

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 octobre 2021

Par Camille Salacroup

Né(e) le 16 octobre 1992 à Saint-Céré

Étude de la prévalence et de l'impact de la sarcopénie dans le cancer du pancréas : étude pilote prospective

Thèse dirigée par M. Le Professeur Pierre JESUS

Examineurs :

Mme. Le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT, PU-PH

M. Le Professeur Pierre JESUS, PU-PH

M. Le Professeur Aymeric ROUCHAUD, PU-PH

Mme. Le Docteur Élise DELUCHE, MCU-PH

Mme. Le Docteur Élisabeth ANTOINE

Présidente

Directeur de thèse

Juge

Juge

Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 octobre 2021

Par Camille Salacroup

Né(e) le 16 octobre 1992 à Saint-Céré

Étude de la prévalence et de l'impact de la sarcopénie dans le cancer du pancréas : étude pilote prospective

Thèse dirigée par M. Le Professeur Pierre JESUS

Examineurs :

Mme. Le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT, PU-PH

M. Le Professeur Pierre JESUS, PU-PH

M. Le Professeur Aymeric ROUCHAUD, PU-PH

Mme. Le Docteur Élise DELUCHE, MCU-PH

Mme. Le Docteur Élisabeth ANTOINE

Présidente

Directeur de thèse

Juge

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

A Papa, pour toujours à mes côtés.

La rigueur vient toujours à bout de l'obstacle.

Léonard de Vinci

Remerciements

Au jury,

A Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT,

*Professeur des Universités d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques et Médecine de la Reproduction au CHU de Limoges,
Praticien Hospitalier, Responsable de service.*

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger cette thèse.

Je tenais à vous témoigner mes sincères remerciements pour l'enseignement que vous m'avez transmis depuis l'externat, pour votre disponibilité et votre grande bienveillance tout au long de mon internat.

L'humanité dont vous faites preuve envers vos patients me laisse admirative et sera toujours pour moi le meilleur des exemples.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Pierre JESUS,

*Professeur des Universités de Nutrition au CHU de Limoges,
Praticien Hospitalier, Responsable de service.*

Je te remercie de ton aide précieuse dans l'élaboration de ce travail riche en rebondissements mais tellement enrichissant. Merci pour ton écoute, ta disponibilité, et ta bonne humeur.

Merci de m'avoir enseigné cette belle spécialité.

Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Aymeric ROUCHAUD,

*Professeur des Universités de Neuroradiologie au CHU de Limoges,
Praticien Hospitalier, Responsable adjoint de service*

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail et de faire partie de ce jury et je t'en remercie. Merci pour ta collaboration dans cette thèse qui a été précieuse.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Élise DELUCHE,

*Maitre de Conférence des Universités d'Oncologie médicale au CHU de Limoges,
Praticien Hospitalier, Responsable adjointe de service*

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse et je vous en remercie. Vous avez pris le temps au début de l'élaboration du protocole, de nous faire part de votre regard et expérience d'Oncologue et je vous en remercie.

Veuillez trouver ici, l'expression de mon respect et de ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Élisabeth ANTOINE,

C'est un réel plaisir de te compter parmi les membres du jury. Merci pour ton soutien durant ces années d'études, et pour ton partage d'expérience. J'admire ton dynamisme à tout épreuve. Pouvoir terminer mon internat à tes côtés est un vrai bonheur. Merci d'être ma marraine de profession et de cœur.

Aux différentes personnes que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mon internat,

Au service de Diabétologie, Endocrinologie, Nutrition du CH de Tulle

Merci au Docteur Haulot de m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne, de m'avoir fait découvrir le monde de la diabétologie, et d'avoir partagé votre expérience. Cela restera pour moi un souvenir intense, riche d'enseignements et de partages. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Merci à toute l'équipe paramédicale, vous avez été merveilleux avec moi, j'ai pu grandir à vos côtés, je garderai en mémoire cette convivialité de chaque instant.

A l'Unité Transversale de Nutrition du CHU de Limoges

Bien évidemment un immense merci à l'ensemble de l'UTN sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour. Merci à Philippe, Blanche, Marianna, Sandrine (on y est arrivé !), Catherine, Huguette, Nathalie, Laure, pour votre aide et dévouement dans cette étude. Maintenant « madame Sarcopan » vous laisse tranquille, et c'est avec plaisir que je vous retrouve le prochain semestre.

Au service de Diabétologie, Endocrinologie du CHU de Limoges

Merci à Sophie, Anne, Laurence, Pauline, Camille, Maud pour votre accessibilité, votre écoute et votre gentillesse. Apprendre à vos côtés est un réel plaisir et je suis reconnaissante de pouvoir finir ma formation auprès de vous.

Merci à toute l'équipe paramédicale pour votre bonne humeur.

Merci à Sophie de taper mes longs courriers et pour ta présence.

Au service de Médecine Interne, Rhumatologie, Maladies Infectieuses et Tropicales du CH de Brive-la-Gaillarde

Merci au Docteur Abraham de m'avoir accueilli dans son service.

Merci à Guillaume pour ton enseignement de la Médecine Interne et pour ta confiance. J'ai gagné en autonomie et confiance en moi à tes côtés et je t'en remercie.

Merci à Adel, Marine, Marion, Patricia, Youssef pour votre gentillesse et bonne humeur.

Au service de Diabétologie, Endocrinologie du CHU de Montpellier

Merci au Professeur Renard de m'avoir accueilli dans votre service. Cet inter-CHU était une réelle source d'enrichissement professionnel et personnel. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'apprendre à vos côtés. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Merci à toute l'équipe de l'AMTIM, apprendre à vos côtés était un réel bonheur chaque jour.

Merci à Isabelle, Caroline, Thierry et Alexandra pour vos enseignements et la confiance que vous m'avez accordé.

Merci à l'ensemble des praticiens qui m'ont permis d'assisté à leurs consultations, et pour les nombreux échanges que nous avons eus.

Au **Docteur Pralong**, merci de m'avoir permis de continuer ma formation à l'échographie thyroïdienne et cervicale lors de mon stage à Brive. Je me souviendrai de ton enthousiasme lors de mes premières cytoponctions.

A mes amis et co-internes,

A mes co-internes, Florine, François, Yara, Christelle, Robin, Mathilde, Ariane, Alexandra, pour tous ces bons moments partagés en stage, mais aussi aux JNDES à Paris (c'était sympa Barcelone !), au week-end à La Rochelle, au congrès à Marseille, aux soirées de DES. Mon internat n'aurait pas été le même sans vous.

A Camille, un immense merci pour ton travail de titan. Merci d'avoir accepté de participer à ce travail et d'avoir consacré tant de temps à l'analyse de ces scanners. Cette thèse n'aurait pu être réalisée sans ton investissement, et je t'en suis extrêmement reconnaissante. Je te souhaite plein de bonheur pour la suite. Tu feras un papa formidable !

A Dora, Dimitri, Quang, ce semestre à Brive n'aurait pas été pareil sans vous. Merci pour ces fou-rires, ces futsals, et ces cafés du matin !

A Laura, une de mes plus belles rencontres de l'internat. Je me souviendrai de nos débuts à Tulle, à partager nos galères mais aussi plein de bons moments. Merci d'avoir été là et d'être là. J'ai de la chance de vous avoir avec Quentin auprès de moi.

A Michel et Julien (la coloc du troisième étage), Loïc et Clément, Théa, pour ce semestre à Tulle.

A Alizée, Margaux et Philippine, mes (g)old friends, pour toutes ces années d'études passées ensemble. Pour les rires en amphi, les week-end soldes à Paris Londres et Bordeaux, les vacances à Saint-Jean, Malte, Bali (ce souvenir !), et les soirées limougeaudes. Et bien sûr, les soirées révision et week-end BU, les premières gardes d'externat, les angoisses des partiels, tous ces moments étaient plus simples avec vous. Plein de belles choses nous attendent ! Love you.

A Antoine, Claire, Édith, France, Guillaume, Kélian, Manon, Mathilde, Paul. Merci pour ces années passées ensemble. Je me souviendrai toujours de cette dernière année d'externat, de ces heures passées à la BU mais qui étaient faciles à vivre à vos côtés. Merci pour ce week-end de folie à Collonges-la-Rouge, ce week-end au ski au Mont-Dore. La suite ne sera que plus belle !

A Céline, Émilie, Marie-Camille. Je suis heureuse de faire mon internat à vos côtés.

Aux nouvelles rencontres de l'internat, Léa, Pénélope, Clara, Antonin, Marie-Laure, Thibault (alias « mange-tout-moquetas »), Caroline, Clovis, Thomas, Simon, Élise.

A mes co-internes de Montpellier, merci Anne-Claire de m'avoir pris sous ton aile, tu fais partie des belles rencontres de mon internat, je te souhaite plein de réussite pour cette nouvelle vie d'Assistante et plein de bonheur avec Max. J'espère un jour te faire découvrir Limoges, tu verras ce n'est pas si terrible. A Clotilde, Faisal, Laetitia, Lise, Quentin, Carole-Anne, Cécilia, Maëlle, Noémie, Tim, merci pour ces jeudis de l'Endoc. On se revoit vite à Lyon !

A mes amis depuis toujours, Benjamin, Arnaud (merci d'être là), David, Mathilde (ces soirées C²MD resteront mémorables !), Alexis (ta présence et ta compréhension me touchent toujours autant), Andréa, Thomas et Léa.

A ma famille,

A **mes parents**, merci infiniment pour votre soutien sans faille depuis toujours. Merci pour votre amour et votre force qui me poussent chaque jour. Cela n'aurait pas été possible sans vous. Je vous aime de tout mon cœur.

A **Laura**, merci de m'avoir soutenu durant ces longues années d'études, de m'avoir aidé à relativiser quand la pression montait. Tu es mon rayon de soleil quand tout devient trop sombre. J'admire ton optimisme. Je te souhaite d'être heureuse et serai toujours à tes côtés.

A **Alexandre**, merci pour ton soutien, ta bonne humeur et ta bienveillance.

A **mamie Lu et papi René**, merci d'avoir été toujours là. Merci pour votre bienveillance, votre amour, et votre investissement dans mes études. Ça y est papi, on y est enfin à cette thèse que tu as tant attendu ! Mamie, tu vas pouvoir finir la collection ! Je vous aime de tout mon cœur.

A **mamie Christiane et papi Michel**, merci pour les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A **Francis**, de l'autre côté du globe je sais que tu penses à nous. Peut-être qu'un jour la vie me conduira à Tahiti, qui sait ?

A **Julia**, merci de participer à ma culture générale hors médecine. Tes BD et livres sont toujours un plaisir à lire.

A **François**, pour moi tu fais partie de la famille, merci de ta présence depuis le début de ces longues études. Merci pour ces parties de tennis et courses à pieds qui me faisaient sortir la tête des révisions. Merci d'être là.

A **Ghis**, merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur communicative. Merci d'être là.

A **Philippe**, merci pour ces discussions que nous partageons, j'essaierai de suivre ton conseil et de continuer « à enchanter ma vie ».

A **Xavier**, merci d'avoir croisé ma route. Ton soutien et ton amour sont une force pour moi chaque jour. Un beau chemin ensemble nous attend. Je t'aime.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations	22
Table des illustrations	23
Table des tableaux	24
I. Le cancer du pancréas	25
I.1. Généralités	25
I.1.1. Anatomie	25
I.1.2. Rapports vasculaires et lymphatiques	26
I.1.3. Fonctions physiologiques	27
I.2. Épidémiologie	29
I.2.1. En France (métropolitaine)	29
I.2.1.1. Incidence	29
I.2.1.2. Mortalité	29
I.2.1.3. Survie	29
I.2.2. Dans le monde	29
I.3. Facteurs de risque	30
I.3.1. Facteurs de risque environnementaux	30
I.3.1.1. Tabagisme actif	30
I.3.1.2. Alcool	30
I.3.1.3. Obésité	30
I.3.1.4. Diabète de type 2	30
I.3.1.5. Pancréatite chronique calcifiante (PCC)	30
I.3.1.6. Exposition professionnelle à des produits chimiques	31
I.3.2. Facteurs de risque constitutionnels	31
I.3.3. Facteurs de risque incertains	31
I.4. Lésions pré-néoplasiques	31
I.5. Classification thérapeutique	32
I.6. Traitement	34
I.6.1. Tumeur résécable d'emblée	34
I.6.1.1. La chirurgie à visée curative	34
I.6.1.2. La chimiothérapie adjuvante	34
I.6.2. Tumeur <i>borderline</i>	34
I.6.2.1. Traitement	34
I.6.2.2. Évaluation de la réponse tumorale	34
I.6.2.3. Synthèse – Arbre décisionnel (Algorithme)	35
I.6.3. Tumeur localement avancée	35
I.6.3.1. La chimiothérapie d'induction	35
I.6.3.2. La radiothérapie	35
I.6.3.3. La chirurgie	35
I.6.3.4. Synthèse – Arbre décisionnel (Algorithme)	36
I.6.4. Tumeur métastatique	36
I.6.4.1. Chimiothérapie de première ligne	36
I.6.4.2. Chimiothérapie de deuxième ligne	37
I.6.4.3. Chimiothérapie de troisième ligne	37
I.6.4.4. Synthèse – Arbre décisionnel (Algorithme)	38
II. Dénutrition et Sarcopénie	39

II.1. Dénutrition	39
II.1.1. Définition de la dénutrition	39
II.1.2. Diagnostic de la dénutrition.....	39
II.1.2.1. Diagnostic.....	39
II.1.2.2. Sévérité	40
II.1.2.3. Diagnostic et sévérité chez le sujet âgé de 70ans ou plus.....	41
II.2. Sarcopénie	41
II.2.1. Définition de la sarcopénie.....	41
II.2.2. La sarcopénie en pratique clinique	43
II.2.2.1. Dépistage	43
II.2.2.2. Diagnostic.....	44
II.2.2.3. Sévérité	46
II.2.2.4. Seuils établis	47
II.2.2.5. Algorithme	48
II.2.3. Sarcopénie au cours du temps	48
II.2.4. Catégories de sarcopénie	50
II.2.5. Impact de la sarcopénie.....	50
III. Sarcopénie dans le cancer du pancréas	51
III.1. Physiopathologie de la sarcopénie dans le cancer du pancréas.....	51
III.2. Évaluation radiologique	52
III.3. Prévalence de la sarcopénie dans le cancer du pancréas	52
III.4. Impact de la sarcopénie dans le cancer du pancréas	52
III.5. Perspectives thérapeutiques	54
IV. Objectifs de la thèse	55
V. Insertion de l'article	56
V.1. RESUME	56
V.2. Introduction	57
V.3. Matériel et méthodes.....	57
V.4. Résultats	60
V.5. Discussion	61
V.6. Conclusion	64
Références bibliographiques.....	72
Annexes	76
Serment d'Hippocrate	79

Liste des abréviations

AP	Adénocarcinome du pancréas
ASM	Appendicular skeletal muscle mass
BIA	Bioelectrical impedance analysis
CI	Calorimétrie indirecte
CNO	Compléments nutritionnels oraux
CP	Cancer du pancreas
CRP	Protéine C-réactive
DER	Dépense énergétique de repos
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FTSST	Five Times Sit to Stand Test
HAS	Haute Autorité de Santé
HGS	Hand Grip Strength
IMC	Indice de masse corporelle
IMNG	Indice de masse non grasse
IMS	Index de masse musculaire squelettique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LSN	Limite supérieure de la normale
MG	Masse grasse
MM	Masse maigre
NA	Nutrition artificielle
NE	Nutrition entérale
NP	Nutrition parentérale
PS	Performance Status
QR	Quotient respiratoire
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SMM	Skeletal muscle mass
TDM	Tomodensitométrie
5-FU	5-fluoro-uracile

Table des illustrations

Figure 1 : Segmentation du pancréas (EMC : Radioanatomie du pancréas).....	25
Figure 2 : Rapport anatomique du pancréas (Copyright ©sanofi-aventis France).....	27
Figure 3 : Histologie du pancréas.....	28
Figure 4 : Traitements pour cancer résécable ou <i>borderline</i>	35
Figure 5 : Traitements pour cancer localement avancé.....	36
Figure 6 : Traitements pour cancer métastatique.....	38
Figure 7 : Définition de la sarcopénie selon EWGSOP 2010.....	41
Figure 8 : Définitions des différents stades de la sarcopénie selon EWGSOP 2010.....	42
Figure 9 : Définition de la sarcopénie selon EWGSOP2 2018.....	43
Figure 10 : Algorithme EWGSOP2 : étapes “Find-Assess-Confirm-Severity”.....	48
Figure 11 : Données normatives pour la force de préhension au cours de la vie chez les hommes et les femmes au Royaume-Uni.....	49
Figure 12 : La force musculaire au cours de la vie.....	49
Figure 13 : Large éventail de facteurs contribuant au développement de la sarcopénie.....	50

Table des tableaux

Tableau 1 : Fonctions physiologiques du pancréas.....	27
Tableau 2 : Classification TNM 2017 du cancer du pancréas.....	32
Tableau 3 : Synthèse des stades pTNM.....	33
Tableau 4 : Définition des critères de résecabilité selon le stade d'envahissement vasculaire selon le <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN).....	33
Tableau 5 : Critères phénotypiques utilisés dans le diagnostic de dénutrition selon la HAS....	39
Tableau 6 : Méthodes et seuils proposés selon la HAS de 2019 pour l'adulte de moins de 70 ans pour évaluer la réduction de la masse et de la fonction musculaire.....	39
Tableau 7 : Critères étiologiques utilisés dans le diagnostic de dénutrition selon la HAS.....	40
Tableau 8 : Degré de sévérité de la dénutrition selon la HAS.....	40
Tableau 9 : Critères de dénutrition chez le sujet de 70ans ou plus selon la HAS de 2007.....	41
Tableau 10 : Questionnaire SARC-F.....	44
Tableau 11 : Examens pour l'évaluation de la force musculaire.....	44
Tableau 12 : Examens pour l'évaluation de la quantité et qualité musculaire.....	45
Tableau 13 : Examens pour l'évaluation de la performance physique.....	46
Tableau 14 : Seuils définissant la sarcopénie d'après l'EWGSOP2.....	47
Tableau 15 : Prévalence de la sarcopénie avant traitement dans 4 études sélectionnées incluant des adultes présentant un cancer du pancréas.....	52
Tableau 16 : Résumé des études rapportant l'impact de la sarcopénie préopératoire sur la morbidité et la mortalité.....	53

I. Le cancer du pancréas

I.1. Généralités

I.1.1. Anatomie

Le pancréas est une volumineuse glande impaire annexe du tube digestif, profondément situé dans la région épigastrique, en avant des vertèbres lombaires, entre le duodénum et la rate, et en arrière de l'estomac. Il est allongé selon un axe oblique en haut et à gauche en direction du hile splénique (1). Sa position est rétro-péritonéale. En moyenne, il mesure 15 à 25 cm de long, 4 cm de large et 2 cm d'épaisseur, et pèse environ 80 grammes.

Il est classiquement segmenté en quatre parties : le tête, l'isthme, le corps, et la queue.

- **La tête**, partie la plus large, est située à l'intérieur du cadre duodénal auquel elle adhère intimement. Le crochet (ou processus unciné, ou petit pancréas de Winslow) est un prolongement de la tête à sa partie inférieure le long du 3^{ème} duodénum.
- **L'isthme** sépare la tête du corps. Il est situé en avant des vaisseaux mésentériques supérieurs.
- **Le corps** est oblique vers le haut, la gauche et l'arrière.
- **La queue**, légèrement mobile, continue la direction du corps après le croisement du bord supérieur de la glande par l'artère splénique.

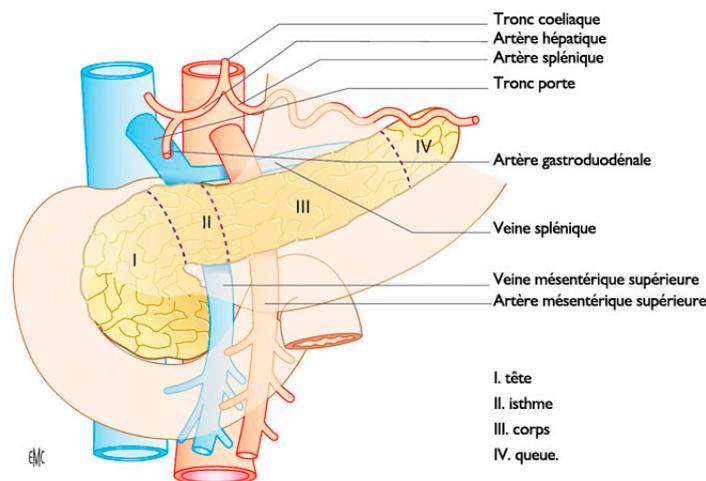


Figure 1 : Segmentation du pancréas (EMC : Radioanatomie du pancréas)

Le pancréas est parcouru sur toute sa longueur par le canal pancréatique principal (ou canal de Wirsung). Son calibre moyen est de 1,5 mm au niveau de la queue et augmente à 3 mm au niveau de la tête. Il collecte les sucs digestifs pancréatiques et rejoint le canal cholédoque à la partie basse de la tête du pancréas, en s'abouchant en regard de la papille duodénale majeure, ou ampoule de Vater, située au niveau du 2^{ème} duodénum. L'ensemble est entouré par un sphincter commun, le sphincter d'Oddi.

Dans environ 70% des cas, il existe un canal pancréatique accessoire (ou canal de Santorini) qui dérive du pancréas dorsal et draine la partie haute de la tête, en s'abouchant en regard de la papille duodénale mineure à la partie haute du 2^{ème} duodénum.

I.1.2. Rapports vasculaires et lymphatiques

La vascularisation artérielle provient des artères gastro-duodénale, mésentérique supérieure et splénique (1).

- **L'artère gastro-duodénale** irrigue la tête du pancréas, et donne
 - Des branches collatérales : *l'artère pancréatico-duodénale supéro-postérieure, l'artère supra-duodénale, et l'artère rétro-duodénale.*
 - Des branches terminales : *l'artère gastro-omental droite, et l'artère pancréatico-duodénale supéro-antérieure.*
- **L'artère mésentérique supérieure** donne
 - *L'artère pancréatique inférieure* qui irrigue le corps et la queue du pancréas et *l'artère pancréatico-duodénale inférieure* qui irrigue la tête du pancréas.
- **L'artère splénique** irrigue le corps et la queue du pancréas, et donne successivement :
 - *L'artère pancréatique dorsale, l'artère grande pancréatique, les artères de la queue du pancréas de nombre variable.*

La vascularisation veineuse se draine dans le système porte, situé derrière le pancréas, et comprend :

- **La veine pancréatico-duodénale supérieure**
- **La veine pancréatico-duodénale inférieure** qui se draine dans la veine gastro-omental droite, affluent de la veine mésentérique supérieure.
- Le reste du système veineux se draine dans la veine splénique, la veine gastrique gauche, la veine mésentérique supérieure, ou par l'intermédiaire de la veine pancréatique inférieure.

Les vaisseaux lymphatiques pancréatiques se drainent dans les lymphonœuds spléniques, pancréatiques supérieurs et inférieurs, rétro et subpyloriques, pancréaticoduodénaux.

L'innervation provient des plexus coélique et mésentérique supérieur. Le pancréas reçoit une innervation sympathique par les nerfs splanchniques et une innervation parasympathique par le nerf vague.

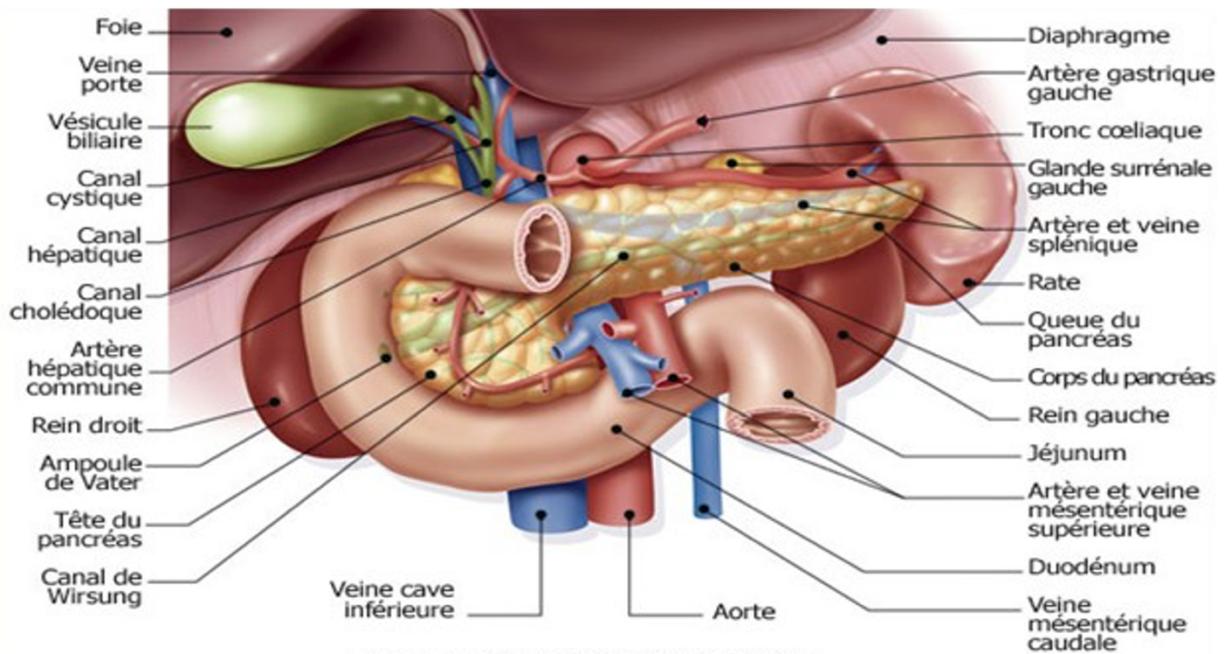


Figure 2 : Rapport anatomique du pancréas (Copyright ©sanofi-aventis France)

I.1.3. Fonctions physiologiques

Le parenchyme pancréatique est constitué de l'association de deux tissus glandulaires, exocrine et endocrine (Tableau 1) (2).

Tableau 1 : Fonctions physiologiques du pancréas (2)

Fonction EXOCRINE	Fonction ENDOCRINE
<p>Participation à la digestion</p> <p>Dégradation des protéines, lipides et glucides provenant de l'alimentation pour permettre leur absorption dans l'intestin</p>	<p>Régulation du métabolisme énergétique, en particulier l'homéostasie glucidique</p>
<p>Tissu formé de cellules acineuses qui sécrètent le suc pancréatique riche en enzymes digestives (98% des cellules) :</p> <p>Enzymes protéolytiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forme active dans le duodénum : trypsine, carboxypeptidase, chymotrypsine, élastase <p>Enzymes lipolytiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forme active dans le duodénum : lipase, colipase, phospholipase A1 et A2, cholestérol estérase 	<p>Tissu organisé en îlots de Langerhans (1-2% des cellules) :</p> <p>Cellules α_2 : sécrètent le glucagon, hormone hyperglycémiant</p> <p>Cellules β : sécrètent l'insuline, hormone hypoglycémiant</p> <p>Cellules δ ou α_1 : sécrètent la somatostatine, hormone au large rôle inhibiteur</p>

Enzymes amylolytiques :

- α -amylase (glycosidase)

Sécrétion alcaline : sécrétion hydroélectrolytique riche en ions bicarbonates, qui permet le fonctionnement optimal des enzymes pancréatiques en neutralisant l'acidité gastrique

Facteur intrinsèque pancréatique : se lie à la cobalamine afin de la protéger des bactéries intestinales

Cellules PP : sécrètent le polypeptide pancréatique, inhibiteur de la sécrétion des enzymes pancréatiques

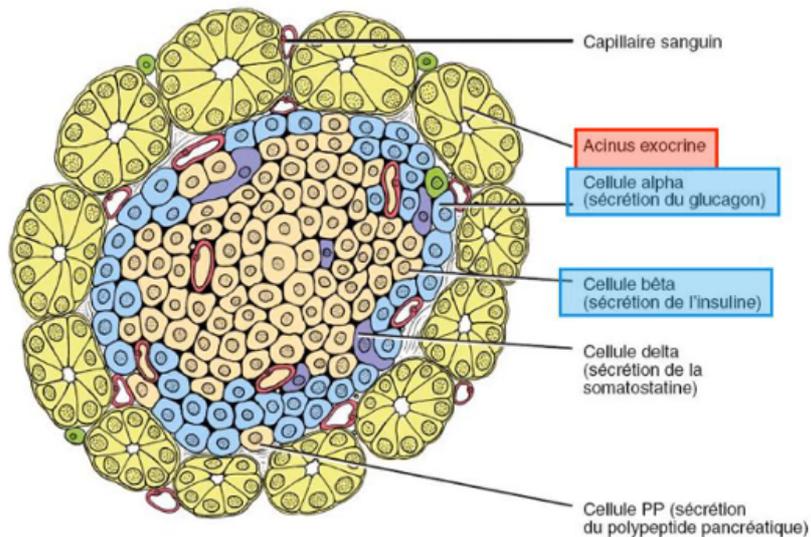


Figure 3 : Histologie du pancréas (2)

I.2. Épidémiologie

I.2.1. En France (métropolitaine)

En France, en 2018, le cancer du pancréas (CP) était le 9^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 7^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme. Il se situe au second rang des cancers digestifs après le cancer colorectal (3).

I.2.1.1. Incidence

Il est important de souligner que son incidence a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes en 30 ans (4). L'incidence estimée de la maladie, en 2018, était de 14 200 nouveaux cas (4).

Chez l'homme, le taux d'incidence augmentait en moyenne de 2,7 % par an entre 1990 et 2018 (5,2 pour 100 000 en 1990 contre 11,0 en 2018). Cette tendance persistait au cours de la période récente 2010-2018 avec une variation annuelle moyenne de 2,6 % (4).

Chez la femme, le taux d'incidence s'accroissait en moyenne de 3,8 % par an entre 1990 et 2018 (2,7 pour 100 000 en 1990 contre 7,7 en 2018). Sur la période récente 2010-2018, cette augmentation annuelle moyenne ralentissait, bien que restant au-delà de 3 %, elle était de 3,2 % par an (4). Le rapport du taux d'incidence annuel hommes/femmes est donc de 1,5.

Le risque de développer un CP est faible jusqu'à 50 ans, avec moins de 5 % des cas, puis augmente avec un pic de fréquence entre 65 et 75 ans (4). Il existe, en France, un gradient décroissant du nord au sud, laissant supposer que des facteurs génétiques, des modes de vie et des facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle.

I.2.1.2. Mortalité

Le nombre estimé de décès, en 2018, par CP était de 11 400 (5 800 hommes et 5 600 femmes). Chez l'homme, le taux de mortalité augmentait de 0,4 % par an entre 2010 et 2018. Chez la femme, le taux de mortalité augmentait de façon plus marquée, de 1,4 % par an entre 2010 et 2018 (3). Troisième cause de mortalité par cancer, le CP pourrait se hisser à la deuxième place d'ici 2030-2040, en France comme dans le monde, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (5).

I.2.1.3. Survie

Le CP est l'un des cancers avec le pronostic le plus sombre. Cela est expliqué par un diagnostic le plus souvent à un stade évolué non résécable, du fait du caractère longtemps asymptomatique. La survie nette (survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié), standardisée est de 39 % à 1 an et de 11 % à 5 ans pour les cas diagnostiqués en 2010-2015 (6). La survie nette à 5 ans est presque 4 fois plus élevée à 50 ans (19 %) qu'à 80 ans (5 %). On constate une amélioration de la survie nette au cours du temps avec un doublement de la survie entre 1990 et 2015, mais qui reste très basse chez les personnes âgées.

I.2.2. Dans le monde

Au niveau mondial, en 2020, le nombre de cas de CP était estimé à 495 773, tous âge et sexe confondus, avec un nombre de décès de 466 003 par an. Le CP est classé au 13^{ème} rang des

cancers les plus fréquents et au 7^{ème} rang des causes de mortalité par cancer dans le monde (7).

I.3. Facteurs de risque

Le nombre de facteurs de risque identifiés est important et varié. Ils peuvent être interdépendants, permettant l'existence de plusieurs voies étiologiques sous-jacentes communes et, éventuellement, de voies cancérigènes spécifiques. Cependant, pour la plupart des facteurs de risque, les associations sont généralement modestes (avec des risques relatifs compris entre 1,2 et 1,8), rendant difficile l'identification d'un groupe à haut risque qui bénéficierait d'un dépistage.

I.3.1. Facteurs de risque environnementaux

I.3.1.1. Tabagisme actif

Le tabagisme est un facteur de risque connu dans la cancérogénèse de nombreuses tumeurs, et le mieux établi pour le CP (8,9). Une analyse de 12 études cas-témoins au sein de l'*International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium* a confirmé que le tabagisme est associé à un risque 2,2 fois plus élevé de CP (Intervalle de confiance (IC) à 95 % [1,7-2,8]). Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées et la durée du tabagisme, mais aucune tendance du risque n'a été observée pour l'âge au début du tabagisme. Après environ 20 ans d'arrêt du tabac, le risque de CP revient à celui de personnes n'ayant jamais fumé, soit 1,2 (IC à 95 % [1,0-1,3]) (10).

I.3.1.2. Alcool

L'alcool n'était pas jusqu'à présent un facteur de risque indépendant clairement identifié. Cependant, des données récentes suggèrent un sur-risque chez les forts consommateurs (>60g/jour) de sexe masculin, estimé à 1,63 (IC95% [1,16, 2,29]) (11). Ce sur-risque n'est pas retrouvé chez les femmes.

I.3.1.3. Obésité

De nombreuses études bien conduites et des méta analyses ont démontré le lien entre obésité et CP. Les personnes en obésité présentent un risque accru de CP de 20 % par rapport aux personnes de poids normal (9).

I.3.1.4. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 peut être révélateur de la maladie, en être la conséquence, mais il est aussi un facteur de risque indépendant validé avec une augmentation du risque de 50 % chez les patients porteurs d'un diabète de type 2. Ce risque perdure après 15-20 ans d'évolution du diabète, et diminue à 30 % 20 ans après le diagnostic de diabète (9,12).

I.3.1.5. Pancréatite chronique calcifiante (PCC)

La PCC multiplie par 14 le risque de survenue d'un adénocarcinome pancréatique. Néanmoins, en pratique clinique la proportion d'adénocarcinomes pancréatiques attribuables à une PCC est très faible, inférieur à 5 % (13).

I.3.1.6. Exposition professionnelle à des produits chimiques

Certains toxiques industriels ont été incriminés tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les hydrocarbures chlorés, les insecticides organochlorés, les métaux (nickel, chrome) et seraient associés à 5% des cancers pancréatiques (9).

I.3.2. Facteurs de risque constitutionnels

Dans 10 % des cas, les cancers du pancréas sont héréditaires. Les cancers syndromiques (15 à 20 % des cancers héréditaires) sont liés à une mutation génétique à transmission autosomique dominante le plus souvent :

- Le syndrome sein-ovaire lié à une mutation du gène BRCA (1 ou 2) ;
- Le syndrome de Peutz-Jeghers par mutation du gène STK11 ;
- Le syndrome du nævus dysplasique FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma) par atteinte des gènes p16 et CDKN2 ;
- Le syndrome de Lynch (aussi appelé cancer colorectal héréditaire sans polypose, ou HNPCC) par mutation des gènes MMR.

La mutation est parfois autosomique récessive :

- La pancréatite chronique héréditaire avec mutation du gène PRSS1 ou du gène SPINK 1 qui multiplie le risque par 50 surtout en cas de tabagisme associé (14) ;
- La mucoviscidose par mutation du gène CFTR pour laquelle le sur-risque est moins bien connu en raison du pronostic à court terme de la maladie sous-jacente.

Les cancers non syndromiques qui sont les cancers pancréatiques familiaux (CaPaFa) (85 % des formes familiales) correspondent à une agrégation familiale de plusieurs cas de cancers pancréatiques au sein d'une même famille sans syndrome génétique associé avec au moins 2 apparentés au premier degré ou 3 apparentés quel que soit le degré de parenté.

I.3.3. Facteurs de risque incertains

D'autres facteurs de risque sont cités dans la littérature, mais leur responsabilité est pour l'instant incertaine, nécessitant des études complémentaires. Les maladies auto-immunes et les allergies (9,15), l'infection à *Helicobacter Pylori* (9,16), les maladies bucco-dentaires (9,17), un groupe sanguin non-O (9,18), la cholécystectomie et gastrectomie, les événements thrombo-emboliques, l'hépatite B et C ont été évoqués, mais ne sont pas des facteurs de risques validés (9). De même, le rôle protecteur de certains médicaments (Aspirine, Metformine) n'est pas confirmé dans les méta-analyses publiées (19,20).

I.4. Lésions pré-néoplasiques

Il existe des lésions précancéreuses reconnues du cancer du pancréas (21) :

- Le **cystadénome mucineux** correspond à une lésion kystique sécrétant de la mucine qui atteint préférentiellement la femme pour lequel le potentiel malin est clairement identifié.
- Les **PanIN** (*Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*) qui sont des néoplasies intraépithéliales des petits canaux pancréatiques qui peuvent évoluer de la dysplasie

vers le cancer invasif dont le diagnostic n'est qu'histologique et qui ne peuvent faire l'objet d'aucun dépistage radiologique.

- Les **TIPMP** (Tumeurs intra canalaies papillaires et mucineuses) favorisent la survenue d'un adénocarcinome pancréatique surtout s'il existe une atteinte du canal pancréatique principal. Les lésions de TIPMP peuvent être associées à des lésions de PanIN. Les progrès de l'imagerie permettent la mise en évidence des lésions de TIPMP auparavant méconnues. Le risque de développer un carcinome invasif sur TIPMP est temps dépendant (29 % à 10 ans), surtout s'il existe une atteinte du canal principal.

I.5. Classification thérapeutique

La classification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* et de l'*Union for International Cancer Control (UICC)* 2017 (8^{ème} version) (Tableau 2 et 3) s'applique aux carcinomes du pancréas exocrine et aux carcinomes neuroendocrines de haut grade. La maladie doit être confirmée histologiquement ou par cytologie (22).

Tableau 2 : Classification TNM 2017 du cancer du pancréas (22)

Tumeur primitive (T)	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension
Tx	Non évaluable
T0	Non retrouvée
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur ≥ 1 cm et ≤ 2 cm
T2	Tumeur > 2 et ≤ 4 cm
T3	Tumeur > 4 cm
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque, l'artère mésentérique supérieure et/ou l'artère hépatique commune
Envahissement des ganglions régionaux (N)	
Nx	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 ganglions régionaux métastatiques
N2	≥ 4 ganglions régionaux métastatiques
Métastases à distance (M)	
Mx	Non évaluable
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Classiquement, les adénopathies régionales sont définies comme étant celles :

- du pédicule hépatique, de l'artère hépatique commune, de la veine porte, pyloriques, antérieurs ou postérieurs aux vaisseaux pancréatico-duodénaux, et le long de la VMS et du bord latéral droit de l'AMS, pour les tumeurs de la tête et de l'isthme.
- le long de l'artère hépatique commune, du tronc cœliaque, de l'artère splénique, et du hile splénique, pour les tumeurs du corps et de la queue.

Les atteintes des autres groupes lymphatiques sont considérées comme des métastases à distance (22).

Tableau 3 : Synthèse des stades pTNM (22)

Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	Tout T	N2	M0
	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

En pratique, la séparation des tumeurs en fonction de leur caractère résécable, borderline, localement avancé ou métastatique (Tableau 4) est plus utile que la classification TNM (22).

Tableau 4 : Définition des critères de résécabilité selon le stade d'envahissement vasculaire selon le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (22).

NCCN 2015 – Consensus Isaji et al., 2018			
	Résécable	Borderline	Localement avancé
VMS/VP	Contact < 180° sans irrégularité du calibre de la veine	Contact ≥ 180° Contact < 180° avec irrégularité du calibre de la veine sans occlusion et/ou occlusion tumorale chirurgicalement reconstructible	Occlusion tumorale chirurgicalement non reconstructible ou envahissement des principales veines jéjunales
AMS	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°
AHC	Pas de contact	Contact court, quel que soit le degré de circonférence, sans envahissement du tronc cœliaque ou de l'origine de l'artère hépatique commune, chirurgicalement reconstructible	Chirurgicalement non reconstructible
TC	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°

AMS: artère mésentérique supérieure, AHC: artère hépatique commune, VMS/VP: veine mésentérique supérieure/veine porte, TC: tronc cœliaque

I.6. Traitement

Il n'est traité ici que les tumeurs malignes du pancréas exocrine, excluant les ampullomes, les cholangiocarcinomes intra-pancréatiques, et les tumeurs neuroendocrines.

L'adénocarcinome du pancréas (AP) représente 90% des tumeurs du pancréas. Il est localisé dans 70 à 80% des cas au niveau de la tête du pancréas, le rendant plus rapidement symptomatique que celui du corps ou de la queue du pancréas (20-30 % des cas) (22).

I.6.1. Tumeur résécable d'emblée

I.6.1.1. La chirurgie à visée curative

Après une évaluation pré-thérapeutique rigoureuse, seuls 15 % à 20 % des patients sont éligibles à une résection chirurgicale. L'objectif est de réaliser une résection en limites saines (marges R0) pour espérer qu'elle soit curative, dans les 3 à 4 semaines suivant la dernière évaluation scannographique.

Pour les tumeurs de la tête du pancréas, la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est l'intervention de référence, associée à un curage ganglionnaire emportant au moins 15 ganglions et des relais spécifiques.

Les tumeurs du corps ou de la queue du pancréas sont traitées par spléno-pancréatectomie gauche (SPG), associée à un curage ganglionnaire comportant 15 à 20 ganglions.

I.6.1.2. La chimiothérapie adjuvante

Un traitement adjuvant est indiqué chez tous les patients opérés d'un AP, quel que soit le stade pTNM, et en mesure de pouvoir le débuter dans les 3 mois suivant la chirurgie.

Une chimiothérapie adjuvante, pendant 6 mois (12 cycles), par FOLFIRINOX (association de 5-fluoro-uracile (5-FU), oxaliplatine et irinotécan) modifié avec irinotécan 150 mg/m², est recommandée. En cas de patient non éligible, une chimiothérapie par gemcitabine, 5-FU ou gemcitabine plus capécitabine, peut être discutée au cas par cas (22).

I.6.2. Tumeur *borderline*

I.6.2.1. Traitement

Un traitement d'induction est souvent privilégié à une chirurgie d'emblée. Le plus souvent, il s'agit d'une chimiothérapie à base de FOLFIRINOX modifié avec irinotécan 150 mg/m² ou gemcitabine plus *nab*-paclitaxel.

Il n'existe actuellement pas de données prospectives sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante et de la durée requise après un traitement d'induction suivi de chirurgie (22).

I.6.2.2. Évaluation de la réponse tumorale

Elle se base sur un faisceau d'arguments cliniques (diminution de la douleur), biologiques (diminution du CA 19.9 s'il était élevé) et d'imagerie.

L'évaluation de la réponse tumorale après traitement d'induction par imagerie est difficile. La corrélation entre la réponse radiologique et la réponse anatomopathologique est mauvaise, et une absence de réponse radiologique ne doit pas faire contre indiquer un geste de résection.

I.6.2.3. Synthèse – Arbre décisionnel (Algorithme)

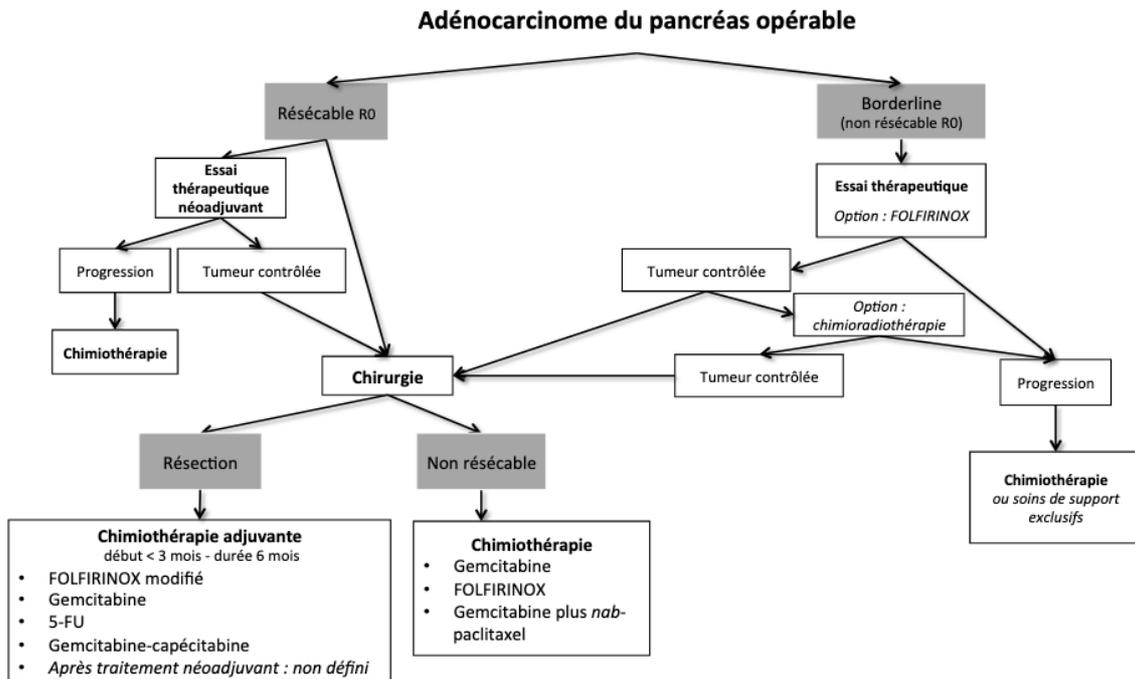


Figure 4 : Traitements pour cancer résécable ou *borderline* (22)

I.6.3. Tumeur localement avancée

I.6.3.1. La chimiothérapie d'induction

Il est recommandé chez les patients présentant un Performance Status (PS) compris entre 0 et 2 de réaliser une chimiothérapie d'induction par gemcitabine (niveau de recommandation : grade A).

Mais d'autres options sont possibles :

- PS entre 0 et 1 : FOLFIRINOX modifié avec irinotécan 180 mg/m² (niveau de recommandation : grade B).
- PS entre 0 et 2 : gemcitabine plus *nab*-paclitaxel (avis d'expert).

Pour les patients présentant un PS entre 3 et 4, il s'agira de soins de supports exclusifs (accord d'experts).

I.6.3.2. La radiothérapie

La place de la radiothérapie n'est pas consensuelle, et reste une option à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) chez des patients sélectionnés.

Elle peut être proposée en « clôture » après une chimiothérapie d'induction d'au moins 3 à 6 mois, avec admission concomitante de capécitabine à visée radiosensibilisante (niveau de recommandation : grade B).

I.6.3.3. La chirurgie

Une réévaluation de l'opérabilité potentielle en cas de bonne réponse tumorale doit être faite à chaque contrôle (accord d'experts).

Une chirurgie secondaire sera réalisée en cas de très bonne réponse clinique, biologique, et d'imagerie, d'absence d'apparition de métastases et de patient opérable (accord d'experts).

I.6.3.4. Synthèse – Arbre décisionnel (Algorithme)

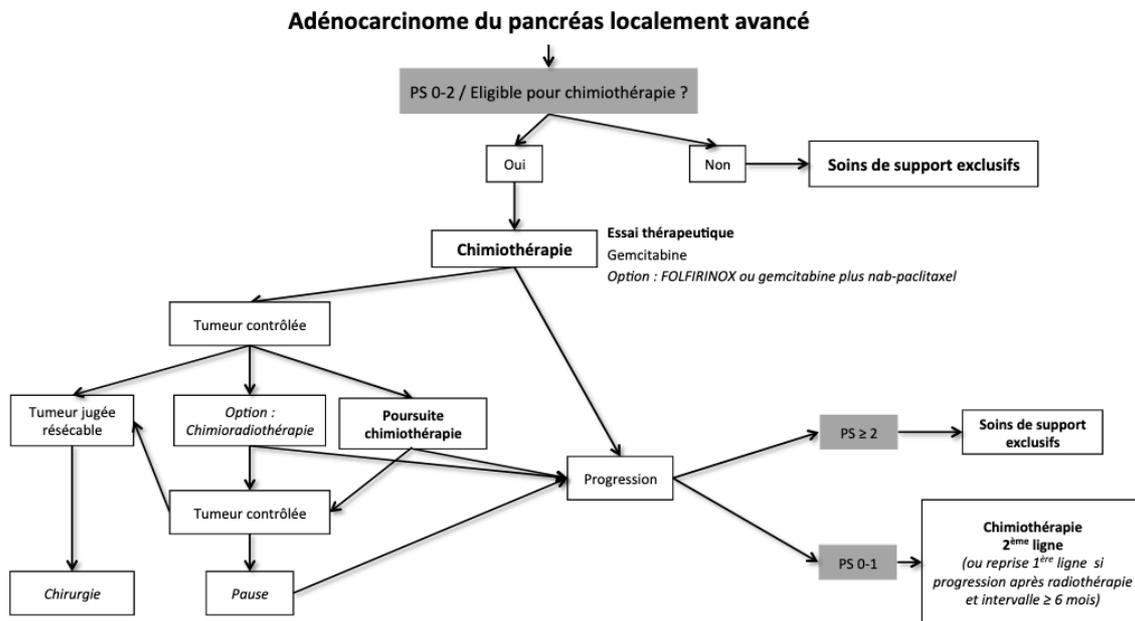


Figure 5 : Traitements pour cancer localement avancé (22)

I.6.4. Tumeur métastatique

I.6.4.1. Chimiothérapie de première ligne

La chimiothérapie par gemcitabine a été établie comme référence dans le traitement de l'AP avancé depuis 1997, sur la base d'une étude de phase II randomisée ayant montré sa supériorité par rapport au 5-FU en termes de bénéfice clinique (23).

Depuis, il a été démontré en 2011, la supériorité du schéma FOLFIRINOX par rapport à la gemcitabine chez les patients âgés de moins de 75 ans avec un PS 0-1 et un taux de bilirubine < 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (24). Il existe donc maintenant une option entre FOLFIRINOX (standard (niveau de recommandation : grade A) ou modifié avec irinotécan 180 mg/m² (accord d'experts)) ou gemcitabine plus *nab*-paclitaxel (niveau de recommandation : grade A), pour ces patients.

Pour les patients présentant un PS 0-2 et/ou un taux de bilirubine ≥ 1,5 LSN et/ou des comorbidités limitantes, une chimiothérapie par gemcitabine est recommandée (niveau de recommandation : grade A).

Pour les patients présentant un PS 2 et un taux de bilirubine < 1,5 LSN, une chimiothérapie par gemcitabine (niveau de recommandation : grade A) ou par gemcitabine plus *nab*-paclitaxel (niveau de recommandation : grade B) peut être choisie.

Pour les patients présentant un PS entre 3 et 4, il s'agira de soins de supports exclusifs (accord d'experts).

La place des stratégies de maintenance après une période de contrôle tumoral, reste à préciser. Les dernières études suggèrent que la maintenance par LV5FU2 après 4 mois de

chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX pourrait être une option (niveau de recommandation : grade B) (25).

I.6.4.2. Chimiothérapie de deuxième ligne

Après progression sous une première ligne de chimiothérapie, les patients présentant un PS 0-1 sont en mesure de recevoir une ou plusieurs ligne(s) ultérieure(s) (niveau de recommandation : grade A) (22).

Après une 1^{ère} ligne par gemcitabine, le choix peut se faire entre une chimiothérapie par 5-FU plus nal-IRI (niveau de recommandation : grade A), mais qui n'est actuellement pas prise en charge, ou bien une chimiothérapie par 5-FU plus oxaliplatine (niveau de recommandation : grade B).

D'autres options thérapeutiques peuvent se discuter :

- Chimiothérapie par FOLFIRI (association de 5-FU, leucovorine et irinotécan) après 1^{ère} ligne par gemcitabine (niveau de recommandation : grade C)
- Chimiothérapie par gemcitabine après 1^{ère} ligne par FOLFIRINOX (accord d'experts)
- Chimiothérapie par gemcitabine plus *nab*-paclitaxel après 1^{ère} ligne par FOLFIRINOX si PS 0-1 (avis d'experts)
- Monothérapie par gemcitabine ou 5-FU si PS 2 (avis d'experts).

I.6.4.3. Chimiothérapie de troisième ligne

Il est possible d'utiliser en 3^{ème} ligne du larotrectinib (per os 200 mg/j) s'il existe une fusion du gène NTRK sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante (niveau de recommandation : grade B). Cette thérapeutique n'est actuellement pas prise en charge (26). Une chimiothérapie par taxane seul peut être choisie si elle n'a pas été reçue en ligne antérieure (avis d'experts) (22).

I.6.4.4. Synthèse – Arbre décisionnel (Algorithme)

Adénocarcinome du pancréas métastatique

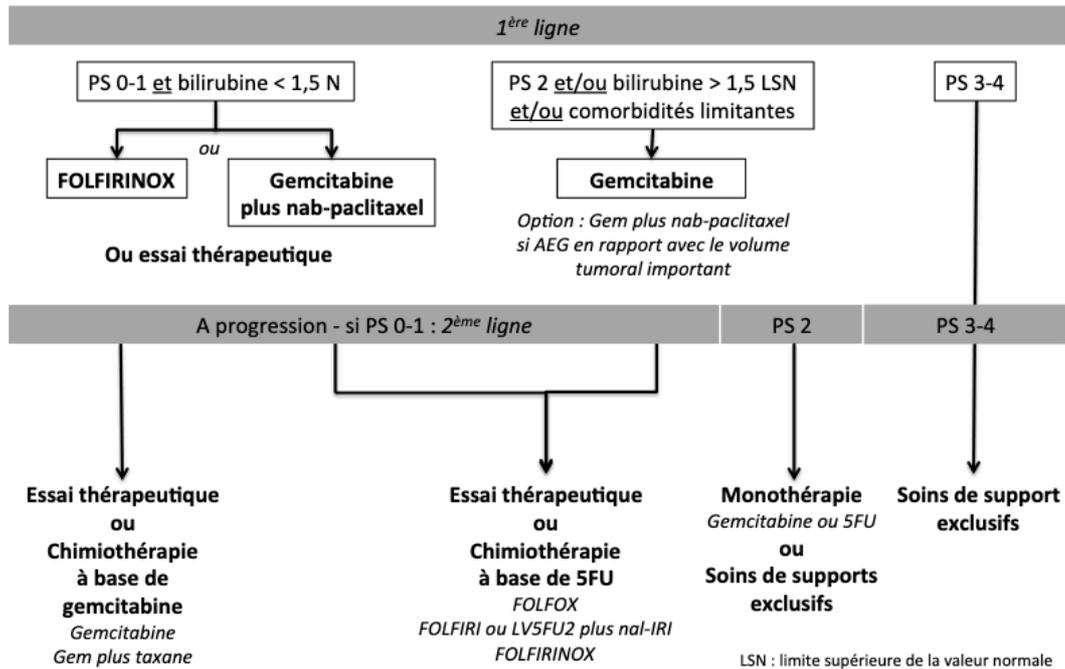


Figure 6 : Traitements pour cancer métastatique (22)

II. Dénutrition et Sarcopénie

II.1. Dénutrition

II.1.1. Définition de la dénutrition

La dénutrition se caractérise par l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel avec un bilan énergétique et/ou protéique négatif.

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à une dénutrition :

- Un déficit d'apport isolé
- Une augmentation des dépenses ou des pertes
- Une association d'un déficit d'apport avec une augmentation des dépenses ou des pertes

Le déséquilibre inhérent à la dénutrition conduit à des effets délétères sur le corps, avec des changements mesurables des fonctions corporelles et/ou de la composition corporelle, associés à une aggravation du pronostic des maladies (27).

II.1.2. Diagnostic de la dénutrition

II.1.2.1. Diagnostic

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le diagnostic de dénutrition nécessite la présence d'au moins : 1 critère phénotypique et 1 critère étiologique (Tableau 5 et 7). Il repose exclusivement sur des critères non biologiques.

Tableau 5 : Critères phénotypiques utilisés dans le diagnostic de dénutrition selon la HAS (27)

Les critères phénotypiques sont les suivants :	
•	Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie
•	IMC $< 18,5$ kg/m ²
•	Réduction quantifiée de la masse et/ou de la fonction musculaires (Tableau 6)

Tableau 6 : Méthodes et seuils proposés selon la HAS de 2019 pour l'adulte de moins de 70 ans pour évaluer la réduction de la masse et de la fonction musculaire (27)

Méthodes de mesure	Hommes	Femmes
Force de préhension (dynamomètre) en kg	< 26	< 16
Vitesse de marche (m/s)	< 0,8	< 0,8
Indice de surface musculaire en L3 en cm ² /m ² (scanner, IRM)	52,4	38,5
Indice de masse musculaire en kg/m ² (impédancemétrie)	7,0	5,7
Indice de masse non grasse (impédancemétrie) en kg/m ²	< 17	< 15
Masse musculaire appendiculaire (DEXA) en kg/m ²	7,23	5,67

Tableau 7 : Critères étiologiques utilisés dans le diagnostic de dénutrition selon la HAS (27)

Les critères étiologiques sont les suivants :
<ul style="list-style-type: none"> • Réduction de la prise alimentaire $\geq 50\%$ pendant plus d'1 semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport : <ul style="list-style-type: none"> ○ à la consommation alimentaire habituelle quantifiée ou ○ aux besoins protéino-énergétiques estimés
<ul style="list-style-type: none"> • Absorption réduite (malabsorption/maldigestion)
<ul style="list-style-type: none"> • Situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) : <ul style="list-style-type: none"> ○ pathologie aiguë ou ○ pathologie chronique évolutive ou ○ pathologie maligne évolutive

II.1.2.2. Sévérité

Lorsque le diagnostic de dénutrition est établi, il est recommandé de déterminer son degré de sévérité : dénutrition modérée ou dénutrition sévère (Tableau 8).

Tableau 8 : Degré de sévérité de la dénutrition selon la HAS (27)

Dénutrition modérée	Dénutrition sévère
<ul style="list-style-type: none"> • $17 < \text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ 	<ul style="list-style-type: none"> • $\text{IMC} \leq 17 \text{ kg/m}^2$
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids $\geq 5\%$ en 1mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids $\geq 10\%$ en 1mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois ou $\geq 15\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie
<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de l'albuminémie par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie $> 30 \text{ g/L}$ et $< 35 \text{ g/L}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de l'albuminémie par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie $\leq 30 \text{ g/L}$

L'observation d'un seul critère de dénutrition modérée suffit à qualifier la dénutrition de modérée. Il en est de même pour l'observation d'un seul critère de dénutrition sévère qui suffit à qualifier la dénutrition de sévère.

Lors de l'observation simultanée d'un seul critère de dénutrition sévère et d'un ou plusieurs critères de dénutrition modérée, la dénutrition est qualifiée de sévère.

II.1.2.3. Diagnostic et sévérité chez le sujet âgé de 70ans ou plus

Chez le sujet âgé de 70ans ou plus, le diagnostic et les critères de sévérité de la dénutrition sont définis selon les recommandations de la HAS de 2007 (Tableau 9). Ces critères sont en cours de révision par la HAS.

Tableau 9 : Critères de dénutrition chez le sujet de 70ans ou plus selon la HAS de 2007 (27)

Dénutrition	Dénutrition Sévère
<ul style="list-style-type: none">• Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois• IMC $< 21\text{ kg/m}^2$• Albuminémie $< 35\text{ g/l}$ (en fonction du dosage de la protéine C-réactive)• MNA global < 17 <i>MNA : Mini Nutritional Assessment</i>	<ul style="list-style-type: none">• Perte de poids $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois• IMC $< 18\text{ kg/m}^2$• Albuminémie $< 30\text{ g/l}$ (en fonction du dosage de la protéine C-réactive)

II.2. Sarcopénie

II.2.1. Définition de la sarcopénie

Le terme sarcopénie fut initialement défini en 1989 par Irwin Rosenberg comme la diminution de la masse squelettique musculaire liée à l'âge (28). L'origine du terme est grecque : *Sarx* pour « chair » et *Penia* pour « manque ».

En 2010, le *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) a publié une définition de la sarcopénie largement utilisée dans le monde (29). Cette définition ajoutait la diminution de la fonction musculaire, représentée par une diminution de la force musculaire ou bien une diminution de la performance physique, aux anciennes définitions basées uniquement sur la détection d'une faible masse musculaire (Figure 7).

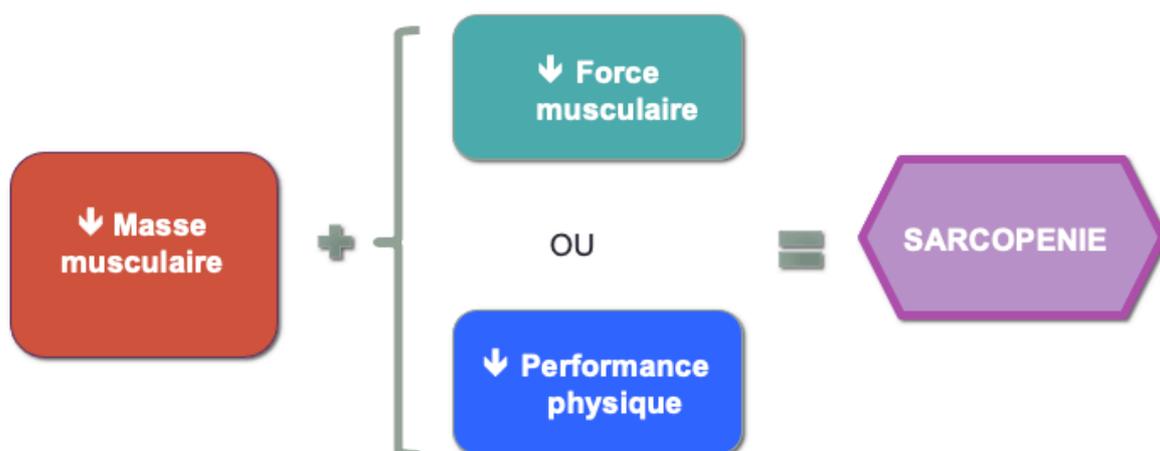


Figure 7 : Définition de la sarcopénie selon EWGSOP 2010 (29)

Les termes de pré-sarcopénie et sarcopénie sévère ont également été définis (Figure 8) (29).

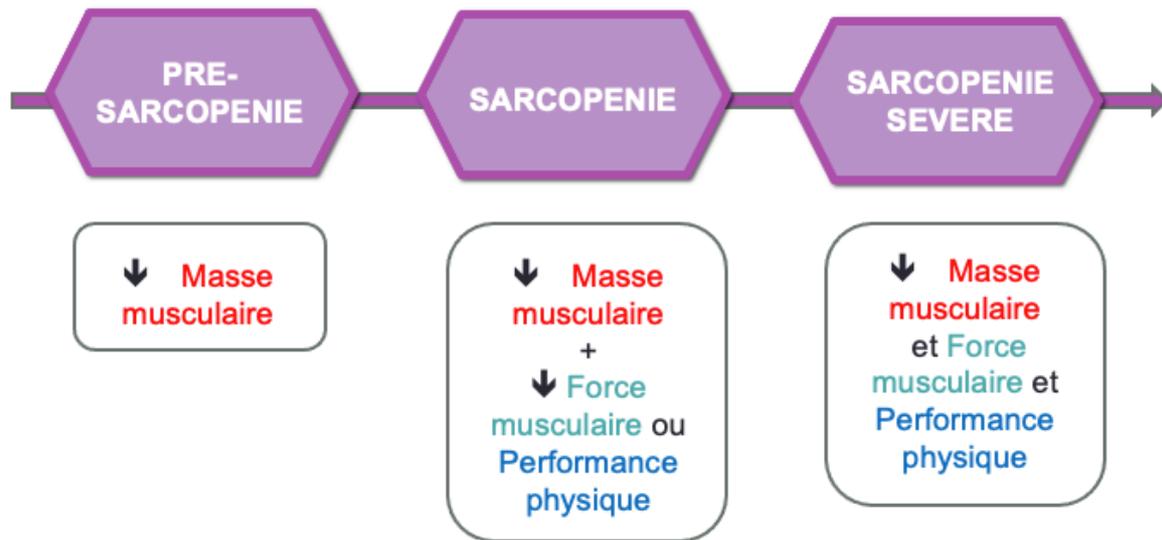


Figure 8 : Définitions des différents stades de la sarcopénie selon EWGSOP 2010 (29)

En 2018, le groupe de travail s'est à nouveau réuni (EWGSOP2) pour mettre à jour la définition originale de la sarcopénie afin de refléter les preuves scientifiques et cliniques accumulées au cours de la dernière décennie. Il actualise l'algorithme clinique utilisé pour le dépistage, le diagnostic et la confirmation de la sarcopénie, et la détermination de la gravité.

Dans cette nouvelle définition, la diminution de la force musculaire devient le paramètre principal de la sarcopénie. Il s'agit de la mesure la plus fiable de la fonction musculaire, et devient meilleure que la masse musculaire pour prédire les effets indésirables liés à la sarcopénie (30). La sarcopénie est donc probable si une faible force musculaire est détectée. Le diagnostic de sarcopénie sera confirmé s'il s'y associe une faible quantité ou qualité musculaire. On parlera de sarcopénie sévère en cas de faible force musculaire associée à une faible quantité ou qualité musculaire et à une faible performance physique (Figure 9).

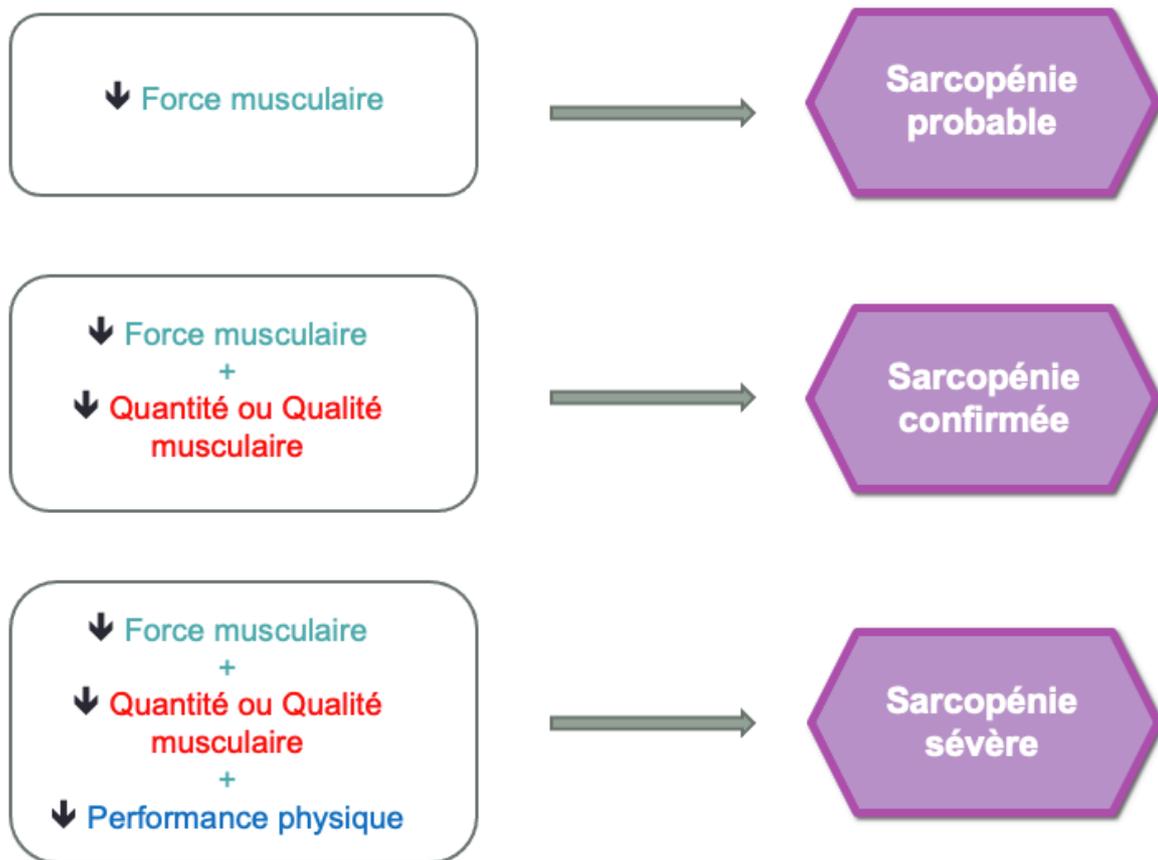


Figure 9 : Définition de la sarcopénie selon EWGSOP2 2018 (30)

Cette nouvelle définition de la sarcopénie permet une identification rapide et un traitement précoce dans la pratique clinique. L'ancienne définition qui associait « faible quantité et qualité musculaire » est désormais réservée à la recherche, ces critères étant difficiles à évaluer dans la pratique courante, et entraînant un retard à la sensibilisation à la sarcopénie et à son risque.

Au fur et à mesure que les instruments et les méthodes d'évaluation de la qualité musculaire vont se développer, ce paramètre va gagner en importance pour caractériser la sarcopénie.

Dans l'ancienne définition, la performance physique faisait partie de la définition de base de la sarcopénie. Maintenant, il s'agit d'un critère permettant d'évaluer la sévérité.

II.2.2. La sarcopénie en pratique clinique

II.2.2.1. Dépistage

L'EWGSOP2 recommande l'utilisation du questionnaire SARC-F (Tableau 10), méthode pratique et peu coûteuse, pour dépister le risque de sarcopénie. Le SARC-F est un auto-questionnaire en cinq points, les réponses sont basées sur la perception qu'a le patient de ses limites en matière de force, de capacité à marcher, à se lever d'une chaise, à monter les escaliers et à faire des chutes. Le SARC-F a une sensibilité faible à modérée (75 %) et une spécificité élevée (85 %), avec une valeur prédictive positive de 42 % et une valeur prédictive négative de 96 %. En conséquence, le SARC-F détectera surtout les cas graves (30). Un score supérieur à 4 doit faire supposer la présence d'une sarcopénie.

Tableau 10 : Questionnaire SARC-F (30)

Composante	Question	Score
Force	Avez-vous des difficultés pour lever et transporter 4,5 kg ?	Aucune=0 Un peu=1 Beaucoup ou Incapable=2
Troubles de la marche	Avez-vous des difficultés pour traverser une pièce ?	Aucune=0 Un peu=1 Beaucoup, avec aide ou Incapable=2
Lever d'une chaise	Avez-vous des difficultés pour vous lever d'une chaise ?	Aucune=0 Un peu=1 Beaucoup, avec aide ou Incapable=2
Montée des escaliers	Avez-vous des difficultés pour monter 10 marches ?	Aucune=0 Un peu=1 Beaucoup ou Incapable=2
Chutes	Combien de fois êtes-vous tombé dans les 12 derniers mois ?	Pas de chute=0 1 à 3 chutes=1 ≥4 chutes=2

II.2.2.2. Diagnostic

Une grande variété de tests et d'outils sont désormais disponibles pour la caractérisation de la sarcopénie dans la pratique et dans la recherche.

Tableau 11 : Examens pour l'évaluation de la force musculaire (30)

	Examens	Principe
Force Musculaire	Dynamomètre (HGS)	Mesure de la force de préhension maximale
	Test de lever de chaise (FTSST)	Evaluation de la force maximale et de la fatigue musculaire des membres inférieurs en condition isotonique ou isocinétique Mesure du temps nécessaire pour se lever cinq fois d'une position assise sans utiliser les bras

La mesure précise de la force de préhension des mains (HGS : *Hand Grip Strength*) nécessite l'utilisation d'un dynamomètre portatif étalonné dans des conditions de test bien définies, avec des données interprétatives provenant de populations de référence appropriées (31). La force de préhension est en corrélation modérée avec la force des autres compartiments du corps, ce qui en fait un substitut fiable pour des mesures plus complexes de la force des bras et des

jambes. Le dynamomètre hydraulique Jamar® est validé et largement utilisé pour mesurer la force de préhension, bien que l'utilisation d'autres marques soit à l'étude (32).

Le test du lever de chaise (FTSST : *Five Times Sit to Stand Test*) peut être utilisé comme un indicateur de la force des muscles des jambes (groupe des quadriceps). Le test du lever de chaise chronométré est une variante qui compte combien de fois un patient peut se lever et s'asseoir sur la chaise dans un intervalle de 30 secondes (33).

Tableau 12 : Examens pour l'évaluation de la quantité et qualité musculaire (30)

Quantité et qualité musculaire	Examens	Principe
	Impédancemétrie (BIA)	Mesure de la résistance donnée d'un tissu biologique (ici l'eau) au passage d'un courant alternatif de faible intensité, à une ou plusieurs fréquences. Mesure de l'eau corporelle totale puis calcul de la masse non grasse et de la masse grasse
	Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA)	Balayage de l'ensemble du corps ou d'un segment par un faisceau de rayon X à deux niveaux d'énergie
	TDM	Réalisation de coupes anatomiques abdominales puis identification des tissus en fonction de leur densité (atténuation des rayons X)
	IRM	Réalisation de coupes anatomiques abdominales puis identification des tissus en fonction de leur signal

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM) sont considérées comme des méthodes de référence pour l'évaluation non invasive de la masse musculaire. Cependant, ces outils ne sont pas couramment utilisés en pratique clinique en raison du coût élevé de l'équipement, de son manque de portabilité et de la nécessité d'un personnel hautement qualifié pour l'utiliser. De plus, les seuils pour une faible masse musculaire ne sont pas encore bien définis pour ces mesures (30).

Les images tomodensitométriques d'un repère vertébral lombaire spécifique (L3) présentent une corrélation significative avec les muscles du corps entier (34). Par conséquent, cette méthode d'imagerie a été utilisée pour détecter une faible masse musculaire, même chez des patients ayant un poids normal ou élevé, et elle peut également prédire le pronostic (35). Elle permet la mesure de l'index de masse musculaire squelettique (IMS). La quantification de l'aire transversale de la colonne lombaire L3 peut également être réalisée par IRM. Compte tenu des besoins croissants de quantification des muscles et de détection de la sarcopénie à un stade précoce, l'imagerie à haute résolution devrait être plus largement utilisée à l'avenir, d'abord dans les études de recherche, puis dans la pratique clinique.

L'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA : *Dual-energy X-ray absorptiometry*) permet de quantifier la masse musculaire squelettique totale (SMM : *Skeletal Muscle Mass*) ou la masse musculaire squelettique appendiculaire (ASM : *Appendicular Skeletal Muscle Mass*), en l'ajustant à la taille au carré, au poids, ou à l'indice de masse corporelle (IMC). Un débat est en cours sur l'ajustement à privilégier. Elle peut donner une estimation reproductible,

mais cet équipement ne peut être utilisé dans la pratique courante et les résultats peuvent être influencés par l'état d'hydratation du patient.

L'analyse d'impédance bioélectrique (BIA : *Bioelectrical impedance analysis*) ne mesure pas directement la masse musculaire, mais en déduit une estimation basée sur la conductivité électrique du corps entier. Elle peut aussi être influencée par l'état d'hydratation du patient. L'équipement est facile d'accès et d'utilisation, portable, le rendant préférable à la DXA dans la détermination de la masse musculaire.

La qualité musculaire est un terme relativement nouveau, qui fait référence à la fois aux changements micro et macroscopiques de l'architecture et de la composition des muscles, et à la fonction musculaire fournie par unité de masse musculaire (36). L'IRM et la tomodensitométrie ont été utilisées pour évaluer la qualité musculaire dans le cadre de la recherche, par exemple en déterminant l'infiltration de graisse dans le muscle et en utilisant l'atténuation du muscle (30). La qualité musculaire a été évaluée en impédancemétrie par la mesure de l'angle de phase (37).

A ce jour, il n'existe pas de consensus universel sur les méthodes d'évaluation pour la pratique clinique. À l'avenir, les évaluations de la qualité musculaire devraient permettre d'orienter les choix de traitement et de surveiller la réponse au traitement (30).

II.2.2.3. Sévérité

Tableau 13 : Examens pour l'évaluation de la performance physique (30)

Performance Physique	Examens	Principe
	Test de vitesse de marche	Calcul de la vitesse de marche habituelle sur une distance définie de 4 mètres
	Short physical performance battery (SPPB)	Evaluation de l'équilibre, de la marche, de la force et de l'endurance (tenir debout pieds joints, en décalé l'un devant l'autre, effectuer 8 pas, se lever et s'asseoir 5 fois d'affilé)
	Timed-up-and-go test (TUG)	Evaluation du temps nécessaire pour une série de tâche motrices basiques et estimation de l'équilibre dynamique (se lever d'une chaise, marcher sur une courte distance, faire demi-tour et revenir s'asseoir)
	Test de marche de 400m	Evaluation de la capacité de marche et d'endurance (effectuer 20 tours de 20m, chaque tour étant le plus rapide possible, avec jusqu'à deux pauses pendant le test)

La vitesse de marche est considérée comme un test rapide, sûr et très fiable de la sarcopénie et est largement utilisée dans la pratique (38). Ce test permet de prédire les conséquences négatives liées à la sarcopénie : invalidité, troubles cognitifs, nécessité d'institutionnalisation, chutes et mortalité (39).

II.2.2.4. Seuils établis

Aucun seuil spécifique n'était auparavant défini, ce qui entravait la recherche en raison du manque de cohérence dans les études. L'EWGSOP2 a donc établi de nouveaux seuils en 2018.

Tableau 14 : Seuils définissant la sarcopénie d'après l'EWGSOP2 (30)

Examen	Homme	Femme
Hand Grip Strength (HGS)	< 27 kg	< 16 kg
ASM *	< 20 kg	< 15 kg
ASM/taille ² *	< 7 kg/m ²	< 5,5 kg/m ²
Test de vitesse de marche	≤ 0,8 m/s	
Short physical performance battery (SPPB)	≤ 8 points	
Timed-up-and-go test (TUG)	≥ 20 s	
Test de marche de 400m	non fini ou ≥ 6 min pour finir	

* méthode utilisée : DXA

Cependant, l'EWGSOP2 n'a pas défini de seuils précis pour l'évaluation de la masse musculaire en coupe scannographique L3.

II.2.2.5. Algorithme

L'EWGSOP2 a donc mis à jour l'algorithme pour la recherche des cas de sarcopénie, le diagnostic et la détermination de la sévérité, afin de favoriser son utilisation en pratique clinique (Figure 10).

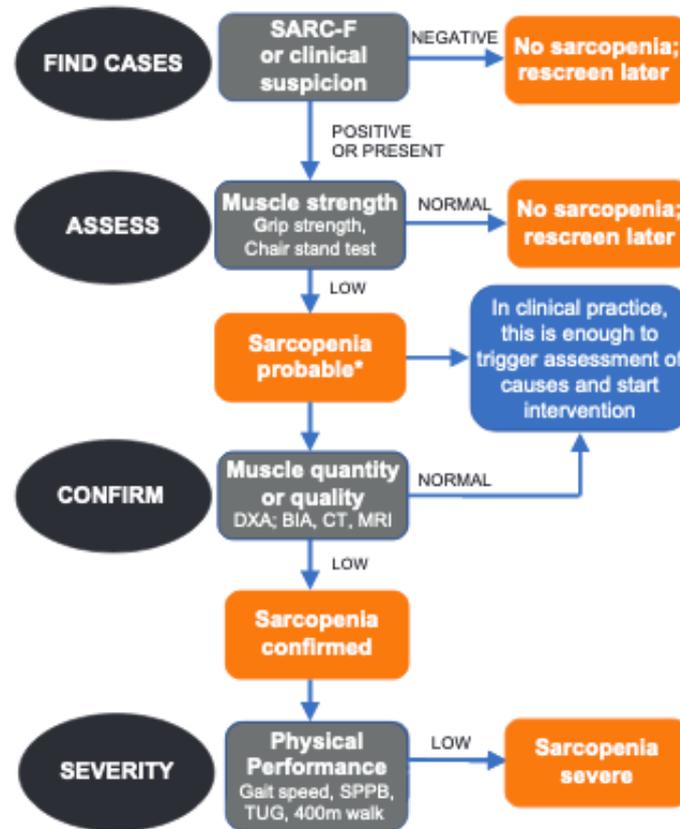


Figure 10 : Algorithme EWGSOP2 : étapes “Find-Assess-Confirm-Severity”

II.2.3. Sarcopénie au cours du temps

La sarcopénie a longtemps été associée au vieillissement et aux personnes âgées, mais il est désormais reconnu que le développement de la sarcopénie commence plus tôt dans la vie (40). La masse et la force musculaire varient au cours de la vie : elles augmentent généralement avec la croissance et le début de l'âge adulte, se maintiennent au milieu de la vie, puis diminuent avec le vieillissement. Au début de l'âge adulte (jusqu'à environ 40 ans), les niveaux maximaux, qui sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes, sont atteints. Au-delà de 50 ans, une perte de force musculaire (1,5-5 % par an) a été rapportée (Figure 11) (30).

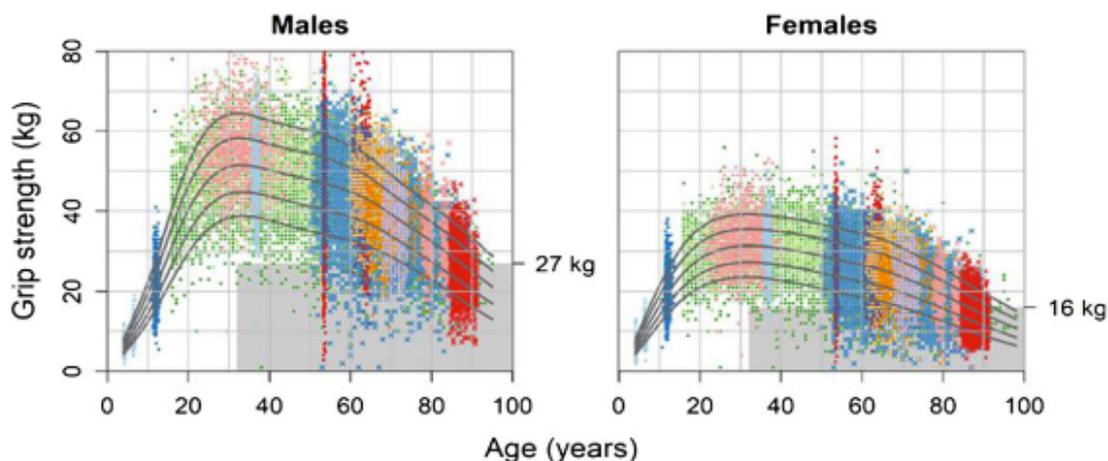


Figure 11 : Données normatives pour la force de préhension au cours de la vie chez les hommes et les femmes au Royaume-Uni (30)

Il est intéressant de noter qu'il existe une association positive entre le poids de naissance et la force musculaire, qui se maintient tout au long de la vie. Des travaux futurs seront nécessaires pour élucider les mécanismes biologiques sous-jacents à cette association, mais ils suggèrent le bénéfice potentiel d'une intervention précoce pour aider les personnes à maintenir leur force musculaire à un âge plus avancé (41). Par conséquent, pour prévenir ou retarder la sarcopénie, l'objectif est de maximiser la force musculaire pendant la jeunesse et le début de l'âge adulte, de la maintenir à un âge moyen et de minimiser la perte à un âge plus avancé (Figure 12) (30).

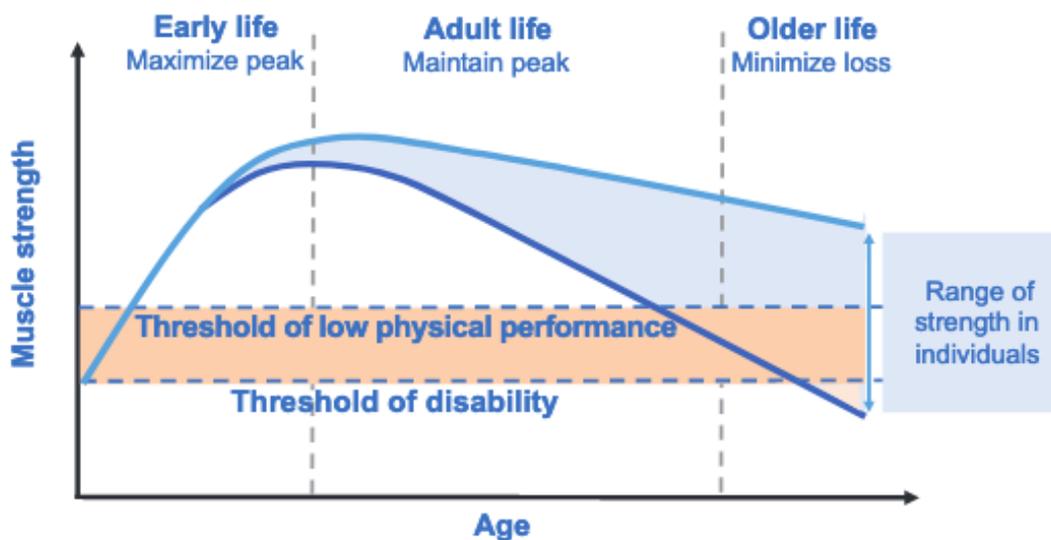


Figure 12 : La force musculaire au cours de la vie (30)

II.2.4. Catégories de sarcopénie

La sarcopénie est considérée comme "primaire" (ou liée à l'âge) lorsque aucune autre cause spécifique n'est évidente. Elle est considérée comme "secondaire" lorsque des facteurs de causalité autres que le vieillissement (ou en plus de celui-ci) sont évidents. La sarcopénie peut donc être secondaire à des processus inflammatoires dans le cadre de tumeur maligne ou d'insuffisance organique, à une inactivité physique (sédentarité, immobilité, handicap lié à une pathologie), à une insuffisance d'apport en énergie ou protéines (anorexie, malabsorption, accès limité à des aliments sains, ou capacité limitée à s'alimenter) (Figure 13).

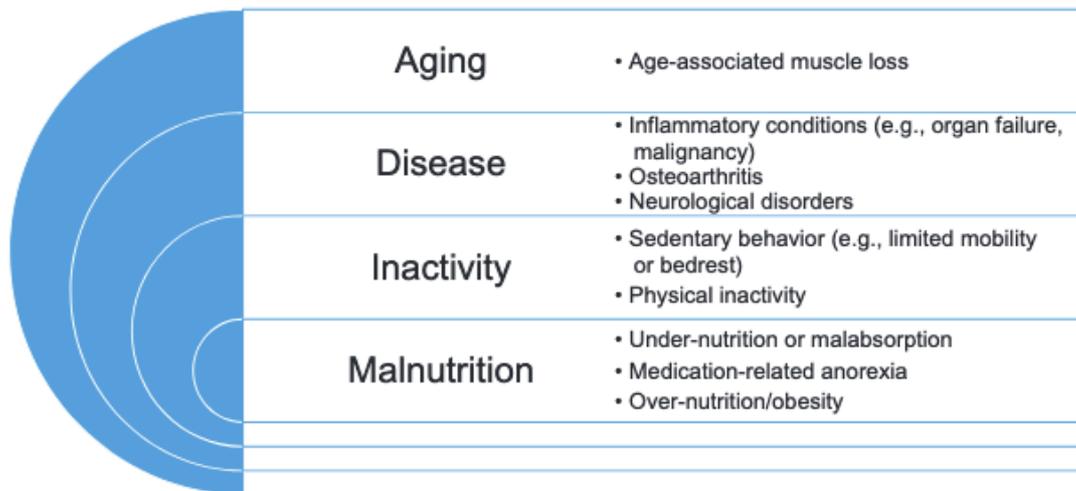


Figure 13 : Large éventail de facteurs contribuant au développement de la sarcopénie (30)

L'EWGSOP2 identifie nouvellement des sous-catégories de sarcopénie : aiguë (qui dure < 6 mois) et chronique (qui dure ≥ 6 mois). Cette distinction permet de procéder à des évaluations périodiques de la sarcopénie chez les personnes susceptibles d'en souffrir, afin de déterminer la rapidité avec laquelle l'affection se développe ou s'aggrave. De telles observations devraient faciliter une intervention précoce avec des traitements qui peuvent aider à prévenir ou à retarder la progression de la sarcopénie et les mauvais résultats. (30)

II.2.5. Impact de la sarcopénie

La sarcopénie représente un coût pour la santé humaine et la santé publique :

- En termes de santé humaine, elle augmente le risque de chutes et de fractures, réduit l'aptitude à effectuer les activités de la vie quotidienne, est associée à des maladies cardiaques, respiratoires et cognitives, entraîne des troubles de la mobilité et contribue à une baisse de la qualité de vie, à la perte d'indépendance ou à la nécessité d'un placement en soins de longue durée, et au décès. (30)
- En termes financiers, la sarcopénie est coûteuse pour les systèmes de santé. Sa présence augmente le risque d'hospitalisation et le coût des soins pendant l'hospitalisation.

La sarcopénie est désormais considérée comme une maladie musculaire (défaillance musculaire), avec un code de diagnostic ICD-10-MCD qui peut être utilisé pour facturer les soins dans certains pays (42).

III. Sarcopénie dans le cancer du pancréas

Les changements métaboliques observés au cours du CP sont résistants aux interventions actuelles et empêchent une inversion potentielle de la déplétion musculaire (43). La prévention de la sarcopénie est donc cruciale pour limiter les complications postopératoires, améliorer la tolérance à la chimiothérapie et, en fin de compte, la survie.

III.1. Physiopathologie de la sarcopénie dans le cancer du pancréas

Il n'y a pas de consensus concernant la définition de la sarcopénie liée au cancer. Les mécanismes impliqués dans l'apparition et la progression de la sarcopénie secondaire au CP n'ont pas été complètement élucidés, plusieurs voies peuvent être impliquées. Le contenu protéique intramusculaire dépend de l'équilibre entre les taux de synthèse et de dégradation : lorsque ces taux de renouvellement sont modifiés et que la réponse myogénique est altérée, un schéma hypercatabolique peut être observé, entraînant une hypotrophie musculaire.

L'identité des médiateurs pro-inflammatoires impliqués dans la sarcopénie cancéreuse émerge lentement (43) :

- TNF- α favorise la lipolyse et la protéolyse, l'insulinorésistance, et l'atrophie musculaire. Il inhibe la signalisation IGF-1/PI3K/Akt, réduisant la capacité anabolique des muscles et renforçant la machinerie protéolytique par le biais des ubiquitine-ligases MuRF1 et MAFbx qui ciblent les protéines régulatrices et structurelles.
- Le facteur nucléaire kB (NFkB) et le TNF- α entraînent l'activation de la voie ubiquitine-protéasome qui provoque la dégradation des protéines de régulation. De plus, des études in vitro ont démontré que la myogénèse est altérée en raison de la régulation négative de MyoD par le NFkB.
- Une expression accrue d'IL-6 entraîne une inflammation systémique seule, par la voie JAK/STAT, et en coopération avec le TNF- α . Des études in vivo ont montré qu'une action hépatique locale de l'IL-6 pourrait activer la réponse protéique hépatique en phase aiguë qui déclenche le catabolisme tissulaire et contribue à la perte de poids. En effet, les niveaux de protéine C-réactive induits par l'IL-6 ont été associés à un faible niveau de performance chez les patients sarcopéniques atteints de CP.

Le TNF- α et l'IL-6 inhibent la différenciation des myocytes provoquant une infiltration graisseuse des muscles squelettiques : la myostéatose. La sarcopénie et la myostéatose représentent des processus biologiques différents, bien qu'elles affectent toutes deux les résultats cliniques, souvent avec une action additive.

Au-delà des effets cataboliques directs, la réponse inflammatoire excessive provoquée par le cancer du pancréas altère indirectement l'homéostasie énergétique en augmentant la disponibilité des neuropeptides, y compris le neuropeptide Y ou la leptine, qui déclenchent les voies centrales responsables de l'anorexie, de la fatigue et d'une redéfinition des priorités énergétiques. De plus, le dysfonctionnement des mitochondries détermine la libération de facteurs pro-apoptotiques qui conduisent à l'apoptose des cellules, augmentant la perte de fibres (43).

III.2. Évaluation radiologique

Prado et al. ont établi des seuils pour la définition de la sarcopénie : $IMS \leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les hommes, et $IMS \leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les femmes (44). Les évaluations actuelles sont principalement basées sur ces paramètres.

III.3. Prévalence de la sarcopénie dans le cancer du pancréas

Les études ont évalué la sarcopénie par la diminution de la quantité de masse musculaire (via la tomodensitométrie, IRM, DXA ou impédancemétrie) sans prendre en compte la force musculaire. Selon les études, dans ce contexte la « sarcopénie » dans le CP peut varier de 19 % à 65 % (43,45). Les valeurs de prévalence ne peuvent être comparées qu'entre les études qui ont utilisé des critères identiques pour la sarcopénie dans des populations ayant des caractéristiques similaires ; les autres comparaisons ne sont pas fiables en raison des différences dans les méthodologies, les populations de patients et les critères pour définir ce paramètre. Une revue de la littérature de Pamoukdjian et al. estime la prévalence de la sarcopénie dans le CP avant traitement, entre 19,9 % et 65,3 % (45). La recherche concernait des articles publiés entre 2008 et 2016 qui rapportaient des études observationnelles ou interventionnelles prospectives sur la prévalence de la sarcopénie pré-thérapeutique et ses conséquences chez les adultes atteints de cancer âgés de 18 ans ou plus. Cependant, sur 35 études rapportées, seulement 4 études concernaient la prévalence de la sarcopénie dans le CP (Tableau 15).

Tableau 15 : Prévalence de la sarcopénie avant traitement dans 4 études sélectionnées incluant des adultes présentant un cancer du pancréas (45)

Country Author Year published	Study design Follow-up time Days (d) Months (m) Years (y)	Participants M/F In/Outpatients Patients from clinical trials	Cancer type Cancer extension Treatment modality	Age (y) Mean (\pm SD) or median (range)	Measure of sarcopenia Consensus used (Y/N) Before treatment (Y/N)	Prevalence of sarcopenia (%) M/F (%)
Italian cohort N et al.(46) 2015	Prospective Follow-up: 2m	N = 202 M/F: 108/94 Inpatients	Pancreatic Locale and metastatic Pancreatico- duodenectomy	Mean: 66.8 \pm 10.7	TAMA by CT scan at L3 level Consensus used: N Before treatment: Y	P = 65.3 M/F: 60/40
American cohort Amini N et al.(47) 2015	Prospective Follow-up: 5y	N = 763 M/F: 418/345 Inpatients	Pancreatic Locale and advanced Pancreatico- duodenectomy	Median: 67 [58-74]	TPA and TPV by CT scan at L3 level Consensus used: N Before treatment: Y	P = 25.1 by TPA P = 19.9 by TPV M/F: NA
American cohort Dalal S et al.(48) 2012	Prospective Follow-up: 7.5y	N = 41 M/F: 18/23 Patients included in phase I trials	Pancreatic cancer Advanced, inoperable Chemo(capecitabine \pm bevacizumab)- radiation	Median: 58.9 [41.7-81.0]	SMI by CT scan at L3 level Consensus used: N Before treatment: Y	P = 37 M/F: NA
British cohort Tan BH et al.(49) 2009	Prospective Follow up: 3.5y	N = 111 M/F: 52/59 NA	Pancreatic Locale and advanced Palliative treatment	Mean: 64.4 \pm 9.3	SMI by CT scan at L3 level Consensus used: N Before treatment: Y	P = 55.9 M/F: 53.2/46.8

NA: non-available, SMI: skeletal muscle index, TAMA: total abdominal muscle area, TPA: total psoas area, TPV: total psoas volume

III.4. Impact de la sarcopénie dans le cancer du pancréas

De nombreuses études ont suggéré une association entre la « sarcopénie » dans le CP et des résultats défavorables. Une revue de la littérature de Bundred and al. (50) a identifié 42 études, rapportant l'évaluation de la composition corporelle de 7619 patients atteints de CP. Les méthodes utilisées étaient la coupe scannographique passant par L3 (n = 34), l'analyse de l'impédance bioélectrique (n = 7) et la DXA (n = 1). Seules 10 études ont rapporté l'impact de la sarcopénie préopératoire sur les résultats postopératoires (Tableau 16). La sarcopénie était

associée à une augmentation de la mortalité péri-opératoire (OR : 2,40, IC 95% 1,19-4,85, $p < 0,01$) et à une diminution de la survie globale par analyse univariée (HR : 1,95, IC 95% 1,35-2,81, $p < 0,001$) et multivariée (HR : 1,78, IC 95% 1,54-2,05). La sarcopénie n'était pas significativement associée aux complications générales (OR : 0,96, IC 95% 0,78-1,19) ou à la fistule pancréatique (OR : 0,95, IC 95% 0,59-1,54).

Tableau 16 : Résumé des études rapportant l'impact de la sarcopénie préopératoire sur la morbidité et la mortalité (50)

Study Name	OT	Blood loss	Overall Complications	Major Complications	Pulmonary Complications	Pancreatic Fistula	Cardiac Complications	SSI	Mortality	OS
Peng 2012 (51)	N	N	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y
Amini 2015 (47)	N	N	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y
Okumura 2015 (52)	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	Y
Ninomiya 2017 (53)	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y
Pecorelli 2016 (46)	N	N	N	N	N	Y	N	N	Y	N
Okumura 2017 (54)	N	N	N	Y	N	Y	N	N	Y	Y
Choi 2018 (55)	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y
Sandini 2018 (56)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sugimoto 2018 (57)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Wagner 2018 (58)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y

CSS : Cancer Specific Survival ; N : No ; OS : Overall Survival ; OT : Operating Time ; RFS : Recurrence Free Survival ; SSI : Surgical Site Infection ; Y : Yes

Cependant, la force globale de ces conclusions est limitée par plusieurs éléments :

- la diminution de la force musculaire n'a pas été prise en compte dans la définition de la sarcopénie,
- par absence de standardisation, il existait une hétérogénéité de définition des paramètres de composition corporelle,
- les études ne tenaient pas compte des variations induites par des facteurs tels que le sexe, la race et le stade de la tumeur lorsqu'elles interprétaient et rapportaient les paramètres de la composition corporelle.

Dans l'étude de Ratnayake et al., une analyse détaillée de 33 études (3608 patients) a mis en évidence une association entre la sarcopénie dans le CP et une augmentation de la durée d'hospitalisation (différence moyenne de 0,73 jour, IC 95% 0,06-1,40, $p = 0,033$) (59).

La chimiothérapie reste le pilier du traitement du cancer du pancréas. L'apparition d'une sarcopénie peut induire des toxicités et réduire l'adhésion au traitement anticancéreux, aggravant ainsi la survie. Une étude menée sur 82 patients atteints de CP et traités par FOLFIRINOX a montré que 51,2 % d'entre eux présentaient une sarcopénie au diagnostic. L'étude a montré une association positive statistiquement significative entre les toxicités hématologiques et la masse grasse ($p = 0,037$), VAT ($p = 0,042$), SAT ($p = 0,022$) et l'obésité sarcopénique ($p = 0,008$). Parmi les toxicités non hématologiques, seul le SAT a montré une différence significative ($p = 0,002$). Les patients sarcopéniques présentaient une survie globale médiane (11,3 vs 17 mois, $p = 0,001$) et un délai avant échec du traitement (3,0 vs 6,1 mois, $p = 0,032$) significativement plus faibles (60).

Dans l'étude IMPACT, 94 patients atteints de CP à un stade avancé ont été évalués. L'incidence de la sarcopénie était de 73 %. La perte de masse musculaire squelettique d'au moins 10 % a aggravé le pronostic à la fois en termes de survie globale (HR : 2,16, IC 95 % 1,23-3,78, $p = 0,007$; 8,78 mois vs. 12,85 mois) et de survie sans progression (HR : 2,31, IC 95 % 1,30-4,09, $p = 0,004$; 4,14 mois vs. 7,27 mois) (61).

III.5. Perspectives thérapeutiques

Les acides gras polyinsaturés ont montré des résultats prometteurs chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie, révélant un effet bénéfique, bien que les preuves soient encore contrastées (62). Une stratégie exploitable pour stimuler l'appétit a évalué l'administration de ghréline dans des essais précliniques et cliniques, démontrant des résultats préliminaires prometteurs (63). En outre, plusieurs données soutiennent le rôle de l'acétate de mégestrol et de l'acétate de médroxyprogestérone dans la prévention de la sarcopénie. En association avec la thalidomide, l'acétate de mégestrol améliore l'appétit ($p = 0,01$), le poids corporel ($p = 0,01$), la qualité de vie ($p = 0,02$) et la force de préhension ($p = 0,01$) (64,65). Cependant, bien que différents agents soient testés, les résultats complets des essais portant sur l'impact sur la survie ne sont pas encore disponibles et les études sont encore loin de démontrer l'efficacité des médicaments.

La prise en charge de référence reste la prise en charge nutritionnelle recommandée en France et en Europe que nous ne détaillerons pas dans ce travail (66,67).

IV. Objectifs de la thèse

Les objectifs de notre étude SARCOPAN sont donc :

- L'étude de la prévalence de la sarcopénie au diagnostic de cancer du pancréas.
- La comparaison nutritionnelle entre patients sarcopéniques et non sarcopéniques.
- L'impact de la sarcopénie et d'autres variables nutritionnelles sur la survie globale.
- L'étude de la corrélation entre la force de préhension et différentes variables d'intérêt.

V. Insertion de l'article

V.1. RESUME

Introduction et but de l'étude : Au cours du cancer du pancréas, cancer au pronostic sombre, une sarcopénie peut apparaître rapidement avec un probable impact négatif sur son évolution. Aucune étude n'a étudié la sarcopénie au cours de ce cancer selon les critères définis (masse, force et fonction musculaire). De nombreuses études définissent une sarcopénie uniquement selon l'index de masse musculaire squelettique (IMS) avec le scanner en coupe L3. Un IMS bas est retrouvé dans 19 à 65 % des cancers du pancréas. Les objectifs de notre travail étaient i) d'étudier au diagnostic de cancer du pancréas, la prévalence de la sarcopénie avec un critère de masse, de force et de fonction musculaire, ii) ainsi que son impact sur la survie.

Matériel et méthodes : Des patients avec un diagnostic de cancer du pancréas ont eu des évaluations nutritionnelles à 1 semaine du diagnostic et avant tout traitement. Le scanner avec coupe L3 pour mesure de l'IMS était réalisé 2 semaines avant l'évaluation nutritionnelle. Celle-ci comprenait la mesure du poids, de l'IMC, de l'albumine et de la CRP, de la dépense énergétique de repos (DER) en calorimétrie indirecte, de l'angle de phase en impédancemétrie, de la force de préhension (HGS) par dynamométrie et de la vitesse de marche sur 4 mètres. La sarcopénie était définie par un IMS $< 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (H) et $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (F) avec un HGS $< 27 \text{ kg}$ (H) et $< 16 \text{ kg}$ (F). Une sarcopénie sévère était définie avec les critères précédents associés à une vitesse de marche $\leq 0,8 \text{ m/s}$. Les analyses statistiques comprenaient les test t de Student et de Kaplan-Meier. Les résultats sont exprimés en médiane.

Résultats et Analyse statistique : De Février 2020 à Septembre 2021, 50 patients ont été évalués avec un âge de 70,3 ans, un sex-ratio H/F de 1,5. L'IMC était de $24,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ avec une perte de poids de -9,9 % par rapport au poids habituel et 76,0 % de dénutrition. Une sarcopénie était présente dans 24 % des cas et sévère dans 18 % des cas. Les patients sarcopéniques avaient une albuminémie plus basse (29,4g/l vs 35,2g/l, $p=0,038$) avec une tendance à un état inflammatoire plus important (CRP à 40,0 mg/l vs 9,0 mg/l, $p=0,07$), une variation de DER plus haute (+14,9% vs +4,8%, $p=0,08$) et un angle de phase en impédancemétrie plus bas ($3,9^\circ$ vs $4,5^\circ$, $p=0,01$) que les non sarcopéniques. Les patients avec uniquement un IMS bas avaient une tendance à un risque augmenté de décéder (HR=3,84, $p=0,08$). En revanche, en utilisant tous les critères, les patients sarcopéniques et sarcopéniques sévères au diagnostic avaient un risque significativement augmenté de décéder (HR=2,93, $p=0,03$ et HR=6,40, $p<0,0001$, respectivement).

Conclusion : Une sarcopénie était retrouvée chez un quart des patients avec cancer du pancréas que nous avons évalué. Il est indispensable en plus de l'évaluation de la masse musculaire par scanner de mesurer aussi la force et la fonction musculaire de ces patients (mesures simples et peu onéreuses) afin d'objectiver une sarcopénie. En effet, la présence d'une sarcopénie au diagnostic impacte fortement la survie de ces patients.

Mots clés : sarcopénie, cancer du pancréas, force musculaire, survie

V.2. Introduction

En France, en 2018, le cancer du pancréas (CP) était le 9^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 7^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme. Il se situe au second rang des cancers digestifs après le cancer colorectal (1). En 30 ans, l'incidence du CP a doublé chez les hommes, passant de 5,2 pour 100 000 en 1990 à 11,0 en 2018, et triplé chez les femmes, passant de 2,7 pour 100 000 en 1990 à 7,7 en 2018 (2). Le risque de développer un CP est faible jusqu'à 50 ans, avec moins de 5 % des cas, puis augmente avec un pic de fréquence entre 65 et 75 ans (2). Troisième cause de mortalité par cancer, le CP pourrait se hisser à la deuxième place d'ici 2030-2040, en France comme dans le monde, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (3). Le CP est l'un des cancers avec le pronostic le plus sombre. Cela est expliqué par un diagnostic le plus souvent à un stade évolué non résecable, du fait du caractère longtemps asymptomatique. La survie nette (survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié), standardisée est de 39 % à 1 an et de 11 % à 5 ans pour les cas diagnostiqués en 2010-2015 (4). Au cours de nombreux cancers, dont le CP, une perte pondérale et un état de dénutrition est observé et ce dès le diagnostic. Cette perte pondérale principalement sur la masse musculaire est en rapport avec l'augmentation des besoins énergétiques et la diminution des apports protéino-énergétiques. La sarcopénie dont la définition a été revue par l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) en 2018, correspond à une diminution de la force musculaire associée à une diminution de la quantité ou qualité musculaire. Elle devient sévère lorsqu'il s'y associe une diminution de la performance physique (5). Sa prévalence uniquement selon le critère de masse musculaire varie de 19 % à 65 % dans le CP (6,7). De plus, de nombreuses études ont suggéré un impact négatif de la sarcopénie sur l'évolution du CP, laissant supposer que la sarcopénie a une valeur pronostique et peut fournir une base pour une intervention thérapeutique (8). Une prise en charge nutritionnelle adaptée est actuellement recommandée dans le cadre de cette pathologie. Les études scientifiques qui se sont intéressées à la sarcopénie en oncologie se basent essentiellement sur la diminution de la quantité de masse musculaire, évaluée majoritairement par la coupe scannographique passant par la troisième vertèbre lombaire (L3), point de repère pour la composition corporelle globale, sans prendre en compte la diminution de la force musculaire et de la fonction musculaire. De plus, il existe une hétérogénéité dans les méthodes et les techniques d'évaluation de la composition corporelle par manque de standardisation. Les objectifs de cette étude SARCOPAN étaient i) d'étudier au diagnostic de cancer du pancréas, la prévalence de la sarcopénie avec un critère de force, de masse, et de fonction musculaire, ii) ainsi que son impact sur la survie, iii) et la corrélation de la force de préhension avec des variables d'intérêt.

V.3. Matériel et méthodes

Design de l'étude et Patients

Il s'agit d'une étude pilote observationnelle, prospective, monocentrique, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges. L'étude SARCOPAN a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Limoges (avis enregistré sous le n°490-2021-146). Cinquante patients ont été inclus de Février 2020 à Septembre 2021. Le consentement oral de non opposition était obtenu pour chaque patient inclus dans l'étude. Les patients ont été adressés par les services d'Oncologie, de Chirurgie Digestive, et d'Hépatogastro-Entérologie. L'évaluation nutritionnelle était réalisée à une semaine du diagnostic et avant tout traitement.

Les critères d'inclusion étaient : 1) patient adulte de 18 ans ou plus, 2) présentant un cancer du pancréas primitif quel que soit le stade, 3) quel que soit le traitement envisagé (chirurgie, et/ou chimiothérapie, et/ou palliatif), 4) avec un scanner abdomino-pelvien datant de moins de 2 semaines avant la première consultation nutritionnelle.

Les critères de non inclusion étaient : 1) la présence concomitante de toutes autres néoplasies (tumeurs solides ou hémopathies), 2) antécédent d'un autre cancer primitif dans les cinq dernières années, 3) un traitement (autre que nutritionnel) déjà initié, 4) une récurrence de cancer pancréatique, 5) antécédent de pathologies neurodégénératives, 6) patients ne pouvant donner leur consentement.

Données recueillies

- Les données clinico-pathologiques :

L'âge, le sexe, la présence ou non de facteur de risque de CP (tabac, alcool, obésité, diabète de type 2, antécédent de pancréatite chronique calcifiante, exposition professionnelle à des produits chimiques, antécédents familiaux de CP, mutation génétique (gène BRCA dans le syndrome sein-ovaire, gène STK11 dans le syndrome de Peutz-Jeghers, gène p16 et CDKN2 dans le syndrome FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma), gène MMR dans le syndrome de Lynch) et la présence ou non de lésions précancéreuses ont été recueillis. L'apparition d'un diabète secondaire était aussi noté.

Le stade TNM (de I à IV, selon la classification 2017 de l'American Joint Committee on Cancer et de l'Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)), la classification selon le caractère résécable, borderline ou localement avancé (selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015), la localisation (tête du pancréas oui/non) ainsi que la nature de la lésion (adénocarcinome oui/non) ont été notés. Le Performance Status (PS) a également été relevé.

- Les données nutritionnelles :

Le poids (en kg) 6 mois avant l'évaluation était noté sur déclaration du patient. Lors de l'évaluation nutritionnelle, le poids actuel était mesuré à l'aide d'une balance électronique SECA (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) en position debout ou sur une chaise de pesée SECA s'ils ne pouvaient pas se verticaliser. La taille (en m) était mesurée à l'aide d'une toise murale SECA en position verticale ou en utilisant les formules de Chumlea (9) pour les personnes de plus de 60 ans qui ne pouvaient pas être verticalisées. L'IMC (en kg/m²) a été calculé selon la formule $IMC (kg/m^2) = poids (kg) / taille^2 (m)$. Les données anthropométriques étaient mesurées selon les méthodes usuelles, périmètre brachial (PB en cm), plis cutané tricipital (PCT en mm) et circonférence musculaire brachiale (CMB, en cm et si <5^{ème} percentile). La composition corporelle a été évaluée par impédancemétrie (Bodystat Quadscan 4000[®] ; Bodystat, Douglas, Ile de Man) après 10 min de repos en décubitus dorsal, avec mesure de la masse maigre (MM en kg et %), masse grasse (MG en kg et %) en utilisant la formule interne de l'appareil, l'indice de masse non grasse (IMNG en kg/m² ; $MM / taille^2$), et de l'angle de phase (AP en °) (10). La présence ou non d'œdème a également été recherchée, car pouvant perturber les résultats obtenus en impédancemétrie.

La dépense énergétique de repos (DER) mesurée (DERm en kcal/24h) par calorimétrie indirecte (CI) était réalisée avec le Q-NRJ[®] avec canopy (Cosmed, Rome, Italie) après un

étalonnage (+/- 0,02% sur la concentration absolue de CO₂ expiré et d'O₂ inspiré) (11). La CI était réalisée dans la matinée après 12 heures de jeûne, en décubitus dorsal et au repos sans avoir fumé ni pris aucun traitement. Le patient ne devait pas avoir réalisé d'activité physique et ne devait pas dormir ni hyperventiler pendant l'examen. Le quotient respiratoire (QR) devait être entre 0,68 et 0,90 (12). La DER était aussi calculée (DERc en kcal/24h) selon les formules prédictives de Harris et Benedict (13). La variation de DER (en %) était calculée selon la formule $(DERm - DERc) / DERc * 100$. L'albuminémie (en g/l) et la protéine C-réactive (CRP en mg/l) étaient mesurées par immunoturbidimétrie.

Le statut nutritionnel de chaque patient était défini selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2019 pour les personnes de moins de 70 ans et de 2007 pour les personnes de plus de 70 ans (14). Les critères définissant la dénutrition et la dénutrition sévère en fonction de l'âge étaient l'IMC, le pourcentage de perte de poids, la force de préhension (HGS), la vitesse de marche, l'IMNG et l'index de masse musculaire squelettique (IMS), l'albuminémie. Le type de prise en charge nutritionnelle dont le patient bénéficiait déjà était noté, enrichissement alimentaire, compléments nutritionnels oraux (CNO), mise en place d'une nutrition artificielle (NA) et son type : nutrition entérale (NE) ou parentérale (NP).

- Évaluation de la sarcopénie et sa sévérité :

L'évaluation de la force musculaire avec la force de préhension (HGS en kg) était réalisée à l'aide du dynamomètre hydraulique à main Jamar[®]. Le patient réalisait trois mesures successives à droite et à gauche selon la méthode de Roberts et al., la mesure la plus élevée était conservée (15).

La quantité de masse musculaire a été étudiée en mesurant la surface de la section transversale, en cm², au niveau de la troisième vertèbre lombaire L3 en tomodensitométrie, à l'aide d'un logiciel validé AW (GE Healthcare, © 2018 General Electric Company). La surface musculaire totale comprenait les muscles psoas, para-vertébraux, grands dorsaux, carré des lombes, grands droits, obliques et transverses. Des seuils d'unités Hounsfield (UH) sont utilisés pour distinguer la zone musculaire (entre -29 UH et +150 UH) du tissu adipeux (entre -190 UH et -30 UH) (16). Selon les pratiques internationales, deux coupes tomodensitométriques passant par L3 distantes d'un centimètre ont été étudiées, la mesure finale correspondant à la moyenne des surfaces obtenues. La surface musculaire totale a été rapportée à la taille du patient au carré, permettant de calculer l'IMS en cm²/m². Les mesures ont été réalisées en aveugle, par un seul opérateur, radiologue au CHU de Limoges, sans connaissance du statut nutritionnel du patient ni des données clinico-biologiques.

Le choix d'un délai de 15 jours entre la réalisation du scanner et la consultation de nutrition (avec évaluation du HGS et vitesse de marche) a été basé sur l'étude de Moreau et al. (17) qui a évalué la corrélation quantitative entre les mesures du HGS à l'aide du dynamomètre de Jamar[®] et l'IMS avec le scanner en coupe L3, ainsi que la concordance qualitative entre la dynapénie, la perte de masse musculaire et la sarcopénie.

La performance physique était étudiée à l'aide de la vitesse de marche, sur une distance de 4 mètres.

La sarcopénie était définie par un HGS < 27 kg pour les hommes et < 16 kg pour les femmes (5), avec un IMS < 52,4 cm²/m² pour les hommes et < 38,5 cm²/m² pour les femmes (18). Une sarcopénie sévère était définie avec les critères précédents associés à une vitesse de marche ≤ 0,8 m/s (5).

Analyses statistiques

Les données anonymisées ont été collectées dans un tableau Excel® (Microsoft, Redmond, Etats-Unis). Les valeurs quantitatives étaient exprimées en médiane (écart interquartile [EIQ]). Les valeurs qualitatives étaient exprimées en nombre et pourcentage. La normalité des variables a été étudiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Pour l'étude comparative de données en fonction de la présence ou non d'une sarcopénie, les comparaisons des variables quantitatives étaient réalisées à l'aide des tests paramétrique t de Student ou non paramétrique de Mann-Whitney. Les comparaisons des variables qualitatives étaient réalisées à l'aide des tests du Chi² ou de Fischer si moins de 5 patients dans un groupe. La recherche de corrélations entre le HGS et les autres variables quantitatives d'intérêt était réalisée à l'aide du test non paramétrique de Spearman. Pour l'analyse de survie, l'évènement était la date du décès ou la date de censure. L'analyse de survie univariée a été réalisée à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et du test Log-Rank (Hazard Ratio [HR] avec un intervalle de confiance à 95% [IC]). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciel GraphPad Prism 9.0 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA). Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques était fixé à $p < 0,05$.

V.4. Résultats

Caractéristiques initiales

De Février 2020 à Septembre 2021, 50 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 1). Leurs caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1. L'âge médian était de 70,3 ans (62,5-78,6), avec 52,0 % des patients à 70 ans ou plus. Le sex-ratio homme/femme était de 1,5. Le facteur de risque de cancer du pancréas le plus fréquemment retrouvé était le tabac, avec 46,0 % des cas. Venaient ensuite, le diabète de type 2 (26,0 %), l'alcool (24,0 %), et l'obésité (20,0 %). A l'inclusion, 22,0 % des patients présentaient un diabète secondaire. Plus de la moitié de la population étudiée présentait un stade métastatique (58,0 %), avec une atteinte au niveau de la tête du pancréas (62,0%). Un adénocarcinome était retrouvé dans 90% des cas. Les autres types de tumeurs répertoriées étaient des tumeurs neuroendocrines (TNE), des carcinomes adénosquameux, et des carcinomes à cellules acineuses. Une sarcopénie était présente dans 24,0 % des cas et sévère dans 18,0 % des cas. Le PS moyen était de 1 (1-2).

Caractéristiques nutritionnelles

Les caractéristiques nutritionnelles sont présentées dans le Tableau 2. L'IMC moyen était de 24,0 kg/m² (20,3-28,1), avec une perte pondérale de -9,9 % (-13,2– -5,8) par rapport au poids 6 mois avant l'évaluation. La dénutrition au diagnostic s'élevait à 76,0 % et une dénutrition sévère à 32,0 %. Concernant la prise en charge nutritionnelle, l'enrichissement et la mise en place de compléments nutritionnels oraux étaient privilégiés en première intention (64,0 % et 72,0 %, respectivement) par rapport à la nutrition artificielle, entérale ou parentérale (26,0 % et 2,0 % respectivement).

Caractéristiques de la sarcopénie

La comparaison des patients en fonction de la présence ou non d'une sarcopénie est présentée dans les tableaux 1 et 2. Les caractéristiques générales des patients sarcopéniques ou non étaient identiques entre les deux groupes. En revanche, le PS moyen était significativement plus altéré chez les patients sarcopéniques (2 vs 1, $p < 0,017$). La force de préhension et la vitesse de marche étaient significativement plus basses chez les patients

sarcopéniques (17,0 kg vs 30,0 kg, $p < 0,0001$ et 0,0 m/s vs 1,1 m/s, $p < 0,0001$, respectivement). En revanche, l'IMS n'était pas plus bas chez les patients sarcopéniques (42,4 cm²/m² vs 42,9 cm²/m², $p = 0,18$). L'ensemble des patients sarcopéniques était dénutris (100,0% vs 68,4%, $p = 0,047$), et la moitié présentait une dénutrition sévère. Les critères anthropométriques (PB, PCT, CMB) ne permettaient pas de mettre en évidence une différence significative entre patients sarcopéniques et non sarcopéniques. En revanche, la présence d'une CMB inférieure au 5^{ème} percentile était significativement plus importante chez les patients sarcopéniques (75,0% vs 8,0%, $p = 0,0006$). En impédancemétrie, la composition corporelle était identique dans les deux groupes en revanche, l'AP était significativement plus bas (3,9° vs 4,5°, $p = 0,01$). En calorimétrie indirecte, les patients sarcopéniques présentaient une tendance à une variation de DER plus haute (+14,9% vs +4,8%, $p = 0,08$). Les patients sarcopéniques avaient une albuminémie significativement plus basse (29,4g/l vs 35,2g/l, $p = 0,038$) avec une tendance à un état inflammatoire plus important (CRP à 40,0 mg/l vs 9,0 mg/l, $p = 0,07$). Concernant la prise en charge nutritionnelle, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes.

Survie

Les graphiques de Kaplan-Meier sont présentés dans la Figure 2. Les patients avec uniquement un IMS diminué avaient une tendance à un risque augmenté de décéder (HR=3,84, $p = 0,08$). Les patients présentant une force de préhension diminuée avaient un risque significativement augmenté de décéder (HR=2,93, $p = 0,03$). Les patients avec uniquement une vitesse de marche diminuée avaient une tendance à un risque augmenté de décéder (HR=2,53, $p = 0,06$). En revanche, en utilisant tous les critères, les patients sarcopéniques et sarcopéniques sévères au diagnostic présentaient un risque significativement augmenté de décéder (HR=2,93, $p = 0,03$ et HR=6,40, $p < 0,0001$, respectivement). Néanmoins, la présence d'une dénutrition ou d'une dénutrition sévère, n'avait pas d'impact sur la survie. Les patients avec un AP diminué inférieur à 4,0° présentaient un risque significativement augmenté de décéder (HR=4,07, $p = 0,01$).

Corrélation entre force de préhension et plusieurs variables d'intérêt

Les corrélations sont présentées dans la Figure 3. La force de préhension était corrélée significativement au poids ($r = 0,38$, $p = 0,01$), à la masse maigre ($r = 0,63$, $p < 0,0001$), à l'indice de masse non grasse ($r = 0,30$, $p = 0,044$), à l'angle de phase ($r = 0,57$, $p = 0,0002$), à la circonférence musculaire brachiale ($r = 0,44$, $p = 0,001$), à l'indice musculaire squelettique ($r = 0,33$, $p = 0,016$), à la vitesse de marche ($r = 0,62$, $p < 0,0001$), à l'albuminémie ($r = 0,40$, $p = 0,009$), à la CRP ($r = -0,44$, $p = 0,002$) et au PS ($r = -0,44$, $p = 0,001$).

V.5. Discussion

Notre étude a permis de définir la sarcopénie dans sa définition globale dans le cancer du pancréas, en respectant les critères établis par l'EWGSOP de 2018 (5). A notre connaissance, il s'agit de la seule étude prospective utilisant à la fois les critères de force, de masse, et de fonction musculaire. Une standardisation des méthodes utilisées pour l'étude du statut nutritionnel et sarcopénique de chaque patient a été respectée. Concernant notre objectif principal, la prévalence de la sarcopénie au diagnostic de cancer du pancréas était de 24,0 %, et la prévalence de la sarcopénie sévère était de 18,0 %. Cela permet de préciser les résultats des différentes études où la prévalence s'étendait sur un large intervalle entre 19 % et 65 % (6,7). Concernant les critères de la sarcopénie, comme attendu, la force de préhension et la vitesse de marche étaient significativement plus basses chez les patients sarcopéniques. En revanche, les résultats obtenus pour l'IMS n'étaient pas nettement plus abaissés chez les

patients sarcopéniques. Cela renforce l'idée, que la force musculaire est un paramètre indispensable au diagnostic de sarcopénie. En effet, le stade de sarcopénie probable est défini uniquement par la diminution de la force musculaire, ce qui suggère son importance dans l'apparition de cet état (5).

Les données clinico-pathologiques confirmaient que le cancer du pancréas atteint un pic entre 65 et 75 ans, puisque l'âge médian était de 70,3 ans avec majoritairement des patients de 70 ans ou plus, et de sexe masculin (2). Le diagnostic se faisait à un stade évolué puisque la moitié des patients étaient métastatiques, et l'atteinte de la tête du pancréas de type adénocarcinome restait prédominante (3). Les données manquantes concernant le stade TNM étaient dues à l'absence de données anatomopathologiques. La classification NCCN permettait d'éviter ce manque de données, expliquant son utilisation en pratique courante.

Sur le plan nutritionnel, en respectant les critères de diagnostic de la dénutrition définis par l'HAS (14), une dénutrition était retrouvée dans 76,0 % des cas et était sévère dans 32,0 % et ce dès le diagnostic. Ceci est en accord avec les données de la littérature pour ce cancer agressif où les patients peuvent présenter une anorexie importante avec des douleurs abdominales entraînant une nette diminution des ingesta (19). Dans notre travail, nous n'avions pas réalisé d'enquête alimentaire pour évaluer cette altération des apports alimentaires. L'ensemble des patients sarcopéniques était dénutris, et la moitié présentait une dénutrition sévère. En effet, le diagnostic de dénutrition selon l'HAS 2019 prend en compte aussi la diminution de la force de préhension et l'IMS paramètres communs à la sarcopénie (14). Concernant le profil métabolique de ces patients, la variation de DER tendait à être plus haute chez les patients sarcopéniques, laissant supposer que le catabolisme protéique musculaire et la synthèse hépatique de protéines de l'inflammation sont d'avantage augmentés en présence d'une sarcopénie. Cette notion concorde avec les résultats de l'albuminémie, significativement abaissés, et de la CRP, significativement augmentés, chez les patients sarcopéniques. Dans les pathologies néoplasiques, parallèlement à ce « turnover » protéique, la DER, peut aussi varier avec la diminution de la masse maigre, de la masse grasse en lien avec la perte de poids, avec comme conséquences une diminution des DER (20). Néanmoins, les patients de notre travail présentaient une perte de poids et une composition corporelle identique dans les deux groupes. La part respective de chacun de ces mécanismes conditionne le profil métabolique du patient (hyper, normo ou hypométabolisme), en plus de la lésion tumorale elle-même et de la présence de métastases hépatiques qui augmentent le métabolisme de repos. En impédancemétrie, l'angle de phase significativement plus faible chez les patients sarcopéniques constitue un témoin d'une souffrance cellulaire plus importante chez ces patients. En effet, l'angle de phase est une mesure directe de l'intégrité cellulaire. Il est abaissé en cas de perte de masse maigre et en cas d'augmentation de l'état inflammatoire. À ce jour, il est largement utilisé comme indicateur pronostique d'un mauvais résultat clinique dans plusieurs pathologies, y compris néoplasiques (10). Gupta et al. retrouvait qu'il est un indicateur pronostique fort dans le cancer du pancréas avancé (21). Les patients avec un angle de phase $< 5,0^\circ$ avaient une durée de survie médiane de 6,3 mois (IC 95 % : 3,5-9,2) (n=29), tandis que ceux avec un angle de phase $> 5,0^\circ$ avaient une durée de survie médiane de 10,2 mois (IC 95 % : 9,6-10,8) (n=29) ; cette différence était statistiquement significative (p=0,02). Dans notre étude, l'impact de l'angle de phase sur la survie est également retrouvé, puisque les patients avec un angle de phase diminué ($< 4^\circ$) présentaient un risque significativement augmenté de décéder (HR=4,07, p=0,01). Les patients sarcopéniques présentaient donc une altération de l'état général davantage marquée par

rapport aux patients non sarcopéniques, qui s'est également traduite par un PS significativement plus altéré chez ces patients (2 vs 1, $p < 0,017$).

Concernant l'impact de la sarcopénie sur la survie globale, en utilisant tous les critères de la sarcopénie, les patients sarcopéniques et sarcopéniques sévères présentaient un risque significativement augmenté de décéder, respectivement multiplié par 2,93 et par 6,40. Alors, qu'en utilisant uniquement l'IMS, les patients sarcopéniques présentaient seulement une tendance à un risque augmenté de décéder. Dans l'étude IMPACT (22), qui s'intéressait à la survie globale de 94 patients atteints de cancer du pancréas à un stade avancé (50% au stade localement avancé et 50% au stade métastatique), la sarcopénie augmentait le risque de décéder de 2,16 (IC 95 % 1,23-3,78, $p = 0,007$; 8,78 vs. 12,85 mois). Cependant, cette étude prenait en compte uniquement la perte de masse musculaire pour définir la sarcopénie, alors que dans notre étude tous les critères ont été considérés. De plus, dans l'étude IMPACT, l'ensemble des patients étaient à un stade avancé de la maladie, alors que dans SARCOPAN 66,7% des patients sarcopéniques étaient métastatiques. En revanche, de manière étonnante le fait d'être en dénutrition ou dénutrition sévère au diagnostic n'avait pas d'impact sur la survie. L'étude de la survie chez les patients présentant une force de préhension diminuée et chez les patients sarcopéniques était similaire (HR=2,93, $p = 0,03$), montrant de nouveau que la force musculaire est le critère majeur pour la détection de la sarcopénie. Il nous semblait donc intéressant d'étudier sa corrélation avec plusieurs paramètres. L'ensemble des corrélations réalisées étaient statistiquement significatives. La plus forte corrélation mise en évidence était avec la masse maigre, avec comme attendu une relation linéaire positive. Par ailleurs, il existait une relation modérée positive entre la force de préhension et l'angle de phase, la circonférence musculaire brachiale, et la vitesse de marche, et une relation modérée négative entre la force de préhension et la CRP, et le PS. Il s'agit des mêmes paramètres qui ressortaient de manière significative chez les patients sarcopéniques. Cette association de la force musculaire avec ces différents paramètres clinico-biologique simple à réaliser en pratique clinique nous oriente encore vers l'importance de ce paramètre. En effet, la force musculaire semble être un reflet important de l'état général du patient dans ce cancer. Cette notion est retrouvée dans d'autres cancers, comme dans l'étude de Contreras-Bolívar et al. (23) qui s'est intéressée à 282 patients atteints de cancer du poumon (25,2 %), du côlon (13,0 %), du sein (13,0 %) et de l'œsophage (11,8 %), où une diminution de la force musculaire étudiée par HGS était significativement associée à un risque de décès à six mois (OR=2,72, IC 95 % 1,37-5,40, $p = 0,004$).

Un quart des patients était donc sarcopéniques et 76,0 % dénutris au diagnostic de cancer du pancréas, ce qui renforce l'intérêt d'une prise en charge nutritionnelle optimale dès le diagnostic de cancer en accord avec les recommandations (24,25). Concernant la prise en charge nutritionnelle, l'enrichissement et la mise en place de CNO étaient nettement privilégiés avant la première consultation nutritionnelle. Néanmoins avec 32,0 % de patient dénutris sévèrement au diagnostic, une nutrition artificielle aurait dû être initialement mise en place au minimum pour ces patients (24). Une prise en charge nutritionnelle active et précoce est donc indispensable. Il n'existe actuellement pas de recommandation nutritionnelle spécifique en fonction de la présence d'une sarcopénie. L'appui d'études complémentaires s'intéressant à la sarcopénie (dans sa définition globale) en oncologie, pourrait permettre de modifier ces pratiques en intensifiant l'apport protéino-énergétique dès le diagnostic de sarcopénie.

Notre étude présente plusieurs limites. Un nombre de patients inclus plus important aurait permis de donner davantage de puissance à l'étude, mais pour cette étude pilote l'objectif de 50 patients a été respecté, malgré un arrêt de l'étude durant trois mois en lien avec la

pandémie Covid19. D'après les données du Département d'Information Médicale, 160 patients avaient été admis au CHU de Limoges pour découverte de cancer du pancréas, sur la période de l'étude. Les critères d'inclusion et de non inclusion ont très nettement participé à limiter le nombre de sujets inclus. Il existe également un manque de puissance par le caractère monocentrique de l'étude.

V.6. Conclusion

Un quart des patients présentaient une sarcopénie au diagnostic de cancer du pancréas. Il est indispensable en plus de l'évaluation de la masse musculaire par tomodensitométrie, de mesurer la force et la fonction musculaire de ces patients (mesures simples et peu onéreuses), afin d'objectiver une sarcopénie et d'évaluer sa sévérité. En effet, la présence d'une sarcopénie au diagnostic impacte fortement la survie de ces patients, multipliant le risque de décès par trois en cas de sarcopénie et par six en cas de sarcopénie sévère. D'autre paramètre simple à mesurer en pratique clinique courante tel que l'angle de phase semble aussi très intéressant au niveau pronostique. Ces résultats suggèrent que la sarcopénie a une valeur pronostique et peut donner une base pour une intervention thérapeutique précoce. Cependant, la nutrition artificielle peut se heurter parfois à une image négative, à la fois de la part des professionnels de santé et des patients, sans en voir le bénéfice thérapeutique. Une évaluation nutritionnelle simple, en plus de la mesure de l'IMS en scanner L3 actuellement plus complexe en pratique clinique, est donc indispensable dès le diagnostic et avant tout traitement pour une prise en charge nutritionnelle optimale et pour maximiser l'impact des thérapeutiques mises en place dans ce cancer.

Financement

Cette recherche n'a bénéficié d'aucune subvention spécifique de la part d'organismes de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif.

Références de l'article

1. Cancers du pancréas : les points clés [Internet]. Institut National du Cancer. 2021 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Les-points-cles>
2. Poletto B. Epidémiologie du cancer du pancréas [Internet]. InfoCancer. 2020 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-pancreas/maladie/epidemiologie.html/>
3. Joubert H. Cancer du pancréas [Internet]. SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. 2019 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-du-pancreas-1>
4. Bouvier A-M, Launoy G, Bouvier V, Nousbaum J-B, Lecoffre C, Lafay L, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Pancréas [Internet]. 2021 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-pancreas>
5. 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*. 2019;48(1):16-31.
6. Basile D, Corvaja C, Caccialanza R, Aprile G. Sarcopenia: looking to muscle mass to better manage pancreatic cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019;13(4):279-85.
7. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1101-13.
8. Bundred J, Kamarajah SK, Roberts KJ. Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2019;21(12):1603-12.
9. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating Stature from Knee Height for Persons 60 to 90 Years of Age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(2):116-20.
10. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430-53.
11. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism*. 1988;37(3):287-301.
12. Fullmer S, Benson-Davies S, Earthman CP, Frankenfield DC, Gradwell E, Lee PSP, et al. Evidence Analysis Library Review of Best Practices for Performing Indirect Calorimetry in Healthy and Non-Critically Ill Individuals. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1417-1446.e2.
13. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci*. 1918;4(12):370-3.
14. Alexandre P. Haute Autorité de santé : Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2019;25.
15. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423-9.
16. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol*. 1998;85(1):115-22.
17. Moreau J, Ordan M, Barbe C, Mazza C, Perrier M, Botsen D, et al. Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med*. 2019;8(8):3677-84.
18. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35.
19. Dénutrition et traitement en cancérologie digestive [Internet]. FMC-HGE. 2005 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/denuitration-et-traitement-en-cancerologie-digestive/>

20. Senesse P, Hébuterne X. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : besoins nutritionnels, énergétiques et protéiques, au cours de la prise en charge du cancer chez l'adulte. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012;26(4):189-96.
21. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr*. 2004;92(6):957-62.
22. Basile D, Parnofiello A, Vitale MG, Cortiula F, Gerratana L, Fanotto V, et al. The IMPACT study : early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(2):368-77.
23. Contreras-Bolívar, Sánchez-Torralvo, Ruiz-Vico, González-Almendros, Barrios, Padín, et al. GLIM Criteria Using Hand Grip Strength Adequately Predict Six-Month Mortality in Cancer Inpatients. *Nutrients*. 2019;11(9):2043.
24. Boranian F, Cupissol D, Flori N, Garin L, Garrel R, Janiszewski C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer - Recommandations professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP). :24.
25. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-913.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population étudiée (n=50) et comparaison des patients avec (n=12) et sans (n=38) sarcopénie.

Caractéristiques	Population totale Médiane (EIQ) ou n (%) n=50	DM	Sarcopénie Médiane (EIQ) ou n (%) n=12	Pas de sarcopénie Médiane (EIQ) ou n (%) n=38	p
Age diagnostic	70,3 (62,5-78,6)	0	72,3 (72,8-80,3)	69,6 (62,4-77,6)	0,57
Sexe					
Homme	30 (60,0)	0	10 (83,3)	20 (52,6)	0,09
Femme	20 (40,0)	0	2 (16,7)	18 (47,4)	0,09
Facteur de risque					
Tabac (oui)	23 (46,0)	0	6 (50,0)	17 (44,7)	0,75
Alcool (oui)	12 (24,0)	0	2 (16,7)	10 (26,3)	0,70
Obésité (oui)	10 (20,0)	0	2 (16,7)	8 (21,1)	0,99
Diabète de type2 (oui)	13 (26,0)	0	5 (41,7)	8 (21,1)	0,26
PCC (oui)	1 (2,0)	0	1 (8,3)	0 (0,0)	0,24
Exposition professionnelle à des produits chimiques (oui)	7 (14,0)	0	3 (25,0)	4 (10,5)	0,34
ATCD familiaux de CP (oui)	3 (6,0)	0	2 (16,7)	1 (2,6)	0,07
Mutation génétique (oui)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lésions précancéreuses	2 (4,0)	0	1 (8,3)	1 (2,6)	0,43
Stade TNM		11			0,99
IA	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
IB	3 (6,0)		1 (8,3)	2 (5,3)	
IIA	1 (2,0)		0 (0,0)	1 (2,6)	
IIB	3 (6,0)		0 (0,0)	3 (7,9)	
III	4 (8,0)		0 (0,0)	4 (10,5)	
IV	29 (58,0)		8 (66,7)	21 (55,3)	
Classification NCCN					0,31
Résécable	12 (24,0)	0	4 (33,3)	8 (21,1)	
Borderline	4 (8,0)	0	0 (0,0)	4 (10,5)	
Localement avancé	5 (10,0)	0	0 (0,0)	5 (13,2)	
Métastatique	29 (58,0)	0	8 (66,7)	21 (55,3)	
Localisation					
Tête (oui)	31 (62,0)	0	8 (66,7)	23 (60,5)	0,99
Nature de la lésion					
ADK (oui)	45 (90,0)	0	11 (91,7)	34 (89,5)	0,83
PS	1 (1-2)	0	2(1-4)	1(0-2)	0,017

ADK : adénocarcinome ; ATCD : antécédent ; CP : cancer du pancréas ; DM : donnée manquante ; EIQ : écart interquartile ; n : nombre ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; PA : paquet année ; PCC : pancréatite chronique calcifiante ; PS : performance status

Tableau 2 : Caractéristiques nutritionnelles de la population étudiée (n=50) et comparaison des patients avec (n=12) et sans (n=38) sarcopénie.

	Population totale Médiane (EIQ) ou n (%) n=50	DM	Sarcopénie Médiane (EIQ) ou n (%) n=12	Pas de sarcopénie Médiane (EIQ) ou n (%) n=38	p
Paramètres nutritionnels					
Poids actuel (kg)	65,9 (54,9-77,7)	0	62,5 (54,0-72,1)	68,1 (54,9-79,7)	0,25
IMC actuel (kg/m ²)	24,0 (20,3-28,1)	0	23,3 (19,4-26,6)	24,3 (21,0-28,5)	0,26
Variation pondérale en 6 mois (%)	-9,9 (-13,2- -5,8)	0	-10,3 (-16,3- -6,7)	-9,0 (-13,2- -4,8)	0,29
Statut nutritionnel					
- Dénutrition (oui)	38 (76,0)	0	12 (100,0)	26 (68,4)	0,047
- Dénutrition sévère (oui)	16 (32,0)	0	6 (50,0)	10 (26,3)	0,13
PB (cm)	27 (24-30)	0	25,3 (22,5-29,0)	27,5 (24,5-30,3)	0,24
PCT (mm)	12,3 (8,4-16,3)	0	9,7 (6,9-14,3)	13,0 (8,5-16,4)	0,39
CMB (cm)	23,0 (20,8-24,4)	0	22,4 (20,2-23,3)	23,3 (21,3-24,6)	0,23
CMB <5 ^{ème} percentile (oui)	8 (26,5)	0	6 (75,0)	2 (8,0)	0,0006
DERm (kcal/24h)	1407 (1211-1680)	6	1428 (1307-1779)	1406 (1208-1672)	0,68
Variation DER (%)	5,4 (0,4-14,7)	6	14,9 (2,7-27,0)	4,8 (-0,1-13,4)	0,08
Œdème ou ascite (oui)	6 (12,0)	0	3 (25,0)	3 (7,9)	0,14
MM (%)	68,2 (51,0-73,3)	6	61,7 (48,2-74,2)	68,6 (50,7-73,3)	0,95
MG (%)	31,8 (26,8-49,0)	6	38,3 (25,8-50,4)	31,4 (26,9-48,5)	0,97
IMNG (kg/m ²)	17,5 (13,5-22,3)	6	14,6 (12,4-23,2)	17,6 (13,5-22,4)	0,44
Angle de phase (°)	4,3 (3,5-5,0)	6	3,9 (2,4-4,3)	4,5 (4,0-5,2)	0,01
Paramètres biologiques					
Albuminémie (g/l)	31,6 (27,4-40,1)	6	29,4 (24,8-31,5)	35,2 (29,6-40,3)	0,038
CRP (mg/l)	14,0 (5,0-50,0)	3	40,0 (9,9-69,3)	9,0 (3,0-35,0)	0,07
Paramètres de la sarcopénie					
HGS (kg)	28,0 (17,8-35,3)	0	17,0 (9,0-24,8)	30,0 (25,5-40,0)	<0,0001
IMS (cm ² /m ²)	42,9 (37,4-48,9)	0	42,4 (32,7-47,4)	42,9 (39,1-51,0)	0,18
Vitesse de marche (m/s)	0,9 (0,5-1,2)	0	0,0 (0,0-0,7)	1,1 (0,9-1,3)	<0,0001
PEC nutritionnelle					
Enrichissement (oui)	32 (64,0)	0	8 (66,7)	24 (63,2)	0,99
CNO (oui)	36 (72,0)	0	9 (75,0)	27 (71,1)	0,99
Nombre de CNO	2 (0-3)	0	2 (0-3)	2 (0-3)	0,54
NA (oui)	14 (28,0)	0	5 (41,7)	9 (23,7)	0,28
NE (oui)	13 (26,0)	0	5 (41,7)	8 (21,1)	0,26
NP (oui)	1 (2,0)	0	0 (0,0)	1 (2,6)	0,99
Diabète secondaire (oui)	11 (22,0)	0	3 (25,0)	8 (21,1)	0,99

CMB : circonférence musculaire brachiale ; CNO : complément nutritionnel oral ; CRP : protéine C-réactive ; DERm : dépense énergétique de repos mesurée ; DM : donnée manquante ; EIQ : écart interquartile ; HGS : hand grip strength ; IMC : indice de masse corporelle ; IMNG : indice de masse non grasse ; IMS : indice musculaire squelettique ; MG : masse grasse ; MM : masse maigre ; n : nombre ; NA : nutrition artificielle ; NE : nutrition entérale ; NP : nutrition parentérale ; p : percentile ; PB : périmètre brachial ; PEC : prise en charge ; PCT : plis cutané tricipital

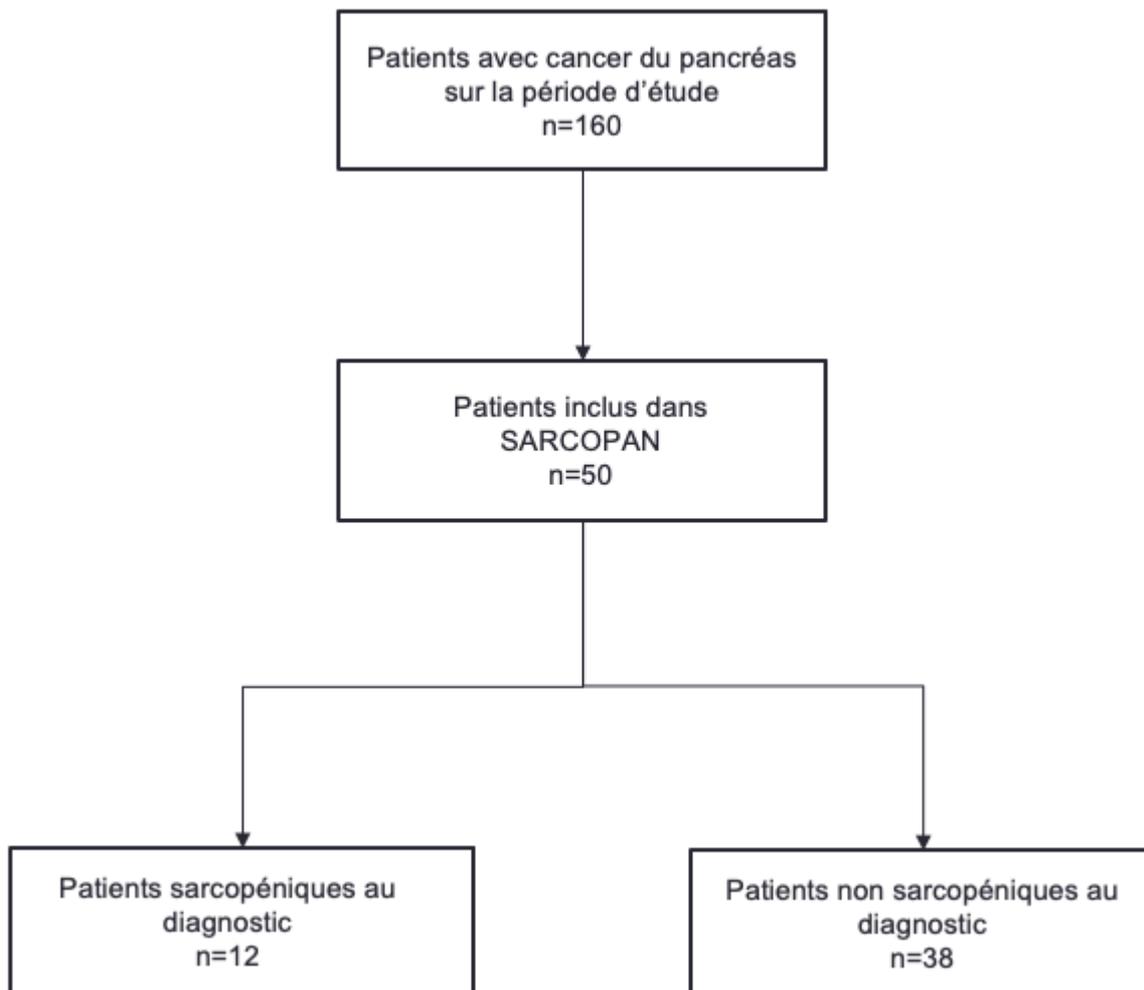
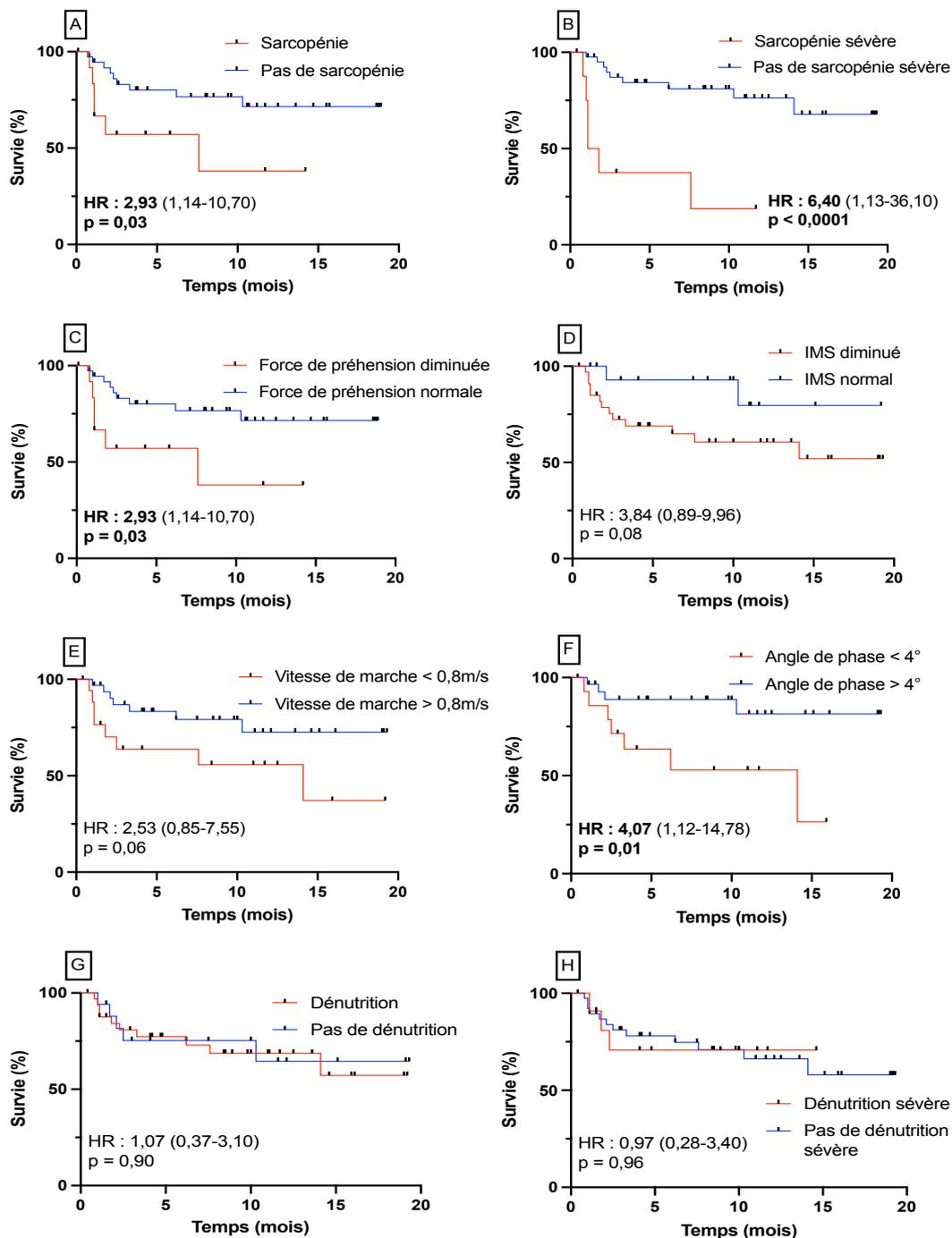
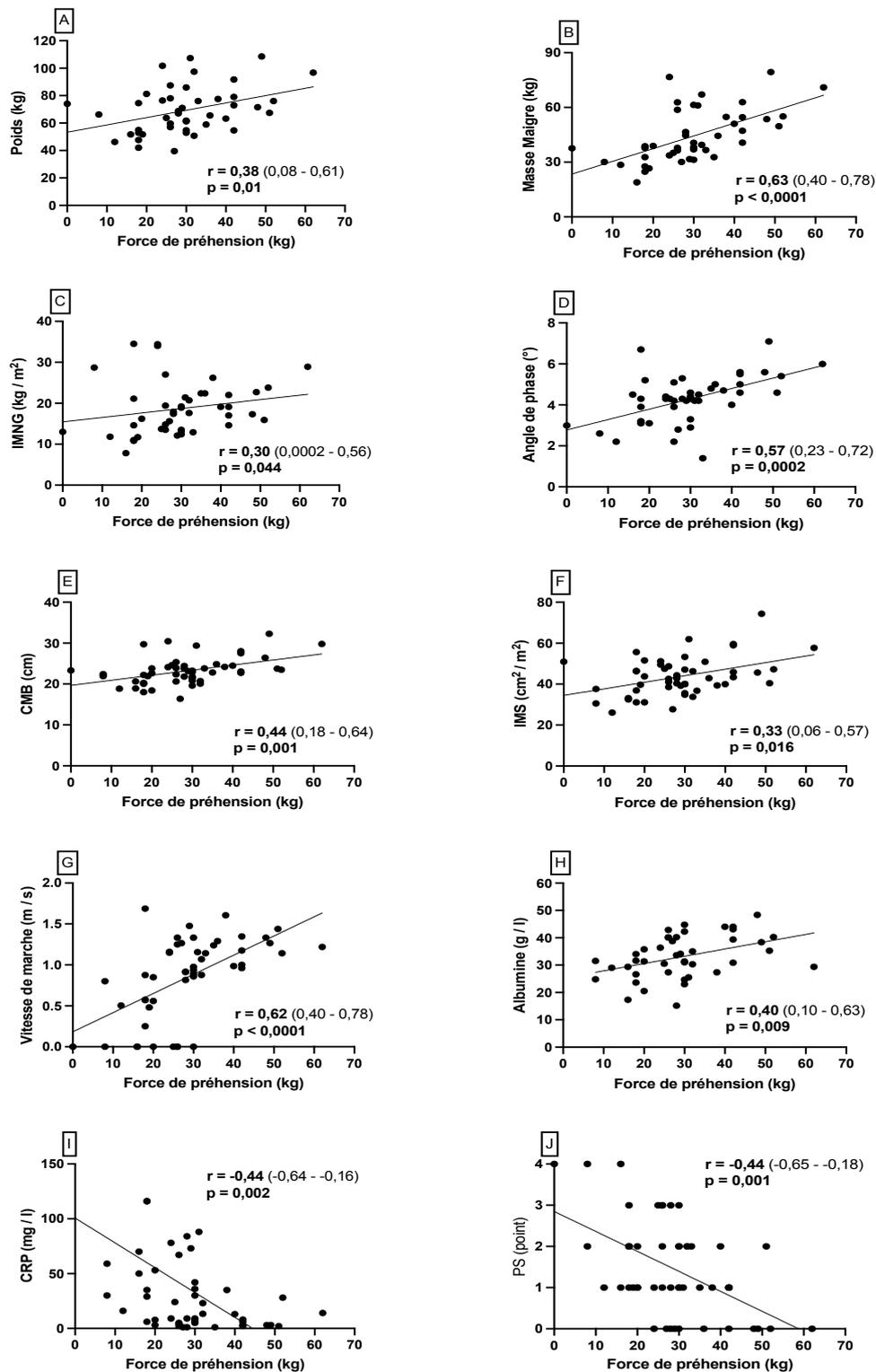


Figure 1 : Diagramme de flux des patients inclus dans SARCOPAN.



IMS : indice musculaire squelettique

Figure 2 : Survie selon méthode de Kaplan-Meier en fonction de la sarcopénie (A), de la sarcopénie sévère (B), de la force de préhension (C), de l'index de masse musculaire squelettique (D), de la vitesse de marche (E), de l'angle de phase (F), de la dénutrition (G), de la dénutrition sévère (H).



CMB : circonférence musculaire brachiale ; CRP : protéine C réactive ; IMNG : indice de masse non grasse ; IMS : index de masse musculaire squelettique ; PS : performance status

Figure 3 : Corrélation entre la force de préhension et plusieurs variables d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Kamina P. Anatomie Clinique Tome 3 Thorax-Abdomen. Maloine; 2014. 342 p.
2. Exploration du pancréas exocrine et endocrine [Internet]. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/Cours/Biochimie_medicale/Pancreas_endocrine_exocrine.pdf
3. Cancers du pancréas : les points clés [Internet]. Institut National du Cancer. 2021 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Les-points-cles>
4. Poletto B. Epidémiologie du cancer du pancréas [Internet]. InfoCancer. 2020 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-pancreas/maladie/epidemiologie.html/>
5. Joubert H. Cancer du pancréas [Internet]. SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. 2019 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-du-pancreas-1>
6. Bouvier A-M, Launoy G, Bouvier V, Nousbaum J-B, Lecoffre C, Lafay L, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Pancréas [Internet]. 2021 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-pancreas>
7. The Global Cancer Observatory - Globocan 2020 [Internet]. IACR : International Association of Cancer Registries. 2020 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
8. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* nov 2009;10(11):1033-4.
9. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):186-98.
10. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol.* 2012;23(7):1880-8.
11. Naudin S, Li K, Jaouen T, Assi N, Kyrø C, Tjønneland A, et al. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study: Alcohol and pancreatic cancer. *Int J Cancer.* 2018;143(4):801-12.
12. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2065-72.
13. Lévy P. Pancréatite chronique et adénocarcinome du pancréas : y a-t-il un rapport ? 2001;(2):3.
14. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):349-58.
15. Gomez-Rubio P, Zock J-P, Rava M, Marquez M, Sharp L, Hidalgo M, et al. Reduced risk of pancreatic cancer associated with asthma and nasal allergies. *Gut.* 2017;66(2):314-22.
16. Huang J, Zagai U, Hallmans G, Nyrén O, Engstrand L, Stolzenberg-Solomon R, et al. Helicobacter pylori infection, chronic corpus atrophic gastritis and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort: A nested case-control study. *Int J Cancer.* 2017;140(8):1727-35.
17. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2017;28(5):985-95.
18. Jansen RJ, Tan X-L, Petersen GM. Gene-by-Environment Interactions in Pancreatic Cancer: Implications for Prevention. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):115-26.
19. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2561-4.

20. Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, Beeker A, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):839-47.
21. Facteurs de risque de l'adénocarcinome du pancréas : prévention et dépistage [Internet]. FMC-HGE. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/facteurs-de-risque-de-ladenocarcinome-du-pancreas-prevention-et-depistage/>
22. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Baugeon L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018;50(12):1257-71.
23. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2403-13.
24. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.
25. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, Williet N, Desrame J, Volet J, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):4000-4000.
26. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9.
27. Alexandre P. Haute Autorité de santé : Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2019;25.
28. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5):1231-3.
29. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
30. 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.* 2019;48(1):16-31.
31. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-9.
32. Sipers WMWH, Verdijk LB, Sipers SJE, Schols JMGA, van Loon LJC. The Martin Vigorimeter Represents a Reliable and More Practical Tool Than the Jamar Dynamometer to Assess Handgrip Strength in the Geriatric Patient. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(5):466.e1-466.e7.
33. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s Chair-Stand Test as a Measure of Lower Body Strength in Community-Residing Older Adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70(2):113-9.
34. 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.* 2008;33(5):997-1006.
35. Baracos V, Kazemi-Bajestani SMR. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2302-8.
36. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal.* 2014;3(1):9.
37. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):355-66.
38. Bruyère O, Beaudart C, Reginster J-Y, Buckinx F, Schoene D, Hirani V, et al.

Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. *Eur Geriatr Med.* 2016;7(3):243-6.

39. Abellan Van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(10):881-9.
40. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):427-32.
41. Dodds R, Denison HJ, Ntani G, Cooper R, Cooper C, Sayer AA, et al. Birth weight and muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(7):609-15.
42. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging.* 2017;1-7.
43. Basile D, Corvaja C, Caccialanza R, Aprile G. Sarcopenia: looking to muscle mass to better manage pancreatic cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2019;13(4):279-85.
44. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629-35.
45. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1101-13.
46. Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Balzano G, et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103(4):434-42.
47. Amini N, Spolverato G, Gupta R, Margonis GA, Kim Y, Wagner D, et al. Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(9):1593-602.
48. Dalal S, Hui D, Bidaut L, Lem K, Del Fabbro E, Crane C, et al. Relationships Among Body Mass Index, Longitudinal Body Composition Alterations, and Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemoradiation: A Pilot Study. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(2):181-91.
49. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6973-9.
50. Bundred J, Kamarajah SK, Roberts KJ. Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB.* 2019;21(12):1603-12.
51. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(8):1478-86.
52. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Fujimoto Y, Masui T, Mizumoto M, et al. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery.* 2015;157(6):1088-98.
53. Ninomiya G, Fujii T, Yamada S, Yabusaki N, Suzuki K, Iwata N, et al. Clinical impact of sarcopenia on prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2017;39:45-51.
54. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, et al. Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3732-40.
55. Choi MH, Yoon SB, Lee K, Song M, Lee IS, Lee MA, et al. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer: Pre- and post-operative sarcopenia in pancreatic cancer. *J Cachexia*

Sarcopenia Muscle. 2018;9(2):326-34.

56. Sandini M, Patino M, Ferrone CR, Alvarez-Pérez CA, Honselmann KC, Paiella S, et al. Association Between Changes in Body Composition and Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. *JAMA Surg.* 2018;153(9):809.

57. Sugimoto M, Farnell MB, Nagorney DM, Kendrick ML, Truty MJ, Smoot RL, et al. Decreased Skeletal Muscle Volume Is a Predictive Factor for Poorer Survival in Patients Undergoing Surgical Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(5):831-9.

58. Wagner D, Marsoner K, Tomberger A, Haybaeck J, Haas J, Werkgartner G, et al. Low skeletal muscle mass outperforms the Charlson Comorbidity Index in risk prediction in patients undergoing pancreatic resections. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(5):658-63.

59. Ratnayake CBB, Loveday BPT, Shrikhande SV, Windsor JA, Pandanaboyana S. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2018;18(8):996-1004.

60. Kurita Y, Kobayashi N, Tokuhisa M, Goto A, Kubota K, Endo I, et al. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatology.* 2019;19(1):127-35.

61. Basile D, Parnofiello A, Vitale MG, Cortiula F, Gerratana L, Fanotto V, et al. The IMPACT study : early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(2):368-77.

62. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1141-53.

63. Graf S, Garcia J. Anamorelin hydrochloride in the treatment of cancer anorexia–cachexia syndrome: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;Volume 11:2325-31.

64. Wen H-S, Li X, Cao Y-Z, Zhang C-C, Yang F, Shi Y-M, et al. Clinical Studies on the Treatment of Cancer Cachexia with Megestrol Acetate plus Thalidomide. *Chemotherapy.* 2012;58(6):461-7.

65. Pascual López A, Roqué i Figuls M, Urrútia Cuchi G, Graciela Berenstein E, Almenar Pases B, Balcells Alegre M, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(4):360-9.

66. Boranian F, Cupissol D, Flori N, Garin L, Garrel R, Janiszewski C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer - Recommandations professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP). :24.

67. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2898-913.

Annexes

Annexe 1. Indice de performance : ECOG (Eastern Cooperativ Oncology Group).....77
Annexe 2. Mini Nutritional Assessment.....78

Annexe 1. Indice de performance : ECOG (Eastern Cooperativ Oncology Group)

Performance status	
0	Actif, capable d'effectuer tous les efforts sans restriction.
1	Limité dans les activités physiquement fatigantes, mais actif et capable de réaliser tout travail d'une activité sédentaire, comme les travaux ménagers ou une activité sociale.
2	Actif et capable de s'occuper de lui-même, mais incapable de réaliser tout travail. Debout plus de 50 % du temps d'éveil.
3	Capable uniquement de réaliser certaines tâches personnelles, confiné au lit ou sur une chaise plus de 50 % du temps d'éveil.
4	Complètement handicapé. Ne peut s'occuper de lui-même. Confiné au lit ou sur une chaise.
5	Décédé.

Annexe 2. Mini Nutritional Assessment

Mini Nutritional Assessment

MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Nom :		Prénom :		
Sexe :	Age :	Poids, kg :	Taille, cm :	Date :

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage		
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = baisse sévère des prises alimentaires 1 = légère baisse des prises alimentaires 2 = pas de baisse des prises alimentaires	□	
B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	□	
C Motricité 0 = au lit ou au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	□	
D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois ? 0 = oui 2 = non	□	
E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence leve 2 = pas de problème psychologique	□	
F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)² 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	□	
Score de dépistage (sous-total max. 14 points) 12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: à risque de dénutrition 0-7 points: dénutrition avérée Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R	□ □	
Evaluation globale		
G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ? 1 = oui 0 = non	□	
H Prend plus de 3 médicaments par jour ? 0 = oui 1 = non	□	
I Escarres ou plaies cutanées ? 0 = oui 1 = non	□	
J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	□	
K Consomme-t-il ? <ul style="list-style-type: none"> Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui □ non □ Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui □ non □ Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille oui □ non □ 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui	□ □	
L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ? 0 = non 1 = oui	□	
M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres	□ □	
N Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	□	
O Le patient se considère-t-il bien nourri ? 0 = se considère comme dénutri 1 = n'est pas certain de son état nutritionnel 2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition	□	
P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure	□ □	
Q Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1,0 = CB > 22	□ □	
R Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	□	
Évaluation globale (max. 16 points)	□ □ □	
Score de dépistage	□ □ □	
Score total (max. 30 points)	□ □ □	
Appréciation de l'état nutritionnel		
de 24 à 30 points	□	état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points	□	risque de malnutrition
moins de 17 points	□	mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006;10:456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Fom Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001;56A: M366-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.
 © Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners
 © Société des Produits Nestlé SA 1994. Revision 2009.
 Pour plus d'informations : www.mna-elderly.com

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Étude de la prévalence et de l'impact de la sarcopénie dans le cancer du pancréas : étude pilote prospective.

Objectifs : Au cours du cancer du pancréas (CP), une sarcopénie peut apparaître rapidement avec un impact négatif sur son évolution. Une diminution de l'index de masse musculaire squelettique (IMS) est retrouvée dans 19 à 65 % des CP. Les objectifs étaient i) d'étudier au diagnostic de CP, la prévalence de la sarcopénie avec un critère de masse, de force et de fonction musculaire, ii) son impact sur la survie. **Méthodes** : Les patients avec un CP ont eu des évaluations nutritionnelles à 1 semaine du diagnostic et avant tout traitement. La sarcopénie était définie par un IMS en coupe L3 au scanner $< 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (H) et $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (F) avec une force de préhension (HGS) par dynamométrie $< 27 \text{ kg}$ (H) et $< 16 \text{ kg}$ (F). Une sarcopénie sévère correspondait aux critères précédents associés à une vitesse de marche $\leq 0,8 \text{ m/s}$. **Résultats** : De Février 2020 à Septembre 2021, 50 patients ont été évalués avec un âge de 70,3 ans, un sex-ratio H/F de 1,5. Une sarcopénie était présente dans 24 % des cas et sévère dans 18 % des cas. Les patients avec uniquement un IMS bas avaient une tendance à un risque augmenté de décéder (HR=3,84, $p=0,08$). En revanche, en utilisant tous les critères, les patients sarcopéniques et sarcopéniques sévères au diagnostic avaient un risque significativement augmenté de décéder (HR=2,93, $p=0,03$ et HR=6,40, $p<0,0001$, respectivement). **Conclusion** : Une sarcopénie était retrouvée chez un quart des patients avec CP. Il est indispensable en plus de l'évaluation de la masse musculaire par scanner de mesurer aussi la force et la fonction musculaire de ces patients (mesures simples et peu onéreuses) afin d'objectiver une sarcopénie, dont la présence au diagnostic impacte fortement la survie de ces patients.

Mots-clés : sarcopénie, cancer du pancréas, force musculaire, survie

Study of the prevalence and impact of sarcopenia in pancreatic cancer : a prospective pilot study.

Objectives : During pancreatic cancer (PC), sarcopenia can appear rapidly with a negative impact on its evolution. A decrease in the skeletal muscle index (SMI) is found in 19 to 65% of pancreatic cancers. The objectives were i) to study the prevalence of sarcopenia at the diagnosis of pancreatic cancer with mass, strength and muscle function criteria, ii) its impact on survival. **Methods** : Patients with PC had nutritional assessments at 1 week of diagnosis and before any treatment. Sarcopenia was defined as axial section of CT scan through L3, SMI $< 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (M) and $< 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (F), with grip strength (HGS) by dynamometry $< 27 \text{ kg}$ (M) and $< 16 \text{ kg}$ (F). Severe sarcopenia corresponded to the previous criteria associated with a walking speed $\leq 0.8 \text{ m/s}$. **Results** : From February 2020 to September 2021, 50 patients were evaluated with a mean of 70.3 years, M/F sex ratio of 1.5. Sarcopenia was present in 24% and severe in 18%. Patients with only a low SMI tended to have an increased risk of death (HR=3.84, $p=0.08$). In contrast, using all criteria, sarcopenic and severe sarcopenic patients at diagnosis had a significantly increased risk of death (HR=2.93, $p=0.03$ and HR=6.40, $p<0.0001$, respectively). **Conclusion** : Sarcopenia was found in one quarter of patients with PC. It is essential, in addition to the assessment of muscle mass by CT scan, to measure muscle strength and function in these patients (simple and inexpensive measurements) in order to identify sarcopenia, the presence of which at diagnosis has a strong impact on survival in these patients.

Keywords : sarcopenia, pancreatic cancer, muscle strength, survival



