soins palliatifs |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	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
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
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
BLANC Romuald Orthophonie
EL AKIKI Carole Orthophonie
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 Générale

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 – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
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
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

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 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 et reconnaissant 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères et consœurs si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Mehdi OUAISSI , président du jury, pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter de présider cette soutenance et pour l'attention portée à mon travail.

J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury, la Docteure JENVRIN Anaïs et le Docteur DOSDA Arnaud pour avoir accepté d'évaluer cette thèse.

Je souhaite remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, le Professeur LECOMTE Thierry, pour son enseignement, sa disponibilité, son humilité, son accompagnement constant et l'infinie patience qu'il m'a accordée.

Je remercie également Madame DOLLY Adeline co-encadrante de cette thèse, pour son soutien, ses conseils méthodologiques et son aide précieuse, sans laquelle ce travail n'aurait pas été possible.

Je tiens à remercier également Madame BARBIER Emilie, pour son professionnalisme et son écoute.

J'exprime ma reconnaissance à l'ensemble de l'équipe du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHRU de Tours, pour leur accueil, leur disponibilité et leur enseignement.

Je remercie aussi ceux et celles qui n'ont pas participé à cette thèse mais à ma vie :

A mes parents, Philippe et Marie-France, qui ont eu le privilège de me concevoir, merci. Merci de votre gentillesse infinie, de votre amour, de votre générosité. Je vous aime. *PS : la donation aux enfants est exonérée.*

A ma sœur, Maude, à tes côtés j'ai appris la patience et la modération. C'est toujours un plaisir de te faire enrager.

A mes tantes, oncles, cousines, cousins, à cette famille disparate, je ne vous ai pas choisis mais je suis heureux d'être à vos côtés (et d'avoir des pied-à-terre un peu partout).

A ceux que j'ai choisis, mes amis, mes élus : de rien.

A la mafia dijonnaise, Alicia, Annick, Nono, Rosier, Sarah, SD, Séverine, je vous apprécie. Alicia, nos soirées et festivals me manquent, avec qui d'autre finir chez des inconnus sous une fausse identité, avec qui refaire le monde. Annick, ma partenaire nobiliaire (et de famine), merci pour ta bonne humeur, ton rire (et pour Elodie). Nono, merci pour ton organisation de voyage, je recommande, avec toi j'ai compris qu'une randonnée facile signifie risquer sa vie. Rosier, merci de faire partie des pervers narcissiques, de ta franchise, de ton humour (et apparemment de me rendre la vie si belllllle). Sarah, l'ancienne, le sang, on se connaît depuis plus de 25 Ans. Merci pour ce premier pas de danse sous un arc-en-ciel, pour nos aventures, nos fou-rires. SD, partenaire de famine n°2, ça n'a pas été facile, mais maintenant je t'apprécie. Bientôt un nouveau WEK (à Florence ?) et accessoirement un rdv littéraire. Séverine, la seule vraie gentille de ce groupe, qui maîtrise comme personne les jeux de mots. Merci pour votre folie.

A Marie, merci de chauffer la tente avec tant de brio lors de nos aventures rocambolesques. Qui d'autre pour un tour d'Eurasie ?

A Claire, avec qui j'ai grandi pendant cet internat. Merci de m'avoir montré ce que signifie « tirer une tête de 6 pieds de long », tu as élevé le râlage en art, personne ne le maîtrise avec autant d'humour et de passion que toi.

Aux tourangeaux, Marion, pour nos sorties culturelles, ton humour, tes histoires de cœur (et ta fortune future). Mon homonyme Mathieu, la seule bonne raison d'être passé en radiothérapie. Elise, pour ton humour décalé, tes avis tranchés et ta douceur. Roxane, pour nos soirées bourgeoises, pour tes histoires dignes de sex-and-the-city.

A Juliette, qui comme moi, au pied d'une vigne naquit un jour, d'une mère digne de son amour. Merci d'apporter avec toi le sourire du pays, l'air de la maison.

A mes co-internes Claire, Cyprien, Coralie, Chloé M, Chloé S, Diane qui ont rendu plus agréable la 3^o demi-journée au 10^o et l'HDJ.

Aux enfants, Adri1, Adri2, David, Juliette, Laurie, Louis, Maud, Pascaline, merci pour ce dernier semestre Tourangeau.

Merci à tous ceux qui se sentent concernés, à ceux qui ignorent le mériter et à ceux que j'oublie.

Abréviations

5-HIAA : *5-Hydroxyindoleacetic Acid*
— Acide 5-hydroxyindolacétique

CCR : Cancer colorectal

CCRM : Cancer colorectal métastatique

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CNE : Carcinome neuroendocrine

EWGSOP : *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

FFCD : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

GLIM : *Global Leadership Initiative on Malnutrition*

HU : *Hounsfield Unit* — Unité Hounsfield

IMAT : *Intramuscular Adipose Tissue*
— Tissu adipeux intramusculaire

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LBM : *Lean Body Mass* — Masse maigre

LSN : Limite supérieure de la normale

mTOR : *Mammalian Target of Rapamycin*

mTORC1 : *Mammalian Target of Rapamycin Complex 1*

mTORC2 : *Mammalian Target of Rapamycin Complex 2*

NNE : Néoplasie neuroendocrine

OMS : Organisation mondiale de la santé (*World Health Organization, WHO*)

PAL : Phosphatase alcaline

PRRT : *Peptide Receptor Radionuclide Therapy* — Thérapie par radionucléides ciblant les récepteurs peptidiques

SAT : *Subcutaneous Adipose Tissue* — Tissu adipeux sous-cutané (

SATI : *Subcutaneous Adipose Tissue Index* — Indice de tissu adipeux sous-cutané

SG : Survie globale

SMA : *Skeletal Muscle Area* — Surface musculaire squelettique

SMD : *Skeletal Muscle Density* — Densité musculaire

SMI : *Skeletal Muscle Index* — Indice de masse musculaire

SSA : *Somatostatin Analogue* — Analogue de la somatostatine

SSP : Survie sans progression

SSPh : Survie sans progression hépatique (*Hepatic Progression-Free Survival*)

TAE : *Transarterial Embolization* — Embolisation hépatique transartérielle

TAT : *Total Adipose Tissue* — Tissu adipeux total

TDM : Tomodensitométrie

TNE : Tumeurs neuroendocrines

VAT : *Visceral Adipose Tissue* — Tissu adipeux viscéral

VATI : *Visceral Adipose Tissue Index* — Indice de tissu adipeux viscéral

WFM : *Whole Fat Mass* — Masse grasse totale

Table des matières

I. Introduction	19
II. Matériels et méthodes :	21
A. Objectifs de l'étude	21
B. Population d'analyse	22
C. Analyse des scanners.....	22
D. Analyses statistiques	23
1. Caractéristiques des patients selon le statut sarcopénique initial	23
2. Évaluation des critères d'efficacité, du suivi et de la tolérance	24
III. Résultats	25
A. Caractéristiques démographiques et données à l'inclusion	25
B. Efficacité	26
C. Tolérance à l'évérolimus	26
D. Evolution des composants corporels au cours du temps	26
IV. Discussion :.....	31
V. Références :.....	35
VI. Annexes :	42

I. Introduction

Les néoplasies neuroendocrines (NNE) primitives digestives sont des tumeurs rares pouvant se développer aux dépens des tissus neuroendocrine du système digestif. Ces tissus sont notamment responsables de la sécrétion de sérotonine, de glucagon, d'insuline ou de peptide vasointestinal (VIP)(1,2). La représentation des NNE est variée du fait des fonctions différentes de chaque tissu neuroendocrine à partir duquel elles se développent. Leur incidence est croissante, on peut citer celles développées aux dépens de l'intestin grêle (1,45/100 000/an), du pancréas ou de l'appendice (0,95/100 000/an chacune). Au stade métastatique, le primitif majoritaire est grêlique, et le site métastatique le plus fréquemment retrouvé est le foie (59,7%) qui est dans 79,2% des cas le seul site métastatique (3–6). Au sein des NNE, on différencie les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés. Selon la classification OMS, le Ki-67 et/ou l'index mitotique permettent de différencier 3 grades histopronostiques au sein des TNE (7) (Tableau 1).

Tableau 1: Classification 2022 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS(7)				
Type	Grade	Ki-67	Index mitotique	Pronostic
TNE bien différenciée	G1	< 3 %	< 2	Favorable
TNE bien différenciée	G2	3 % – 20 %	2 – 20	Intermédiaire
TNE bien différenciée	G3	> 20 %	> 20	Défavorable
CNE peu différencié	Haut grade	Souvent > 50 %	Très élevé	Très défavorable

Ki-67 : pourcentage de cellules tumorales exprimant l'antigène Ki-67, présent dans les cellules en proliférations.

Index mitotique : nombre de mitoses par 2mm²

On distingue également les TNE selon leur caractère fonctionnel ou non, c'est-à-dire selon leur capacité à sécréter une ou plusieurs hormones responsables d'une symptomatologie clinique. Le syndrome sécrétoire le plus fréquent est le syndrome carcinoïde, lié à une hypersécrétion de sérotonine. Il est diagnostiqué devant la présence d'une diarrhée chronique et/ou de flushs, associées à une élévation de la concentration sanguine de sérotonine ou de son principal métabolite urinaire, l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA). Il particulièrement présent en cas de métastases hépatiques (87–100 %). La présence d'un syndrome carcinoïde constitue un facteur pronostique défavorable, notamment en cas de cardiopathie carcinoïde (8). D'autres syndromes sécrétoires peuvent être observés selon la localisation de la tumeur primitive (insulinome, glucagonome, VIPome, etc) (2,9). D'autres facteurs pronostiques ont pu être décrits tels une chirurgie lourde (10). La prise en charge des tumeurs neuroendocrines (TNE) est fonction du grade de différenciation, de l'index de prolifération Ki-67, du stade de la maladie et de la vitesse de progression tumorale ainsi que des comorbidités. Pour les TNE métastatiques de grade 1 et 2, le traitement repose principalement sur les analogues de la somatostatine, recommandés en première ligne. D'autres options peuvent être envisagées telles que les

traitements systémiques comme l'évérolimus, ou les traitements loco-régionaux tels que la (chimio)embolisation hépatique (11,12).

La dénutrition, définie par le *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) comme l'association d'un critère phénotypique (perte de poids, IMC bas, sarcopénie) et d'un critère étiologique (diminution des apports/assimilation, cause carcinologique ou inflammatoire), est fréquente en oncologie et est associée à un pronostic péjoratif, davantage de complications post-chirurgicales et une moindre tolérance aux traitements (10,13–17). La sarcopénie, mesurable par TDM (gold standard) (18), est un facteur pronostique indépendant défavorable, quel que soit le stade ou le type tumoral (19–29), et augmente le risque de complications et de toxicités sévères (30,31). Ces toxicités pourraient être limitées en ajustant les posologies des traitements à la masse maigre (LBM) (32). La myostéatose, infiltration lipidique du muscle squelettique évaluée par la densité musculaire (SMD), est associée à une moindre survie globale (28,29,35–42). Le tissu adipeux influence également le pronostic et la tolérance (43–48). D'autres paramètres corporels sont également liés aux cancers. L'obésité (IMC > 30 kg/m²) augmente le risque de cancers digestifs et de mortalité (49,50) ; elle induit une inflammation chronique. Le cancer peut transformer des adipocytes en adipocytes associés au cancer, et soutenir sa croissance (51–53). L'IMC manque toutefois de précision (46). Au sein du tissu adipeux total (TAT), on peut distinguer la graisse viscérale (VAT), sous-cutanée (SAT) ou intermusculaire (IMAT). Les effets pronostiques du VAT divergent : survie réduite dans le CCR et le cancer du pancréas, améliorée dans le cancer du rein (54,55). Cheng et al. n'a pas trouvé d'association significative entre paramètres adipeux et SSP/SG (46). Un VAT élevé pourrait réduire la tolérance aux chimiothérapies (47,48), tandis que le SAT est corrélé à une mortalité plus faible (46). Les traitements systémiques peuvent aussi être associés à une perte musculaire et adipeuse (25,33,34,56).

Concernant les TNE,. La dénutrition est plus fréquente à un stade avancé, avec une prévalence de 14–38 % (16,62,63). Les causes de dénutrition plus spécifiques aux TNE incluent : caractère sécrétant/fonctionnel, localisation pancréatique (insuffisance exocrine), infiltration grêlique, antécédents chirurgicaux, grade tumoral, chimiothérapie et analogues de la somatostatine (SSA) (2,9,16,62–70). L'association avec les SSA est controversée : leur utilisation chronique pourrait induire une insuffisance pancréatique exocrine favorisant la dénutrition dans les TNE, mais chez les patients acromégales sous SSA au long cours, cela n'a pas été observé (71). Un IMC élevé pourrait être associé à un mauvais pronostic (62). Peu d'études se sont intéressées à la composition corporelle dans les TNE digestives (Tableau 2). La sarcopénie est le paramètre le plus étudié, avec une prévalence de 66,6 % à 87,2 % selon les cohortes (hors carcinomes

neuroendocrines). L'hétérogénéité des méthodes (analyse CT L3, critères de segmentation), des populations (diagnostic vs progression) et des effectifs (30 à 183 patients) limite la comparabilité. Dans ces études, la sarcopénie était associée à une baisse de la SSP, de la SG et de la tolérance aux traitements (56–61). Ranallo *et al.* observait, sous évérolimus, une diminution de la masse musculaire et/ou des compartiments adipeux, pouvant influencer le pronostic et la tolérance aux traitements (56).

Tableau 2 : Etudes sur la composition corporelle dans les néoplasies neuroendocrines.				
Étude (Référence)	Population	Taille de cohorte	Prévalence de la sarcopénie	Impact pronostique / toxicité
Clement dsvm et al., cancers, 2023 (57)	TNE digestives métastatiques	183	69 %	SG↓ (TNE pancréatiques uniquement) ; SSP– ; Toxicité–
Herrera-martinez y et al., cancers, 2021 (58)	TNE digestives au diagnostic	104	87,2 %	SG –
Romano e et al., nutriments, 2024 (61)	TNE G1–G2 digestives non pancréatiques au diagnostic	92	66,6 %	Non évalué
Chan dl et al., eur j clin nutr, 2022 (59)	TNE métastatiques traitées par PRRT	49	67 %	SG– ; SSP–
Wang jb et al., bmc cancer, 2020 (60)	NNE gastriques après gastrectomie radicale	138	42,8 %	SG↓ ; SSP– ; SSR↓ ; Toxicité–
Ranallo n et al., cancers, 2022 (56)	TNE métastatiques traitées par évérolimus	30	-	SG– ; SSP↓ (sarcopénie) / SSP↑ (SMI élevé + masse grasse viscérale modérée) ; SSR– ; Toxicité↑ (certaines compositions corporelles)

SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; SSR : Survie sans récurrence ; TNE : Tumeur neuroendocrine ; NNE : Néoplasie neuroendocrine ; PRRT : Thérapie par radionucléides par récepteurs peptidiques ; – : stabilité ; ↓ : Diminution ; ↑ : Majoration

Tous ces éléments suggèrent de possibles modifications de la composition corporelle chez les patients traités par évérolimus. Cette thèse a pour objectif d'étudier l'association entre sarcopénie initiale et survie et d'évaluer l'évolution et l'impact sur la tolérance aux traitements de la composition corporelle chez les patients présentant une TNE métastatique traités par (chimio)embolisation hépatique et évérolimus.

II. Matériels et méthodes :

A. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer la composition corporelle, en particulier la sarcopénie, et son association à la survie chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines digestives

métastatiques traitées par embolisation ou chimio-embolisation hépatique suivie d'un traitement par évérolimus.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'évolution de ces composants corporels (muscle squelettique ; graisses viscérale, sous-cutanée et intra-musculaire ; myostéatose) et à décrire la relation entre la tolérance des traitements et la composition corporelle initiale.

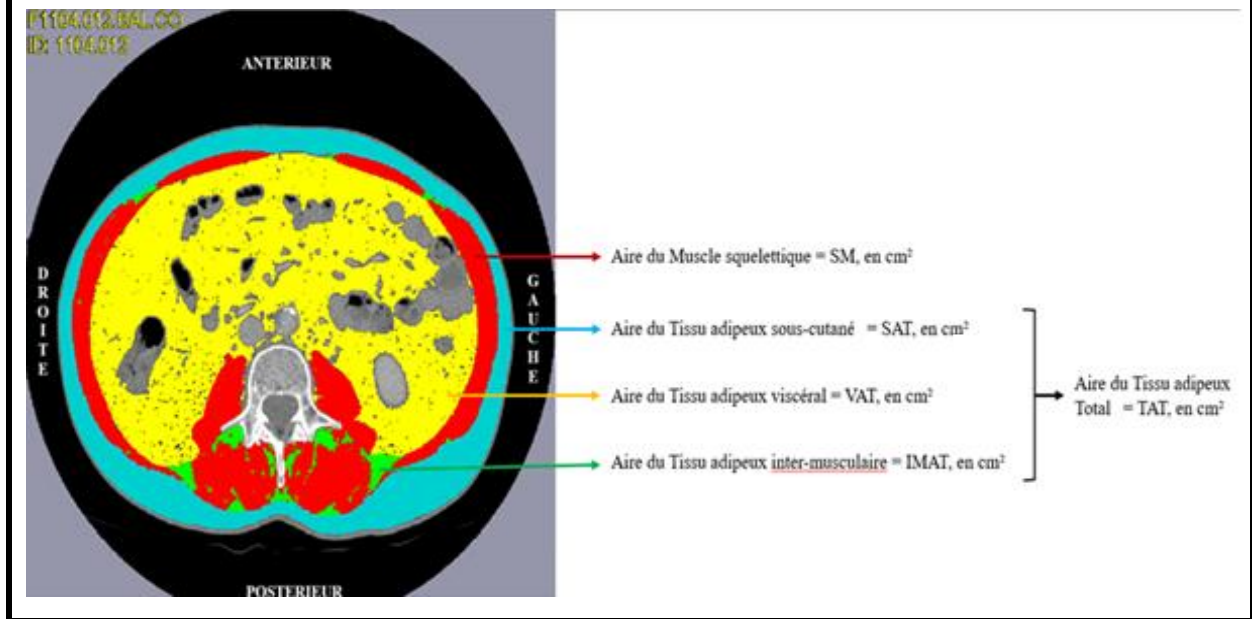
B. Population d'analyse

Cette étude est une étude ancillaire de l'étude de la phase II FFCD 1104-EVACEL (décembre 2012–mars 2016) (12). Pour ce projet, étaient requis : un scanner (TDM) sans injection et/ou avec contraste pour l'analyse des masses musculaire et adipeuse, et un TDM avec acquisition au temps portal pour la mesure homogène de la densité tissulaire. Ont été exclus les patients dont les TDM initiaux ou de suivi ne permettaient pas l'analyse de la composition corporelle (Absence de TDM, artéfacts, qualité insuffisante).

C. Analyse des scanners

Les scanners, réalisés pour le suivi carcinologique selon RECIST 1.1, provenaient de l'étude FFCD 1104-EVACEL-GTE. Après sélection d'une coupe axiale au niveau L3, les surfaces musculaires et graisseuses (cm²) ont été mesurées. Les paramètres techniques enregistrés comprenaient le temps d'acquisition (sans injection, artériel, portal, tardif), l'épaisseur de coupe (1,5–5 mm), la tension (100–120 kVp) et l'intensité du courant (100–600 mA). L'analyse identifiait les tissus selon leur densité en unités Hounsfield : SM (–29 à +150 HU), SAT et IMAT (–190 à –30 HU), VAT (–150 à –50 HU), via le logiciel *Slice-O-Matic* v. 5.0 (Tomovision, Canada). Les surfaces totales musculaires et adipeuses (cm²) étaient calculées. (Figure 1)

Figure 1 : Analyse d'une coupe de scanner L3



D. Analyses statistiques

1. Caractéristiques des patients selon le statut sarcopénique initial

Le statut sarcopénique était défini à partir du SMI = SM (cm²)/taille² (m²) selon les seuils : < 43 cm²/m² si IMC < 25 kg/m² ou < 53 cm²/m² si IMC ≥ 25 kg/m² chez les hommes et < 41 cm²/m² chez les femmes (72) (Tableau 3). Les comparaisons selon ce statut utilisaient un test de Wilcoxon ou de Student pour les variables quantitatives et un test du χ^2 ou exact de Fisher pour les qualitatives.

Tableau 3 : Critères de sarcopénie		
SEXE	IMC (kg/m²)	Critère de sarcopénie (SMI, cm²/m²)
HOMMES	< 25	SMI < 43
HOMMES	≥ 25	SMI < 53
FEMMES	-	SMI < 41

Les variables décrites et analysées étaient les suivantes : âge (< 70 vs ≥ 70 ans), sexe, OMS (0/1/2), IMC (kg/m²), grade tumoral (TNE G1 vs G2), localisation primitive (intestin grêle vs autre), métastases hépatiques bilatérales, métastases extra-hépatiques, cardiopathie carcinoïde, envahissement hépatique (< 50 % vs ≥ 50 %), 5-HIAA urinaire (< 40 vs ≥ 40 mg/24h), chirurgie primitive, traitement par analogue de la somatostatine, autres traitements antérieurs, albuminémie, chromogranine A (< 200 vs ≥ 200 ng/mL), phosphatase alcaline (≤ LSN ;]LSN–

2,5 LSN] ; > 2,5 LSN) ; ainsi que les paramètres de composition corporelle initiale : aire du muscle squelettique (SM), aire du tissu adipeux inter-musculaire (IMAT), viscéral (VAT), sous-cutané (SAT), aire totale adipeuse (TAT = IMAT + VAT + SAT).

Les paramètres supplémentaires, analysés quantitativement et qualitativement par tertiles ajustés au sexe, incluaient : densité musculaire squelettique (SMD, HU) — indicateur de myostéatose, masse musculaire corporelle globale (LBM, kg) = $0,3 \times \text{SM} + 6,06$, masse grasse corporelle globale (WFM, kg) = $\text{TAT} \times 0,068 + 4,142$, index de masse musculaire (SMI), VATI = VAT/taille² et SATI = SAT/taille² (73,74)

2. *Évaluation des critères d'efficacité, du suivi et de la tolérance*

La survie sans progression hépatique (SSPh) était définie comme le délai entre la date d'inclusion et la première progression hépatique en imagerie, ou le décès quelle qu'en soit la cause ; les patients vivants sans progression étaient censurés à la date des dernières nouvelles, et ceux sans évaluation morphologique disponible à J1 après l'inclusion. La survie sans progression (SSP) correspondait au délai entre l'inclusion et la progression de la maladie, toutes localisations confondues, ou le décès, avec les mêmes règles de censure. La survie globale (SG) était définie comme le temps entre l'inclusion et le décès (toutes causes), les patients vivants étant censurés à la date des dernières nouvelles. Pour chaque critère, l'échelle de temps était le mois. Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier selon le statut sarcopénique initial (Oui vs Non), avec calcul des médianes, taux de survie à différentes échéances et intervalles de confiance à 95 %. La valeur pronostique de la sarcopénie a été explorée par analyses univariées utilisant un modèle de Cox, puis multivariées pour les facteurs associés à $p \leq 0,15$. Les variables testées incluaient notamment : statut sarcopénique, masse musculaire corporelle globale (LBM), masse grasse corporelle globale (WFM), densité musculaire (SMD), index VATI, SATI et SMI, âge, sexe, performance OMS, envahissement hépatique, localisation et grade tumoraux, cardiopathie carcinoïde, 5HIAA urinaire, métastases extra-hépatiques, chirurgie de la tumeur primitive, traitement par analogue de la somatostatine, albuminémie, nombre de traitements antérieurs et délai depuis le diagnostic des métastases hépatiques.

L'évolution des paramètres de composition corporelle (LBM, WFM, SMD, VATI, SATI) a été décrite aux quatre temps suivants de la prise en charge des patients suivis dans le cadre de l'étude : première évaluation post-(chimio)embolisation, puis à 3, 9 et 18 mois après le début de l'évérolimus. La variation relative entre le scanner initial et le scanner du suivi a permis de classer les patients en perte (> 2 %), stabilité (- 2 % à + 2 %) ou gain (> 2 %) de tissu, avec

comparaison selon le statut sarcopénique initial par test du χ^2 ou de Fisher. L'évolution des paramètres corporels a également été évaluée sur la population globale selon un test de student.

Le temps de suivi médian, défini comme l'intervalle entre la randomisation et la date des dernières nouvelles ou du décès, a été estimé (patients vivants) par la méthode de Kaplan-Meier inversée avec intervalle de confiance à 95 %, et décrit globalement et selon le statut sarcopénique initial.

La tolérance a été évaluée selon le statut sarcopénique initial chez les patients ayant débuté l'évérolimus après au moins une (chimio)embolisation, à partir des toxicités rapportées selon la classification NCICTC v4.0, regroupées en grades 12 et 345, globalement et par système d'organe. Les comparaisons ont utilisé un test du χ^2 ou de Fisher. Une analyse exploratoire des facteurs prédictifs de toxicité sévère (grade ≥ 3) a été menée par régression logistique, incluant les variables mesurées à l'inclusion ; les décès imputables à la toxicité ont été considérés comme événements, tandis que les décès pour autres causes sans toxicité sévère ont été classés comme « aucune toxicité sévère ». Les paramètres significatifs au seuil de 15 % en analyse univariée ont été introduits dans un modèle d'analyse multivariée par régression logistique.

III. Résultats

A. Caractéristiques démographiques et données à l'inclusion

La population d'analyse pour ce projet est issue de l'essai de phase II, FFCD 1104 - EVACEL qui a inclus entre le 28/12/2012 et le 16/03/2016, 74 patients dans 19 centres. Les caractéristiques à l'inclusion de l'étude princeps EVACEL sont présentées en Annexe – Tableau 5. Ce projet porte sur les patients ayant des données de composition corporelle soit 64 patients. (Figure 2).

L'âge médian était de 66 ans (43 – 80 ans), il y avait 44% de femmes, 50% de TNE G1 et 50% G2. Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont décrites dans l'Annexe - Tableau 7: **Statut sarcopénique en fonction des caractéristiques à l'inclusion**

Après analyse des coupes L3, 26 patients (40,6 %) présentaient une sarcopénie. En analyse univariée, le statut sarcopénique était significativement associé à un faible IMC ($< 20 \text{ kg/m}^2$) (23,1 % vs 2,6 % ; $p = 0,043$) et à une concentration élevée de phosphatases alcalines (46,2% vs 15,8% ; $p = 0,022$). Les autres caractéristiques n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes de patients (Annexe : Tableau 6). Il n'y avait pas de différence significative de la composition corporelle initiale selon le statut sarcopénique (Annexe : Tableau 7).

B. Efficacité

SSPh, SSP et SG ont été évaluées à 6, 12, 24 et 36 mois (Annexe : Tableau 14). La durée de suivi médiane était de 42,55 mois (IC95% : [40,28 ; 45,67]). Les médianes des survies selon le statut sarcopénique initial (présent vs. absent) étaient les suivantes : SSPh 19,5 vs. 15,6 mois (NS) ; SSP 17,5 vs. 15,1 mois (NS) ; SG non atteinte vs. 44,6 mois (NS) (Figure 3). En analyses uni/multivariées, l'âge <70 ans était un facteur protecteur en SSP (HR : 0,55 ; p=0,048), et un envahissement hépatique >50% était un facteur de mauvais pronostic pour la SG (HR : 2,54 ; p=0,033) (Annexe : Tableau 8). Les paramètres corporels n'étaient pas associés aux survies (Tableau 4). Les analyses univariées des survies selon les caractéristiques initiales sont présentées dans l'Annexe : Tableau 8.

C. Tolérance à l'évérolimus

Dans notre étude, 57/64 (89,1%) patients ont reçu au moins une dose d'évérolimus. Les toxicités graves étaient très fréquentes, indépendamment du statut sarcopénique initial (sarcopénique : 95,5% ; non sarcopénique : 80% ; p=0,134) (Annexe : Tableau 13). Aucun facteur prédictif de toxicité sévère n'a été observé (Figure 4).

D. Evolution des composants corporels au cours du temps

La composition corporelle a été évaluée en post-procédure, et après introduction de l'évérolimus à 3,9 et 18 mois (Annexe : Tableau 14). Aux différents temps, la majorité des patients présentait une diminution des paramètres corporels par rapport au scanner initial hormis à 18 mois, où la majorité des patients présentait un gain de VATI (Annexe : Tableaux 9 à 12). Cependant, à l'analyse des populations globale et selon le statut sarcopénique, seule la WFM en population globale, à 3 mois de l'évérolimus était statistiquement inférieure à la WFM initiale (Moy (SD) : 18,86 ± 7,79kg vs 21,91 ± 9,21kg ; p= 0,026) (Figure 5).

A 9 mois, les patients initialement sarcopéniques avaient une SMD statistiquement plus faible que les patients initialement non sarcopéniques (37,69 ± 8,03 UH vs 43,10 ± 7,46 UH ; p=0,034). Les autres composants corporels n'étaient pas statistiquement différents entre ces deux groupes aux différents temps d'évaluation.

L'évolution des masses graisseuses ou musculaire n'était pas significativement différente selon le statut sarcopénique initial (Annexe : Tableaux 9 à 12).

Figure 2 : Flowchart

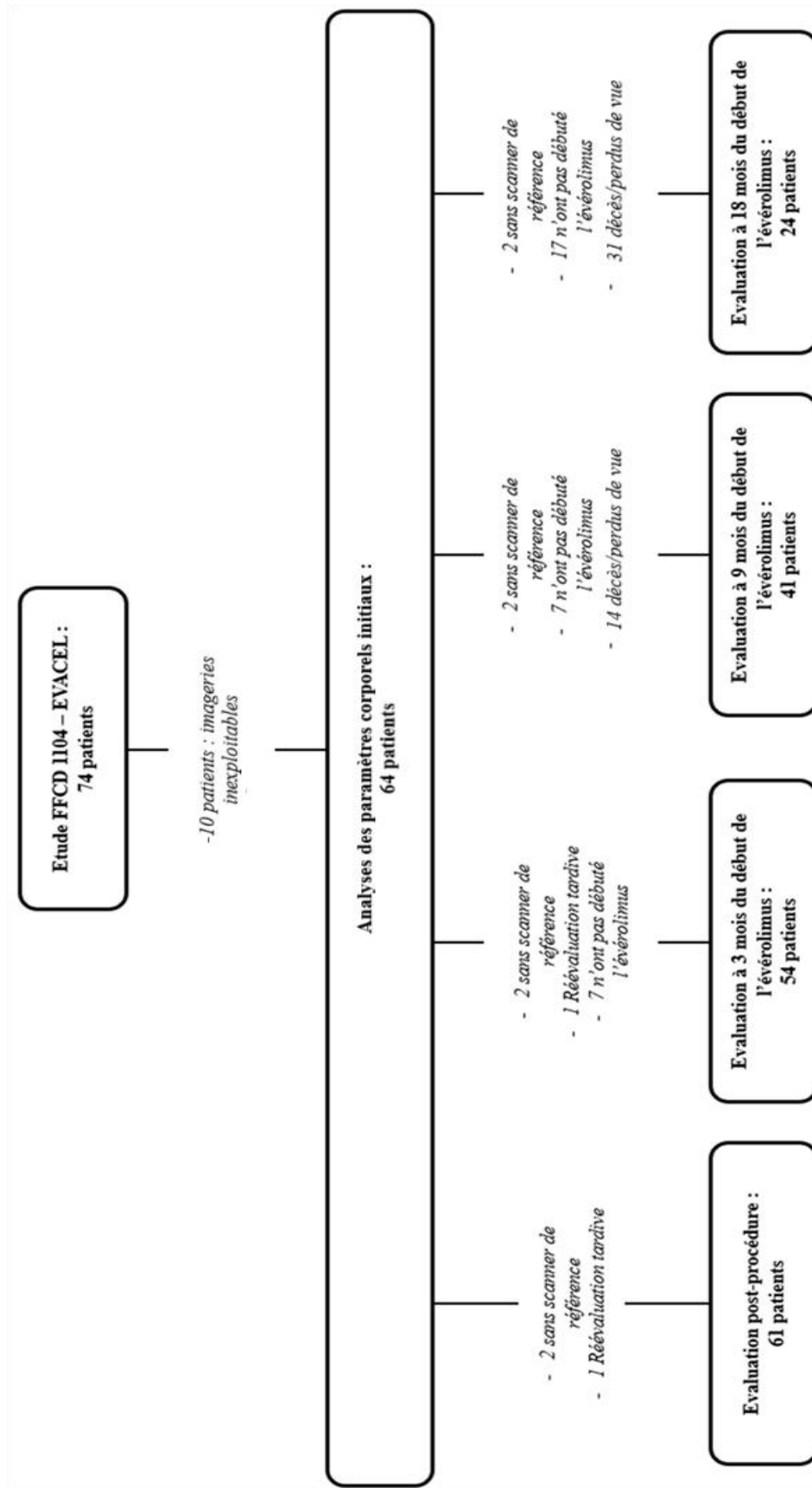
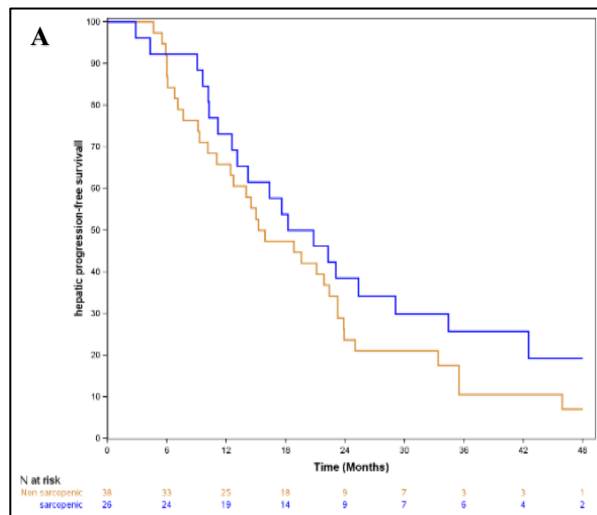
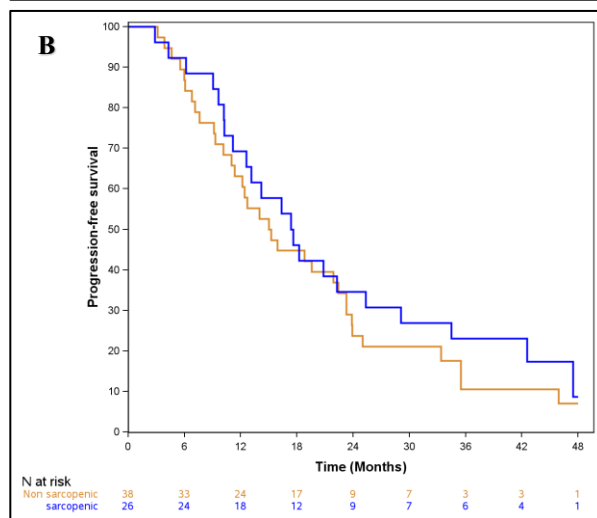


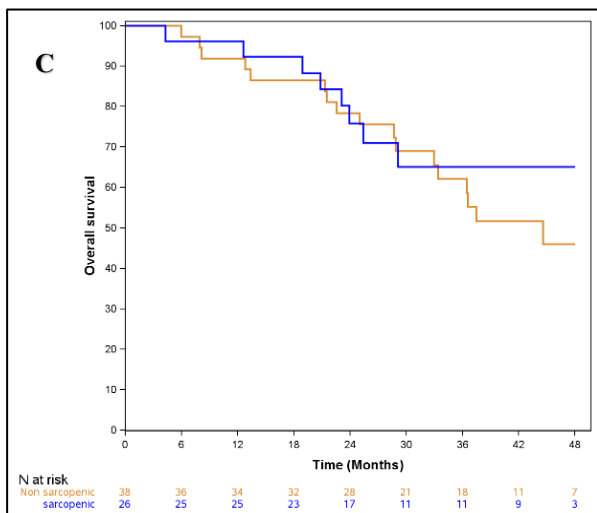
Figure 3 : Courbes des survies selon Kaplan-Meier



A – Survie sans progression hépatique selon le statut sarcopénique initial. $p=0,292$



B- Survie sans progression selon le statut sarcopénique initial. $p=0,405$



C- Survie globale selon le statut sarcopénique initial ; $p=0,457$

Tableau 4: Analyses des paramètres corporels comme facteurs pronostiques des survies (analyses univariées, modèle de Cox)

Variable	Catégorie	SSPh (N = 64)	SSP (N = 64)	SG (N = 64)
SMD	< T1	0,84 [0,39–1,78] p = 0,643	0,86 [0,40–1,84] p = 0,699	0,86 [0,30–2,44] p = 0,773
	[T1–T2[	0,61 [0,27–1,37] p = 0,229	0,67 [0,30–1,50] p = 0,324	0,71 [0,23–2,17] p = 0,547
	≥ T2	Réf.	Réf.	Réf.
LBM	< T1	0,85 [0,44–1,64] p = 0,619	0,85 [0,44–1,62] p = 0,616	0,82 [0,31–2,21] p = 0,696
	[T1–T2[	1,32 [0,70–2,48] p = 0,390	1,21 [0,65–2,28] p = 0,545	1,59 [0,63–4,04] p = 0,326
	≥ T2	Réf.	Réf.	Réf.
WFM	< T1	0,65 [0,34–1,23] p = 0,186	0,69 [0,37–1,30] p = 0,252	1,34 [0,52–3,47] p = 0,542
	[T1–T2[	0,68 [0,35–1,31] p = 0,245	0,68 [0,35–1,31] p = 0,251	0,86 [0,30–2,47] p = 0,783
	≥ T2	Réf.	Réf.	Réf.
SMI	< T1	1,15 [0,60–2,20] p = 0,913	1,28 [0,68–2,43] p = 0,446	2,14 [0,81–5,64] p = 0,126
	[T1–T2[	1,05 [0,55–2,01]	1,03 [0,54–1,97] p = 0,932	1,17 [0,42–3,22] p = 0,766
	≥ T2	Réf.	Réf.	Réf.
VATI	< T1	1,04 [0,52–2,06] p = 0,914	1,15 [0,58–2,26] p = 0,684	1,67 [0,61–4,63] p = 0,320
	[T1–T2[	1,41 [0,73–2,70] p = 0,302	1,52 [0,79–2,93] p = 0,206	1,11 [0,40–3,13] p = 0,839
	≥ T2	Réf.	Réf.	Réf.
SATI	< T1	0,81 [0,43–1,54] p = 0,527	0,90 [0,48–1,69] p = 0,746	1,76 [0,70–4,43] p = 0,228
	[T1–T2[	0,81 [0,42–1,55] p = 0,524	0,77 [0,40–1,47] p = 0,423	0,58 [0,18–1,85] p = 0,358
	≥ T2	Réf.	Réf.	Réf.

SMD : Densité du muscle squelettique ; **LBM** : masse corporelle maigre (femme T1=35,80 et T2=40,08 // homme T1=49,35 et T2=56,76) ; **WFM** : masse grasse totale ; **SMI** : index de masse musculaire squelettique (femme T1=39,22 et T2=44,12 // homme T1=47,65 et T2=53,84) ; **VATI** : index de tissu adipeux viscéral (femme T1=11,31 et T2=25,22 // homme T1=20,99 et T2=57,08) ; **SATI** : index de tissu adipeux sous-cutané (femme T1=49,65 et T2=76,60 // homme T1=36,52 et T2=54,56)

Figure 4 : Facteurs de risque de toxicité sévère en analyse univariée.

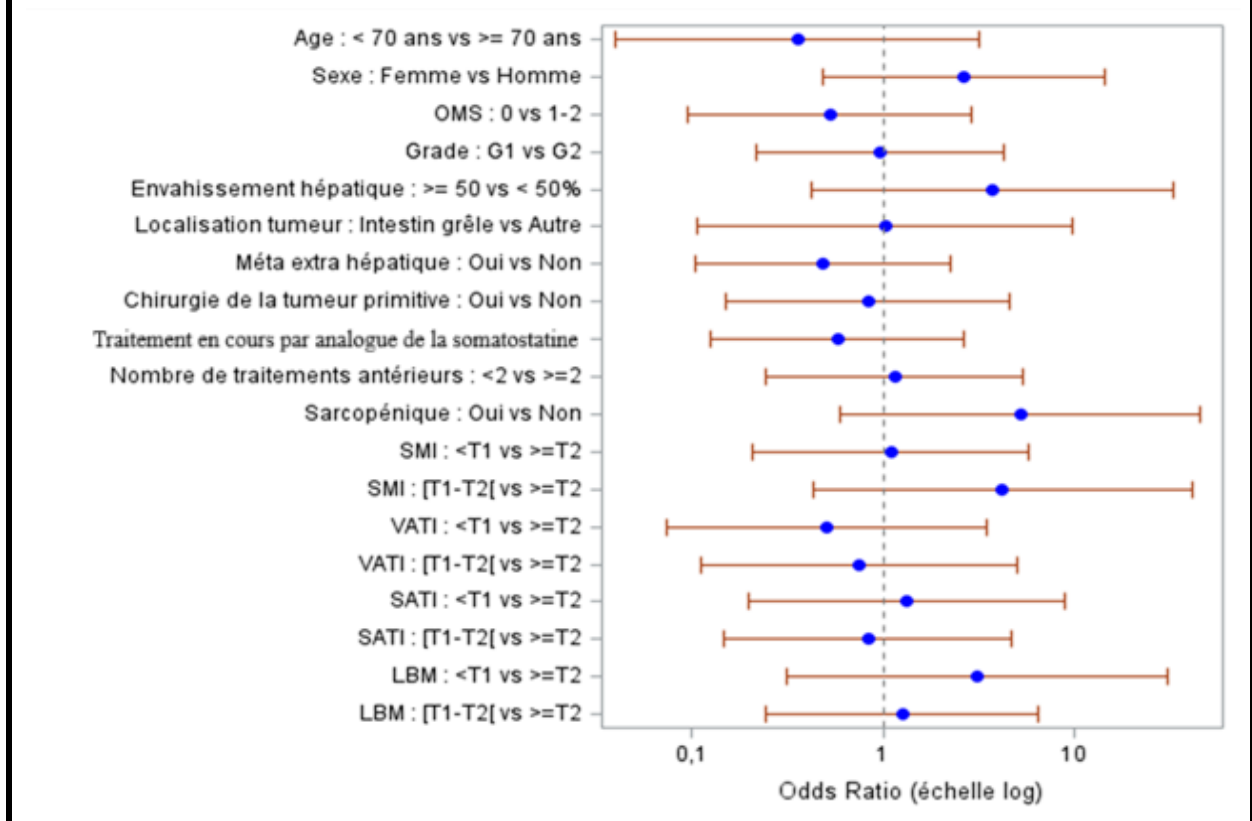
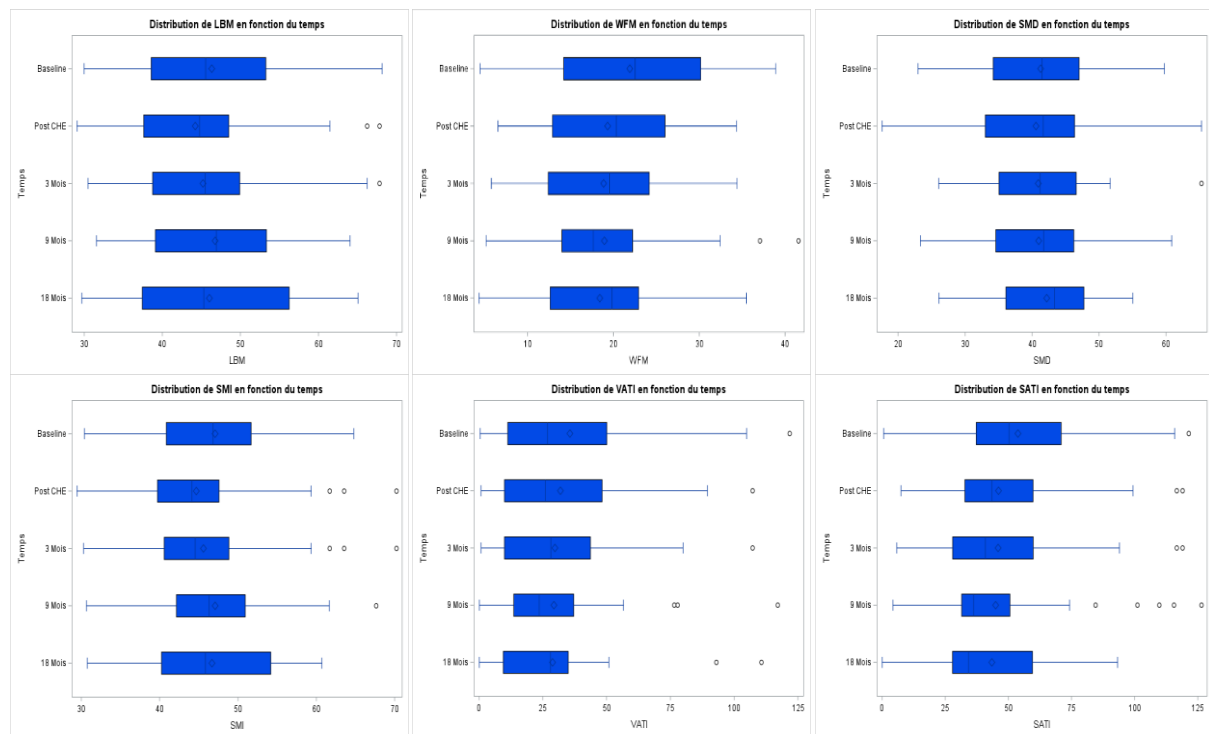


Figure 5 : Composition corporelle aux différentes évaluations selon le statut sarcopénique



$p=0,026$ pour *WFM* Baseline vs à 3 mois. **LBM** : masse corporelle maigre (kg); **WFM** : masse grasse totale (kg) ; **SMD** : densité musculaire squelettique (UH); **SMI** : index de muscle squelettique (cm^2/m^2) ; **VATI** : index de tissu adipeux viscéral (cm^2/m^2); **SATI** : index de tissu adipeux sous-cutané (cm^2/m^2).

IV. Discussion :

Dans notre étude, la prévalence de sarcopénie atteignait 40,6 %. L'IMC faible était associé à la sarcopénie, mais était insuffisant pour dépister tous les patients sarcopéniques. Les survies n'étaient pas significativement associées à la sarcopénie initiale. Un envahissement hépatique >50% était un facteur de mauvais pronostic pour la SG. Les paramètres corporels n'étaient pas associés aux survies ou à la tolérance aux traitements. Au cours du suivi, on observait une stabilité de la composition corporelle après (chimio)-embolisation puis introduction de l'évérolimus à l'exception d'une baisse de la WFM à 3 mois après introduction de l'évérolimus, non retrouvée par la suite.

Les TNE sont des tumeurs rares, d'évolution lente de bon pronostic avec des survies prolongées. La sarcopénie est un facteur pronostique et prédictif des effets des traitements dans la plupart des cancers, mais cela a été peu étudié dans les TNE et une seule autre étude s'est intéressée aux composants corporels dans les TNE sous évérolimus (56–61). Dans notre étude, la prévalence de la sarcopénie est inférieure à celle rapportée dans la littérature, en partie en lien avec des seuils définissant la sarcopénie différents, des stades d'évolution de la maladie différents, et des méthodes statistiques ou de mesure différentes (56–61). Romano E *et al.* prend notamment en compte les organes intra-péritonéaux dans le calcul de la masse musculaire, pouvant fausser l'estimation de la sarcopénie (61). Seules 3 études se sont intéressées aux composants corporels dans les TNE digestives métastatiques, rendant les comparaisons difficiles. Clement *et al* retrouvait une prévalence de la sarcopénie de 69% sans association avec la localisation de la tumeur primitive (pancréatique ou grêlique). De plus, les patients sarcopéniques avec un primitif pancréatique avaient une survie globale moindre que les non sarcopéniques, après un suivi de 5 ans, mais cette différence n'était pas retrouvée en cas de primitif grêlique. Les patients avec un primitif pancréatique avaient également eu plus de traitements systémiques, en faveur de profil différent entre ces 2 groupes (57). Notre étude ne retrouvait pas d'association entre la composition corporelle et les survies tout comme Chan *et al.* (59). Ranallo *et al.* retrouvait une diminution de la SSP en cas de SMI ou de SATI faible. L'absence d'association à la SG est fréquente dans les études de compositions corporelles, souvent d'effectifs réduits, de plus, la survie prolongée des TNE peut participer à rendre plus difficile l'observation d'une différence significative. Aucune étude ne retrouvait de lien entre sarcopénie et survie globale en cas de TNE grêlique métastatique et notre cohorte présentait 87% de primitifs grêliques (56–61).

Dans notre étude comme dans la littérature, on retrouvait qu'un IMC faible était un mauvais outil diagnostique de sarcopénie, son utilisation seul est à risque de sous-évaluation de la

sarcopénie, notamment en cas d'obésité associée à la sarcopénie (46,57). Un IMC élevé a pu être associé à un mauvais pronostic carcinologique dans les TNE gastro-intestinales (56,75), ce qui n'a pas été observé dans notre étude.

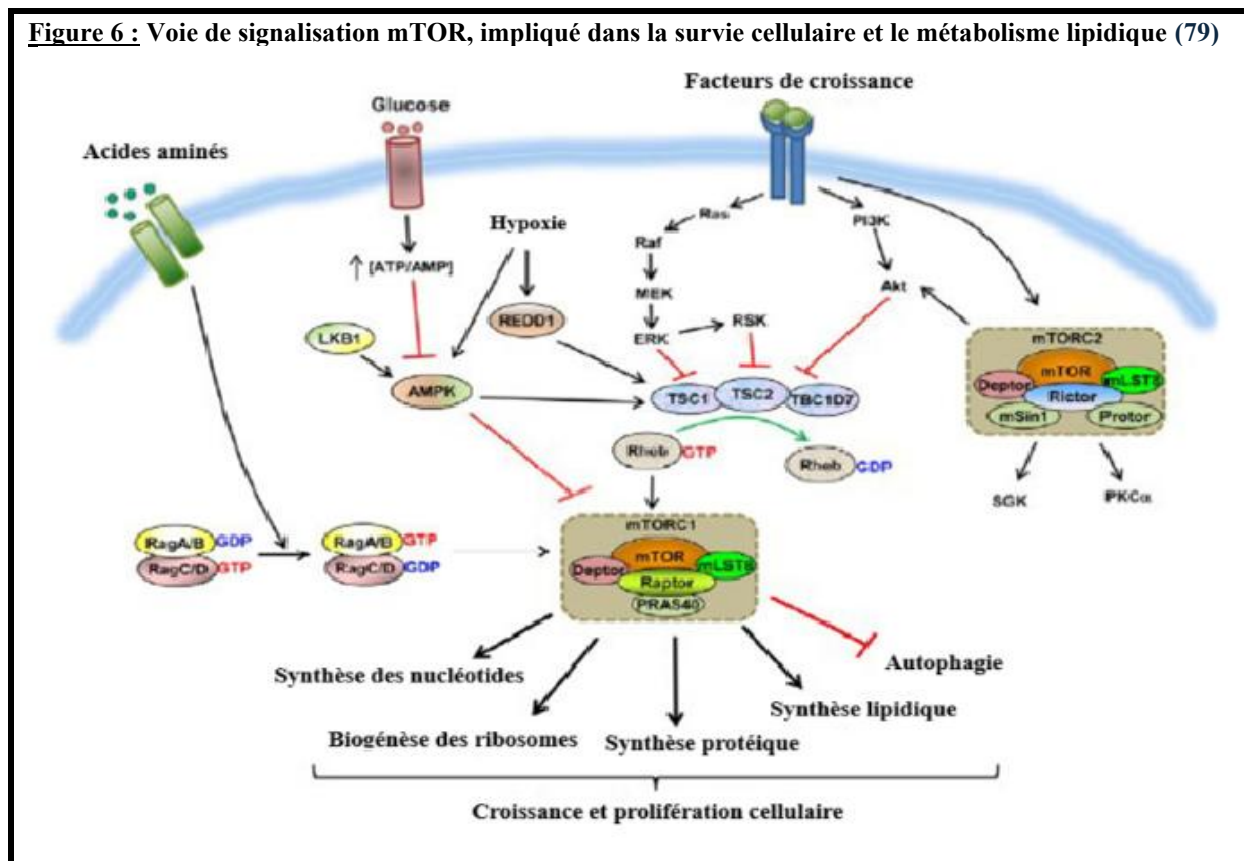
La composition corporelle a été associée dans la littérature à l'efficacité et la tolérance de la (chimio)embolisation, et les SSP et SG de patients atteints de carcinome hépato-cellulaire (76). La (chimio)embolisation provoque également un relargage de cytokine pro-inflammatoire, notamment dans le 1^o mois post-procédure (77,78), pouvant influencer sur la composition corporelle. Cependant, dans notre étude, aucune différence n'a été observée post-procédure, avec comme limite que la première réévaluation était à distance de la (chimio)embolisation (>1 mois), après introduction de l'évérolimus.

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR utilisé notamment pour traiter des TNE avancées. mTOR est une sérine-thréonine kinase impliquée dans des voies de signalisations permettant la régulation du métabolisme, de la prolifération et de la survie cellulaire, notamment la voie PI3K/Akt/mTOR. On distingue deux complexes : mTOR complex 1 (mTORC1) et mTOR complex 2 (mTORC2). mTORC1 contrôle généralement la croissance cellulaire tandis que mTORC2 régule la prolifération cellulaire et la survie. En cas d'hyperactivation, on observe classiquement une croissance tumorale non contrôlée. L'inhibition de mTORC1 perturbe la transduction et la synthèse de protéines impliquées dans le cycle cellulaire, l'angiogenèse et la glycolyse (56,79) (Figure 6). Dans les modèles animaux, cette voie semble déjà affectée en cas de sarcopénie liée au cancer (80). Son activation *in vivo* engendre une hypertrophie du muscle squelettique tandis que son inhibition favorise son hypotrophie (81,82). De plus l'inhibition de mTORC1 bloque l'adipogenèse et compromet le maintien des adipocytes et à l'inverse son hyperactivation favorise la formation et la majoration du tissu adipeux. Chez les rongeurs et chez l'humain, l'inhibition chronique de la voie mTOR détériore nettement le profil métabolique : hypotrophie du tissu adipeux ; hyperlipidémie ; résistance à l'insuline ; intolérance au glucose ; stimulation de la gluconéogenèse hépatique (83).

Dans notre cohorte, la prise d'évérolimus au long cours n'était pas associée à une baisse globale des paramètres corporels dont le SMI, bien que la majorité des patients présentât une perte de tissus musculaire et/ou graisseux. L'absence de variations significatives en population globale pourrait être expliqué par le manque de puissance de notre étude et la grande variabilité de la composition corporelle inter-individuelle. Dans la littérature, l'introduction de l'évérolimus était associée à une baisse de la SMI voire de la masse grasse (56,82). Gyawali *et al.* incluait principalement des patients asiatiques atteints de carcinome rénal à cellules claires, excluait les patients traités par analogues de la somatostatine, facteurs susceptibles d'influencer la composition corporelle (82). Ranallo *et al.* incluait 30 patients avec une répartition différente

des localisations primitives (41,4 % gastro-intestinales, 31,0 % pancréatiques) (56). Dans notre étude, les tumeurs primitives grêliques étaient largement surreprésentées (87 %) et aucune TNE pancréatique n'était recensée. L'homogénéité des acquisitions et l'absence de traitement loco-régional des métastases hépatiques au cours du suivi pourraient participer aux divergences observées avec nos données. L'étude de Ranallo *et al* était monocentrique avec une acquisition des images standardisée (56). Notre étude était multicentrique, avec des paramètres d'acquisition non standardisés et il existait un biais d'acquisition puisque 91 % des scanners étaient injectés au temps portal, ce qui peut modifier la densité apparente des tissus. D'autres paramètres, non standardisés dans notre étude, (épaisseur de coupe, tension du tube, intensité du courant) influencent également la densité scanographique musculaire ou graisseuse. Cependant, c'est aussi le reflet de l'hétérogénéité des pratiques, ce qui peut rendre nos résultats plus représentatifs des pratiques actuelles. Dans notre étude, il n'y a pas de réévaluation des composants corporels post-procédure chez des patients n'ayant jamais été traités par évérolimus, celui-ci ayant été introduit précocement après la (chimio)embolisation avec une première réévaluation différée, postérieure à cette introduction. Il est donc difficile de distinguer une modification de la composition corporelle en lien avec la (chimio)embolisation de celle en lien avec l'évérolimus.

Figure 6 : Voie de signalisation mTOR, impliqué dans la survie cellulaire et le métabolisme lipidique (79)



Dans l'étude de Ranallo *et al.*(56), l'évérolimus était mieux toléré que dans notre étude, avec seulement 33% de patients présentant au moins une toxicité de grade ≥ 3 contre 86% dans notre étude. Le faible nombre de patients contrôle (n'ayant pas de toxicité de grade ≥ 3) de notre étude rend difficile l'étude de facteurs pronostiques. Dans notre étude, l'évérolimus était introduit après (chimio)-embolisation et on observait plus de toxicité hépatique que dans l'étude de Rannalo *et al.*(56). Nous n'avons pas observé d'association entre composition corporelle et toxicité grave à l'évérolimus comme Ranallo *et al.*(56).

Des études supplémentaires explorant la composition corporelle dans les TNE avec de plus grand effectifs et un suivi plus long sont nécessaires pour mieux appréhender son influence sur la survie et la tolérance aux traitements. Récemment, une étude a montré qu'un programme d'exercice structuré après une intervention chirurgicale et une chimiothérapie adjuvante réduit le risque de récurrence ou de nouveau cancer et augmente la survie des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III ou de stade II à haut risque (84), pouvant sous-entendre que la lutte contre la sarcopénie pourrait améliorer le pronostic des patients atteints de cancer. Mieux comprendre la relation entre composition corporelle et TNE pourrait améliorer la prise en charge globale de ces pathologies.

En conclusion, contrairement à ce qui est observé dans la plupart des cancers avancés, la sarcopénie et les paramètres de composition corporelle ne semblent pas être des facteurs pronostiques chez les patients traités par la séquence (chimio)-embolisation hépatique puis évérolimus pour une TNE digestive avancée. Les paramètres de composition corporelle ne semblent pas associés à la tolérance des traitements, et montrent peu de variations au cours du suivi.

V. Références :

1. Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol.* 2023;35(8):e13318.
2. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol.* juill 2022;34(7):e13146.
3. White BE, Rous B, Chandrakumaran K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: A retrospective, population-based study. *Lancet Reg Health - Eur.* déc 2022;23:100510.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2008;26(18):3063-72.
5. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut.* avr 2004;53(4):549-53.
6. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer.* 15 févr 2015;121(4):589-97.
7. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* mars 2022;33(1):115-54.
8. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol.* juill 2022;34(7):e13146.
9. Laing E, Kiss N, Michael M, Krishnasamy M. Nutritional Complications and the Management of Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2020;110(5):430-42.
10. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. 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.* 1 déc 2008;14(23):7798-803.
11. Néoplasies Neuroendocrines Digestives | SNFGE [Internet]. 2023 [cité 10 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/tncd/neoplasies-neuroendocrines-digestives>
12. Walter T, Lepage C, Coriat R, Barbier E, Cadiot G, Caroli-Bosc FX, et al. Everolimus after hepatic arterial embolisation therapy of metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumours: The FFCD 1104-EVACEL-GTE phase II study. *Eur J Cancer.* 1 déc 2019;123:92-100.
13. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2006;25(4):563-72.

14. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 1998;34(4):503-9.
15. Haydock DA, Hill GL. Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10(6):550-4.
16. Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Jann H, Weylandt KH, Grieser C, et al. Malnutrition Predicts Clinical Outcome in Patients with Neuroendocrine Neoplasia. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):11-25.
17. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr Edinb Scotl*. févr 2019;38(1):1-9.
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 1 janv 2019;48(1):16-31.
19. Yang Z, Zhou X, Ma B, Xing Y, Jiang X, Wang Z. Predictive Value of Preoperative Sarcopenia in Patients with Gastric Cancer: a Meta-analysis and Systematic Review. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. nov 2018;22(11):1890-902.
20. Boshier PR, Heneghan R, Markar SR, Baracos VE, Low DE. Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 1 août 2018;31(8).
21. Sun G, Li Y, Peng Y, Lu D, Zhang F, Cui X, et al. Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. oct 2018;33(10):1419-27.
22. Chang KV, Chen JD, Wu WT, Huang KC, Hsu CT, Han DS. Association between Loss of Skeletal Muscle Mass and Mortality and Tumor Recurrence in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Cancer*. mars 2018;7(1):90-103.
23. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2016;57:58-67.
24. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 1 juin 2018;4(6):798-804.
25. Daly LE, Ní Bhuachalla ÉB, Power DG, Cushen SJ, James K, Ryan AM. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):315-25.
26. Lanza E, Masetti C, Messana G, Muglia R, Pugliese N, Ceriani R, et al. Sarcopenia as a predictor of survival in patients undergoing bland transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *PloS One*. 2020;15(6):e0232371.
27. Gallois C, Bourillon C, Auclin E, Artru P, Lièvre A, Lecomte T, et al. Skeletal muscle loss during chemotherapy and its association with survival and systemic treatment toxicity

in metastatic colorectal cancer: An AGEO prospective multicenter study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* nov 2021;45(6):101603.

28. Benjamin AJ, Buschmann MM, Zhang SQ, Wroblewski K, Kindler HL, Roggin KK, et al. The impact of changes in radiographic sarcopenia on overall survival in older adults undergoing different treatment pathways for pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol.* 1 juill 2018;9(4):367-72.
29. Brown JC, Caan BJ, Meyerhardt JA, Weltzien E, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, et al. The deterioration of muscle mass and radiodensity is prognostic of poor survival in stage I-III colorectal cancer: a population-based cohort study (C-SCANS). *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* août 2018;9(4):664-72.
30. Barret M, Antoun S, Dalban C, Malka D, Mansourbakht T, Zaanani A, et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer.* 2014;66(4):583-9.
31. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, et al. Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-analysis. *Ann Surg.* juill 2018;268(1):58-69.
32. Ali R, Baracos VE, Sawyer MB, Bianchi L, Roberts S, Assenat E, et al. Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Med.* avr 2016;5(4):607-16.
33. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KCH, Parsons SL, et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.* 1 févr 2012;31(1):74-7.
34. Dolly A, Lecomte T, Bouché O, Borg C, Terrebonne E, Douillard JY, 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.* nov 2020;39(11):3319-30.
35. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol Oxf Engl.* mars 2014;210(3):489-97.
36. Long DE, Villasante Tezanos AG, Wise JN, Kern PA, Bamman MM, Peterson CA, et al. A guide for using NIH Image J for single slice cross-sectional area and composition analysis of the thigh from computed tomography. *PloS One.* 2019;14(2):e0211629.
37. Kim DW, Ha J, Ko Y, Kim KW, Park T, Lee J, et al. Reliability of Skeletal Muscle Area Measurement on CT with Different Parameters: A Phantom Study. *Korean J Radiol.* avr 2021;22(4):624-33.
38. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, Kelley DE, Scherzinger A, Harris TB, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 2001;90(6):2157-65.
39. Kroenke CH, Prado CM, Meyerhardt JA, Weltzien EK, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, et al. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. *Cancer.* 15 juill 2018;124(14):3008-15.

40. Sjøblom B, Grønberg BH, Wentzel-Larsen T, Baracos VE, Hjermland MJ, Aass N, et al. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl.* déc 2016;35(6):1386-93.
41. Chu MP, Lieffers J, Ghosh S, Belch A, Chua NS, Fontaine A, et al. Skeletal muscle density is an independent predictor of diffuse large B-cell lymphoma outcomes treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* avr 2017;8(2):298-304.
42. de Paula NS, Rodrigues CS, Chaves GV. Comparison of the prognostic value of different skeletal muscle radiodensity parameters in endometrial cancer. *Eur J Clin Nutr.* avr 2019;73(4):524-30.
43. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep.* sept 2016;18(9):56.
44. Association of obesity and overweight with overall survival in colorectal cancer patients: a meta-analysis of 29 studies | *Cancer Causes & Control* [Internet]. [cité 17 juill 2025]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-014-0450-y>
45. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Alexeeff S, Xiao J, Weltzien E, et al. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juill 2017;26(7):1008-15.
46. Cheng E, Kirley J, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. Adiposity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC.* oct 2022;33(10):1219-46.
47. Gao Z, Zhang L, Li Z, Qin X, Wang Z, Wang J, et al. Visceral Adipose Predicts Prognosis and Toxicities in Locally Advanced Bladder Cancer Patients Treated With Adjuvant Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy. *Cancer Med.* avr 2025;14(7):e70742.
48. Park JS, Koo KC, Chung DY, Kim SI, Kim J, Oh CK, et al. Visceral Adiposity as a Significant Predictor of Sunitinib-Induced Dose-Limiting Toxicities and Survival in Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers.* 2 déc 2020;12(12):3602.
49. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 25 août 2016;375(8):794-8.
50. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 24 avr 2003;348(17):1625-38.
51. Holowatyj AN, Haffa M, Lin T, Scherer D, Gigic B, Ose J, et al. Multi-omics Analysis Reveals Adipose–tumor Crosstalk in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 2 oct 2020;13(10):817-28.
52. Tabuso M, Homer-Vanniasinkam S, Adya R, Arasaradnam RP. Role of tissue microenvironment resident adipocytes in colon cancer. *World J Gastroenterol.* 28 août 2017;23(32):5829-35.

53. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. 1 oct 2013;1831(10):1533-41.
54. Greco F, Piccolo CL, D'Andrea V, Scardapane A, Beomonte Zobel B, Mallio CA. Fat Matters: Exploring Cancer Risk through the Lens of Computed Tomography and Visceral Adiposity. *J Clin Med*. 14 janv 2024;13(2):453.
55. Xiao J, Mazurak VC, Olobatuyi TA, Caan BJ, Prado CM. Visceral adiposity and cancer survival: a review of imaging studies. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mars 2018;27(2):e12611.
56. Ranallo N, Iamurri AP, Foca F, Liverani C, De Vita A, Mercatali L, et al. Prognostic and Predictive Role of Body Composition in Metastatic Neuroendocrine Tumor Patients Treated with Everolimus: A Real-World Data Analysis. *Cancers*. 30 juin 2022;14(13):3231.
57. Clement DSVM, Leerdam ME van, de Jong S, Weickert MO, Ramage JK, Tesselaar MET, et al. Prevalence of Sarcopenia and Impact on Survival in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours. *Cancers*. 27 janv 2023;15(3):782.
58. Herrera-Martínez Y, Alzas Teomiro C, León Idougourram S, Molina Puertas MJ, Calañas Continente A, Serrano Blanch R, et al. Sarcopenia and Ghrelin System in the Clinical Outcome and Prognosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers*. 27 déc 2021;14(1):111.
59. Chan DL, Clarke SJ, Engel A, Diakos CI, Pavlakis N, Roach PJ, et al. Computed tomography (CT)-defined sarcopenia and myosteatosis are prevalent in patients with neuroendocrine neoplasms (NENs) treated with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). *Eur J Clin Nutr*. janv 2022;76(1):143-9.
60. Wang JB, Xue Z, Lu J, He QL, Zheng ZF, Xu BB, 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*. 15 oct 2020;20(1):1002.
61. Romano E, Polici M, Marasco M, Lerosé F, Dell'Unto E, Nardacci S, et al. Sarcopenia in Patients with Advanced Gastrointestinal Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Nutrients*. 11 juill 2024;16(14):2224.
62. Borre M, Dam GA, Knudsen AW, Grønbaek H. Nutritional status and nutritional risk in patients with neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol*. mars 2018;53(3):284-92.
63. Qureshi SA, Burch N, Druce M, Hattersley JG, Khan S, Gopalakrishnan K, et al. Screening for malnutrition in patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 4 mai 2016;6(5):e010765.
64. Evensen D, Hanssen KF, Berstad A. The effect on intestinal calcium absorption of somatostatin in man. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13(4):449-51.
65. Krejs GJ, Browne R, Raskin P. Effect of intravenous somatostatin on jejunal absorption of glucose, amino acids, water, and electrolytes. *Gastroenterology*. janv 1980;78(1):26-31.

66. Corinaldesi R, Stanghellini V, Barbara G, Tomassetti P, De Giorgio R. Clinical approach to diarrhea. *Intern Emerg Med.* oct 2012;7 Suppl 3:S255-262.
67. Aspestrand F, Pollard L. Carcinoid infiltration and fibroplastic changes of the mesentery as a cause of malabsorption. *Radiol.* févr 1986;26(2):79-81.
68. Boden G, Sivitz MC, Owen OE, Essa-Koumar N, Landor JH. Somatostatin suppresses secretin and pancreatic exocrine secretion. *Science.* 10 oct 1975;190(4210):163-5.
69. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol.* févr 2017;3(1):43-53.
70. Ho JJ, Boyajy LD, Greenstein E, Barkan AL. Effect of chronic octreotide treatment on intestinal absorption in patients with acromegaly. *Dig Dis Sci.* 1 févr 1993;38(2):309-15.
71. Van Liessum PA, Hopman WP, Pieters GF, Smals AG, Tangerman A, Jansen JB, et al. Postprandial exocrine pancreatic function during long-term treatment with the somatostatin analogue SMS 201-995 in acromegalic patients. *Eur J Clin Invest.* août 1990;20(4):348-53.
72. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 17 juill 2025]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.45.2722?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
73. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* oct 2008;33(5):997-1006.
74. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 2004;97(6):2333-8.
75. Barrea L, Muscogiuri G, Modica R, Altieri B, Pugliese G, Minotta R, et al. Cardio-Metabolic Indices and Metabolic Syndrome as Predictors of Clinical Severity of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Front Endocrinol.* 2021;12:649496.
76. Wang A, Li J, Li C, Zhang H, Fan Y, Ma K, et al. Impact of body composition on the prognosis of hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 15 févr 2024;10(3):e25237.
77. Jekarl DW, Lee S, Kwon JH, Nam SW, Kim M, Kim Y, et al. Complex interaction networks of cytokines after transarterial chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *PloS One.* 2019;14(11):e0224318.
78. Kim MJ, Jang JW, Oh BS, Kwon JH, Chung KW, Jung HS, et al. Change in inflammatory cytokine profiles after transarterial chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cytokine.* nov 2013;64(2):516-22.
79. Kim SG, Buel GR, Blenis J. Nutrient Regulation of the mTOR Complex 1 Signaling Pathway. *Mol Cells.* 1 juin 2013;35(6):463-73.

80. Geremia A, Sartori R, Baraldo M, Nogara L, Balmaceda V, Dumitras GA, et al. Activation of Akt-mTORC1 signalling reverts cancer-dependent muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. févr 2022;13(1):648-61.
81. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol*. nov 2001;3(11):1014-9.
82. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Kondoh C, Hayashi N, Yoshino Y, et al. Muscle wasting associated with the long-term use of mTOR inhibitors. *Mol Clin Oncol*. nov 2016;5(5):641-6.
83. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 13 avr 2012;149(2):274-93.
84. Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2502760>

VI. Annexes :

Tableau 5 : Caractéristiques à l'inclusion d'EVACEL		
Caractéristique	N	N%
Total	74	100%
Femme, n (%)	31	42%
Age médian en années (range)	66 (43-86)	-
Site du primitif, n (%)		
- Intestin grêle	64	86%
- Caecum et colon	3	4%
- Rectum	2	3%
- Estomac	2	3%
- Inconnu	3	4%
Statut OMS, n (%)		
- 0	48	65%
- 1	25	34%
- 2	1	1%
Antécédent de syndrome carcinoïde, n (%)	32	58%
Chromogranine A (ng/mL), médiane (range)	571	23-13677
5HIAA urinaire (mg/24h), médiane (range)	38	1-315
Grade tumoral, n (%)		
- Grade 1	32	43%
- Grade 2	42	57%
Infiltration hépatique, médiane (range)	30	1-80
- <25%	28	39%
- 25%-50%	23	32%
- 50%-75%	14	19%
- >75%	7	10%
Métastases extra-hépatiques, n (%)	38	51%
- Péritoine	10	14%
- Os	9	12%
- Poumon	6	8%
- Ganglion distant	24	32%
- Autre	3	4%
En progression à l'inclusion (Critère RECIST), n (%)	74	100%
Traitements précédents, n (%)		
- Chirurgie de la tumeur primitive	53	72%
- Chirurgie et/ou ablation par radiofréquence des métastases hépatiques	12	16%
- Analogues de la somatostatine	55	74%
- Sunitinib	3	4%
- Chimiothérapie	4	5%
- Interféron	1	1%
Analogue de la somatostatine en cours, n (%)	37	67%

Tableau 6 : Composition corporelle : résumé des moyennes (SD) et valeurs p, en fonction du statut sarcopénique initial

Variable	Sarcopénique n=26	Non sarcopénique n=38	Total n=64	p-value
SM (cm²)	113,9 (24,4)	148,2 (27,1)	134,3 (30,9)	< 0,0001
IMAT (cm²)	8,7 (5,8)	9,8 (6,3)	9,4 (6,1)	0,490
VAT (cm²)	86,3 (82,6)	113,1 (94,1)	102,2 (89,9)	0,248
SAT (cm²)	137,6 (70,5)	158,1 (73,4)	149,8 (72,4)	0,269
TAT (cm²)	232,6 (133,5)	281,0 (135,1)	261,3 (135,5)	0,162
SMD (HU)	40,2 (8,6)	42,0 (8,3)	41,3 (8,4)	0,414
LBM (kg)	40,2 (7,3)	50,5 (8,1)	46,3 (9,3)	< 0,0001
WFM (kg)	20,0 (9,1)	23,3 (9,2)	21,9 (9,2)	0,162
SMI (cm²/m²)	41,0 (5,6)	51,2 (6,9)	47,1 (8,1)	< 0,0001
VATI (cm²/m²)	30,2 (28,0)	39,3 (32,5)	35,6 (30,8)	0,226
SATI (cm²/m²)	50,2 (26,9)	56,3 (28,7)	53,8 (27,9)	0,391

SM = aire de muscle squelettique; IMAT = aire de tissu adipeux intermusculaire; VAT = aire de tissu adipeux viscéral; SAT = aire de tissu adipeux sous-cutané; TAT = aire totale de tissu adipeux; SMD = densité du muscle squelettique; LBM = masse maigre (lean body mass); WFM = masse grasse (whole-body fat mass); SMI = index de masse squelettique (skeletal muscle index); VATI = index de tissu adipeux viscéral (visceral adipose tissue index); SATI = index de tissu adipeux sous-cutané (subcutaneous adipose tissue index).

Tableau 7: Statut sarcopénique en fonction des caractéristiques à l'inclusion

Variable	Catégorie	Total (N=64)	Sarcopénique (N=26)	Non sarcopénique (N=38)	p- value
Sexe	Homme	36 (56,3%)	11 (42,3%)	25 (65,8%)	0,063
	Femme	28 (43,8%)	15 (57,7%)	13 (34,2%)	
Âge (ans)	Moy, (SD)	64,78 (8,33)	64,69 (8,19)	64,84 (8,53)	0,943
Âge catégoriel	< 70 ans	47 (73,4%)	20 (76,9%)	27 (71,1%)	0,602
	≥ 70 ans	17 (26,6%)	6 (23,1%)	11 (28,9%)	
OMS	0	42 (65,6%)	14 (53,8%)	28 (73,7%)	0,101
	1–2	22 (34,4%)	12 (46,2%)	10 (26,3%)	
	< 20	7 (10,9%)	6 (23,1%)	1 (2,6%)	
IMC (kg/m²) catégoriel	[20–25[	26 (40,6%)	9 (34,6%)	17 (44,7%)	0,043
	[25–30[	28 (43,8%)	11 (42,3%)	17 (44,7%)	
	≥ 30	3 (4,7%)	0 (0,0%)	3 (7,9%)	
Grade tumoral	G1	32 (50,0%)	10 (38,5%)	22 (57,9%)	0,127
	G2	32 (50,0%)	16 (61,5%)	16 (42,1%)	
Localisation tumeur	Intestin grêle	56 (87,5%)	22 (84,6%)	34 (89,5%)	0,705
	Autre	8 (12,5%)	4 (15,4%)	4 (10,5%)	
Métastases hépatiques bilatérales	Non	2 (3,2%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)	0,507
	Oui	61 (96,8%)	26 (100,0%)	35 (94,6%)	
Métastases extra- hépatiques	Non	32 (50,0%)	11 (42,3%)	21 (55,3%)	0,309
	Oui	32 (50,0%)	15 (57,7%)	17 (44,7%)	
Cardiopathie carcinoïde	Non	63 (98,4%)	26 (100,0%)	37 (97,4%)	1,00
	Oui	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	
% envahissement hépatique	< 50 %	38 (67,9%)	15 (68,2%)	23 (67,6%)	0,967
	≥ 50 %	18 (32,1%)	7 (31,8%)	11 (32,4%)	
Chirurgie primitif	Non	17 (26,6%)	8 (30,8%)	9 (23,7%)	0,529
	Oui	47 (73,4%)	18 (69,2%)	29 (76,3%)	
Traitement locorégional	Non	55 (85,9%)	23 (88,5%)	32 (84,2%)	0,728
	Oui	9 (14,1%)	3 (11,5%)	6 (15,8%)	
Somatostatine (antécédents)	Non	18 (28,1%)	10 (38,5%)	8 (21,1%)	0,128
	Oui	46 (71,9%)	16 (61,5%)	30 (78,9%)	
Somatostatine (en cours)	Non	16 (34,8%)	5 (31,3%)	11 (36,7%)	0,713
	Oui	30 (65,2%)	11 (68,8%)	19 (63,3%)	
Autre traitement antérieur	Non	53 (82,8%)	22 (84,6%)	31 (81,6%)	1,00
	Oui	11 (17,2%)	4 (15,4%)	7 (18,4%)	
Chromogranine A (ng/mL)	Moy, (SD)	1837,43 (2970,68)	2311,42 (3235,40)	1502,85 (2769,23)	0,207
	≤ LSN	46 (71,9%)	14 (53,8%)	32 (84,2%)	
PAL	]LSN–2,5 LSN]	14 (21,9%)	9 (34,6%)	5 (13,2%)	0,022
	]2,5 LSN–5 LSN]	4 (6,3%)	3 (11,5%)	1 (2,6%)	
Albuminémie (g/L)	Moy, (SD)	40,88 (4,50)	40,43 (5,76)	41,16 (3,60)	0,606
5HIAA urinaires (mg/24 h)	Moy, (SD)	89,60 (94,25)	107,00 (100,76)	76,06 (88,40)	

IMC : index de masse corporelle ; LSN : limite supérieure de la normale ; Moy : moyenne ; Min : minimum ; Max : maximum ; Q1-Q3 : intervalles interquartiles ; SD : écart-type.

Tableau 8 : Analyses univariées des survies selon les caractéristiques initiales				
Variables	Catégories	SSPh HR [IC95%] p	SSP HR [IC95%] p	SG HR [IC95%] p
Âge	<70 ans	0,58 [0,32 ; 1,07] p=0,081	0,55 [0,30 ; 1,00] p=0,048	0,72 [0,31 ; 1,68] p=0,448
	≥70 ans	Réf.	Réf.	Réf.
Sexe	Femme	0,64 [0,37 ; 1,11] p=0,114	0,65 [0,38 ; 1,11] p=0,118	0,47 [0,20 ; 1,10] p=0,083
	Homme	Réf.	Réf.	Réf.
PS OMS	0	1,01 [0,58 ; 1,77] p=0,977	1,05 [0,60 ; 1,83] p=0,871	0,76 [0,34 ; 1,70] p=0,502
	1–2	Réf.	Réf.	Réf.
IMC	<20	1,16 [0,43 ; 3,10] p=0,774	1,48 [0,59 ; 3,72] p=0,403	1,75 [0,55 ; 5,56] p=0,344
	20–25	Réf.	Réf.	Réf.
	25–30	1,21 [0,68 ; 2,17] p=0,520	1,25 [0,70 ; 2,24] p=0,458	0,68 [0,27 ; 1,68] p=0,398
	≥30	2,24 [0,65 ; 7,70] p=0,200	3,10 [0,89 ; 10,79] p=0,076	2,32 [0,51 ; 10,57] p=0,275
Grade tumoral	G1	0,99 [0,58 ; 1,69] p=0,967	1,03 [0,61 ; 1,74] p=0,924	1,64 [0,74 ; 3,63] p=0,220
	G2	Réf.	Réf.	Réf.
Envahissement hépatique	<50%	Réf.	Réf.	Réf.
	≥50%	1,16 [0,64 ; 2,12] p=0,624	1,17 [0,65 ; 2,13] p=0,598	2,59 [1,12 ; 5,98] p=0,026
Localisation	Autre	Réf.	Réf.	Réf.
	Intestin grêle	0,86 [0,40 ; 1,83] p=0,697	0,79 [0,37 ; 1,68] p=0,536	1,20 [0,36 ; 4,01] p=0,768
Métastases extra-hépatiques	Non	Réf.	Réf.	Réf.
	Oui	1,15 [0,68 ; 1,95] p=0,606	1,17 [0,69 ; 1,98] p=0,557	1,78 [0,80 ; 3,96] p=0,160
Délai 1° métastase et inclusion	<12 mois	0,88 [0,51 ; 1,50] p=0,633	0,88 [0,52 ; 1,49] p=0,636	0,99 [0,45 ; 2,20] p=0,987
	≥12 mois	Réf.	Réf.	Réf.
Chirurgie du primitif	Non	Réf.	Réf.	Réf.
	Oui	1,32 [0,72 ; 2,42] p=0,367	1,27 [0,69 ; 2,31] p=0,443	0,92 [0,39 ; 2,21] p=0,859
Analogues SSA en cours	Non	Réf.	Réf.	Réf.
	Oui	1,08 [0,63–1,85] p=0,778	1,00 [0,59 ; 1,7] p=0,999	1,10 [0,5 ; 2,43] p=0,819
Nombre de traitements antérieurs	< 2	0,88 [0,51 ; 1,52] p=0,638	0,88 [0,51 ; 1,51] p=0,636	0,99 [0,44 ; 2,2] p=0,974
	≥ 2	Réf.	Réf.	Réf.

Tableau 9 : Variations des composants corporels entre baseline et post-embolisation					
Paramètre	Variation	Sarcopénique	Non sarcopénique	Total	Test & p-valeur
LBM	Perte	13 (54,2%)	23 (67,6%)	36 (62,1%)	$\chi^2 = 0,527$
	Stabilité	6 (25,0%)	7 (20,6%)	13 (22,4%)	
	Gain	5 (20,8%)	4 (11,8%)	9 (15,5%)	
WFM	Perte	16 (66,7%)	25 (75,8%)	41 (71,9%)	Fisher = 0,739
	Stabilité	2 (8,3%)	2 (6,1%)	4 (7,0%)	
	Gain	6 (25,0%)	6 (18,2%)	12 (21,1%)	
SMD	Perte	15 (62,5%)	19 (59,4%)	34 (60,7%)	Fisher = 0,076
	Stabilité	3 (12,5%)	0 (0,0%)	3 (5,4%)	
	Gain	6 (25,0%)	13 (40,6%)	19 (33,9%)	
VATI	Perte	17 (70,8%)	22 (64,7%)	39 (67,2%)	Fisher = 0,474
	Stabilité	0 (0,0%)	3 (8,8%)	3 (5,2%)	
	Gain	7 (29,2%)	9 (26,5%)	16 (27,6%)	
SATI	Perte	18 (75,0%)	31 (93,9%)	49 (86,0%)	Fisher = 0,073
	Stabilité	1 (4,2%)	1 (3,0%)	2 (3,5%)	
	Gain	5 (20,8%)	1 (3,0%)	6 (10,5%)	

LBM : masse corporelle maigre ; **WFM** : masse grasse totale ; **SMD** : densité musculaire squelettique ; **VATI** : index de tissu adipeux viscéral ; **SATI** : index de tissu adipeux sous-cutané.

Tableau 10 : Variations des composants corporels à 3 mois après évérolimus					
Paramètre	Catégorie	Sarcopénique (N=19)	Non sarcopénique (N=32)	Total (N=51)	Test & p-valeur
LBM	Perte	47,4%	71,9%	62,7%	Fisher p=0,152
	Stabilité	26,3%	18,8%	21,6%	
	Gain	26,3%	9,4%	15,7%	
WFM	Perte	73,7%	80,6%	78,0%	Fisher p=0,248
	Stabilité	10,5%	0,0%	4,0%	
	Gain	15,8%	19,4%	18,0%	
SMD	Perte	52,6%	53,3%	53,1%	Fisher p=0,321
	Stabilité	21,1%	6,7%	12,2%	
	Gain	26,3%	40,0%	34,7%	
VATI	Perte	73,7%	68,8%	70,6%	Wilcoxon p=0,765
	Stabilité	0,0%	6,3%	3,9%	
	Gain	26,3%	25,0%	25,5%	
SATI	Perte	84,2%	96,8%	92,0%	Fisher p=0,262
	Stabilité	5,3%	3,2%	4,0%	
	Gain	10,5%	0,0%	4,0%	

LBM : masse corporelle maigre ; **WFM** : masse grasse totale ; **SMD** : densité musculaire squelettique ; **VATI** : index de tissu adipeux viscéral ; **SATI** : index de tissu adipeux sous-cutané.

Tableau 11 : Variations des composants corporels à 9 mois après évérolimus					
Paramètre	Catégorie	Sarcopénique (N=16)	Non sarcopénique (N=25)	Total (N=41)	Test & p-valeur
LBM	Perte	31,3%	64,0%	51,2%	Fisher p=0,117
	Stabilité	43,8%	20,0%	29,3%	
	Gain	25,0%	16,0%	19,5%	
WFM	Perte	68,8%	76,0%	73,2%	Fisher p=0,684
	Stabilité	0,0%	4,0%	2,4%	
	Gain	31,3%	20,0%	24,4%	
SMD	Perte	68,8%	39,1%	51,3%	Fisher p=0,199
	Stabilité	12,5%	17,4%	15,4%	
	Gain	18,8%	43,5%	33,3%	
VATI	Perte	50,0%	52,0%	51,2%	Fisher p=0,579
	Stabilité	0,0%	8,0%	4,9%	
	Gain	50,0%	40,0%	43,9%	
SATI	Perte	68,8%	88,0%	80,5%	Fisher p=0,210
	Stabilité	6,3%	0,0%	2,4%	
	Gain	25,0%	12,0%	17,1%	

LBM : masse corporelle maigre ; **WFM** : masse grasse totale ; **SMD** : densité musculaire squelettique ; **VATI** : index de tissu adipeux viscéral ; **SATI** : index de tissu adipeux sous-cutané.

Tableau 12 : Variations des composants corporels à 18 mois après évérolimus					
Paramètre	Catégorie	Sarcopénique (N=9)	Non sarcopénique (N=15)	Total (N=24)	Test & p-valeur
LBM	Perte	55,6%	53,3%	54,2%	Fisher p=0,743
	Stabilité	33,3%	20,0%	25,0%	
	Gain	11,1%	26,7%	20,8%	
WFM	Perte	55,6%	66,7%	62,5%	Fisher p=0,786
	Stabilité	0,0%	6,7%	4,2%	
	Gain	44,4%	26,7%	33,3%	
SMD	Perte	66,7%	38,5%	50,0%	Fisher p=0,593
	Stabilité	11,1%	15,4%	13,6%	
	Gain	22,2%	46,2%	36,4%	
VATI	Perte	33,3%	40,0%	37,5%	Wilcoxon p=0,438
	Stabilité	0,0%	6,7%	4,2%	
	Gain	66,7%	53,3%	58,3%	
SATI	Perte	77,8%	80,0%	79,2%	Fisher p=1.00
	Gain	22,2%	13,3%	16,7%	
	Stabilité	0,0%	6,7%	4,2%	

LBM : masse corporelle maigre ; **WFM** : masse grasse totale ; **SMD** : densité musculaire squelettique ; **VATI** : index de tissu adipeux viscéral ; **SATI** : index de tissu adipeux sous-cutané.

Tableau 13 : Résumé des différents types de toxicités de grade ≥ 3 en fonction du statut sarcopénique

Toxicités	Sarcopénique N=22	Non sarcopénique N=35
	N (%)	N (%)
Au moins une toxicité	21 (95,5)	28 (80,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2 (9,1)	4 (11,4)
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (4,5)	
Affections du rein et des voies urinaires	2 (9,1)	1 (2,9)
Affections du système nerveux	2 (9,1)	1 (2,9)
Affections gastro-intestinales	9 (40,9)	11 (31,4)
Affections hématologiques et du système lymphatique	2 (9,1)	5 (14,3)
Affections hépatobiliaires		2 (5,7)
Affections musculosquelettiques et systémiques	1 (4,5)	
Affections oculaires		1 (2,9)
Affections psychiatriques		1 (2,9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3 (13,6)	1 (2,9)
Affections vasculaires		1 (2,9)
Infections et infestations	1 (4,5)	2 (5,7)
Investigations	1 (4,5)	2 (5,7)
Toxicités hépatiques et rénales	16 (72,7)	16 (45,7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	9 (40,9)	9 (25,7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6 (27,3)	7 (20,0)

Tableau 14 : Délais médians des réévaluations scanographiques post-procédure et après introduction de l'évérolimus

	N	Médiane (min-max)
Délai entre la CHE et l'introduction de l'évérolimus (jours)	–	11 (7–20)
Délai entre la dernière CHE et la 1 ^{re} évaluation post-CHE (mois)	61	1,61 (0,69–3,91)
Délai entre début évérolimus et évaluation à 3 mois (mois)	54	2,74 (1,38–4,50)
Délai entre début évérolimus et évaluation à 9 mois (mois)	41	8,84 (7,56–10,97)
Délai entre début évérolimus et évaluation à 18 mois (mois)	24	18,27 (16,69–19,81)

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours Tours, le

CRISTOFOLI Mathieu

37 pages – 10 tableaux – 6 figures

Résumé :

Contexte : Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives constituent un groupe hétérogène dont le pronostic dépend essentiellement du grade tumoral. La sarcopénie évaluée notamment par la mesure de la masse musculaire est un facteur pronostique et prédictif des effets des traitements dans la plupart des cancers, mais cela a été peu étudié dans les TNE. L'objectif de ce travail est de décrire la composition corporelle et d'évaluer sa valeur pronostique et/ou prédictive des effets des traitements chez des patients traités par (chimio)embolisation hépatique puis évérolimus pour une TNE digestive métastatique.

Méthodes : Etude ancillaire d'un essai de phase II évaluant l'apport de l'évérolimus après (chimio)embolisation hépatique chez les patients atteints d'une TNE avec métastase hépatique. Les coupes L3 des scanners abdominaux ont permis de déterminer le statut sarcopénique initial et les paramètres corporels (SMI, VATI, SATI, LBM, WFM et SMD). Les données d'efficacité sont la SSPh, la SSP et la SG. La tolérance des traitements a été analysée par la survenue d'une toxicité de grade ≥ 3 . Les analyses uni/multivariées ont été réalisées par régression logistique pour la toxicité et par modèle de Cox pour les survies. Les paramètres corporels ont également été évalués au cours du suivi.

Résultats : 64 patients ont été inclus dans l'étude (âge médian 66 ans, 44 % de femmes, 50 % TNE G1 et 50 % G2). La prévalence de la sarcopénie à l'inclusion était de 40,6 %. Le statut sarcopénique initiale n'était pas associé à la survie. Un envahissement hépatique $>50\%$ était un facteur de mauvais pronostic pour la SG (HR : 2,54 ; $p=0,033$). Aucun paramètre corporel n'était significativement associé aux survies ou à la tolérance des traitements et ils n'ont pas montré d'évolution significative au cours du suivi.

Conclusion : Aucun paramètre corporel n'apparaît pronostic de survie ou de tolérance dans les TNE digestives avancées traitées par (chimio)-embolisation hépatique puis évérolimus.

Mots clés : TNE ; Sarcopénie, composants corporels ; SMI ; VATI ; SATI ; Evérolimus ; embolisation hépatique

Jury :

Président du Jury : Professeur Mehdi OUAISSI
 Directeur de thèse : Professeur Thierry LECOMTE
 Membres du Jury : Docteure Anaïs JENVRIN
 Docteur Arnaud DOSDA

Date de soutenance : 22 octobre 2025