

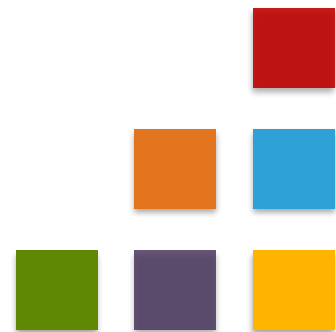


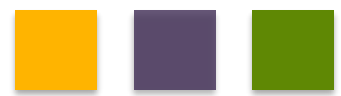
# Dig'IN : le muscle

Marc HILMI

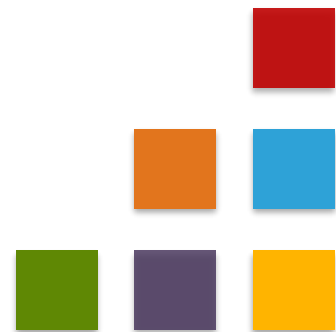
**XII<sup>ème</sup> Journées Scientifiques**

Vendredi 20 septembre  
& samedi 21 septembre 2019





- Enjeux de la perte musculaire
- Enjeux de l'activité physique adaptée (APA)
- Etudes cliniques en cours

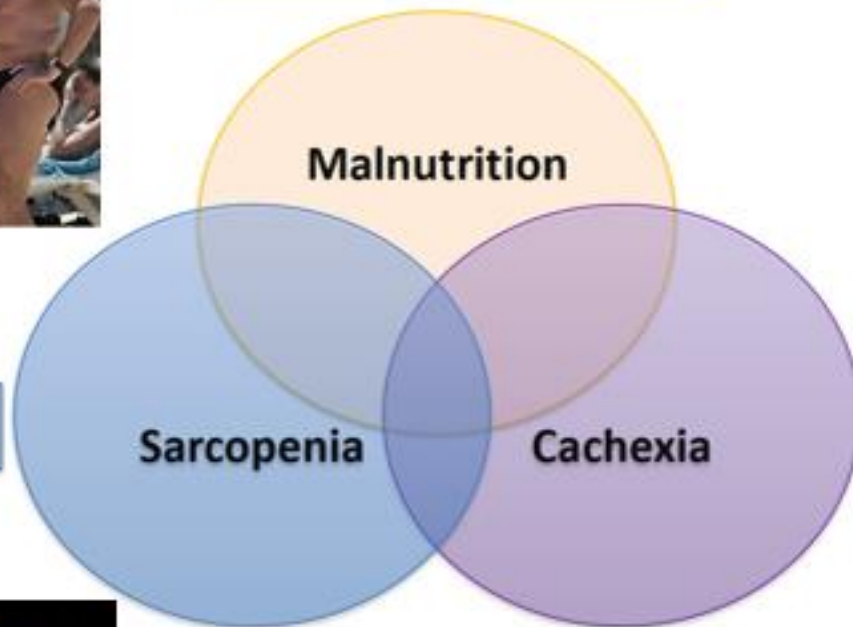


# Dénutrition/Cachexie/Sarcopénie

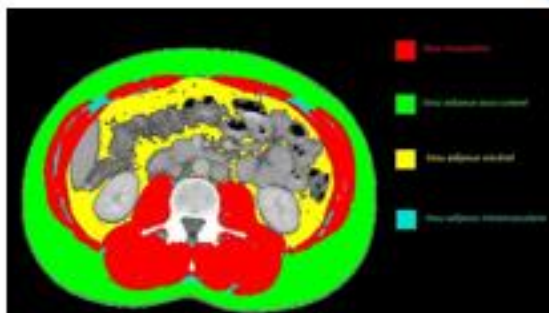


- Unspecific
- Based on **weight loss** and **albumin level**
- Cut-offs depending on patient age

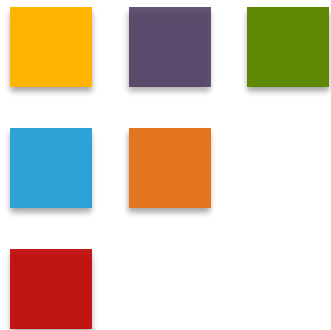
- Primarily **geriatric** concept
- Loss of **muscle mass** and **function**



- Loss of **muscle and fat mass**
- Driven by **inflammation**



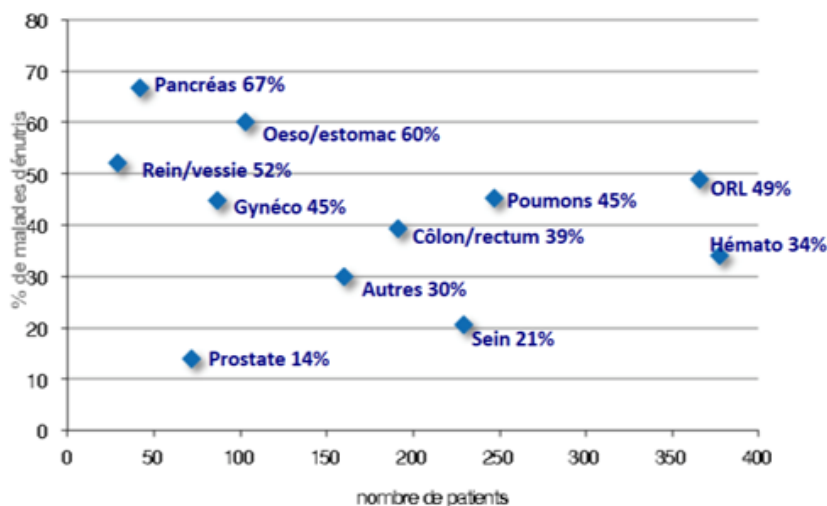
Fearon et al., *Nat Rev Clin Oncol* 2014  
Hilmi et al., *Pharmacol Ther* 2018



# Un problème fréquent

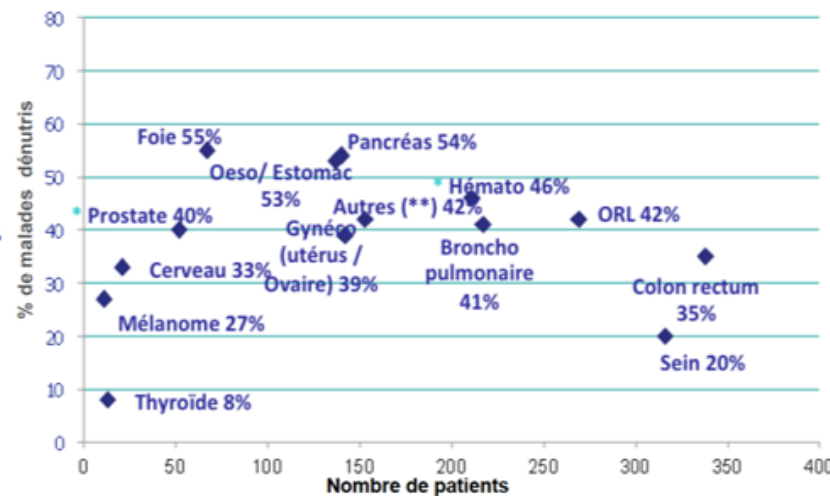
## Enquêtes NUTRICANCER

n<sub>2005</sub> = 1903 patients



**Prévalence de la dénutrition : 39%**

n<sub>2012</sub> = 2155 patients



**Prévalence de la dénutrition : 39%**

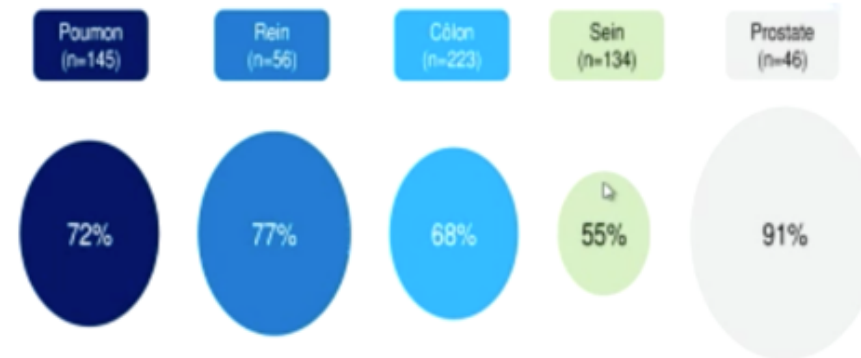
Hébuterne et al., *JPEN* 2014 ; Gian et al., *JPEN* 2017



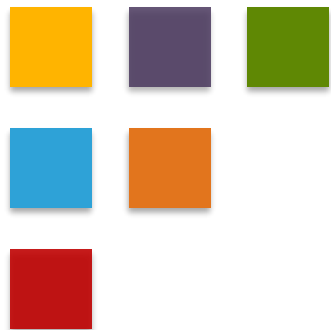
# ...et sous diagnostiqué

- A tous les **âges** (ex. : LAL pédiatriques, [Lobato-Mendizabal et al, Leuk Res 1989](#))
- Quelle que soit la **localisation du primitif**
- A tous les **stades** (ex. : sein localisé : 49%, [Deluche et al, Support Care Cancer 2017](#))
- Quelle que soit la **chimiosensibilité de la tumeur** (ex. : lymphome)
- Même chez les **obèses** (**obésité sarcopénique**, [Prado et al., Lancet Oncol 2008](#))

## Prévalence de la sarcopénie (Etude SCAN)



Raynard et al.



## Dénutrition/Sarcopénie : *conséquences*

- Impact sur la **QdV**
- Impact sur la **survie**
- Augmentation du risque de **complications post-opératoires**
- Augmentation du risque de **toxicités de la chimio/radiott**
- Augmentation du risque d'**infections nosocomiales**
- Augmentation des **coûts des soins**
- Diminution de l'**efficacité des traitements**

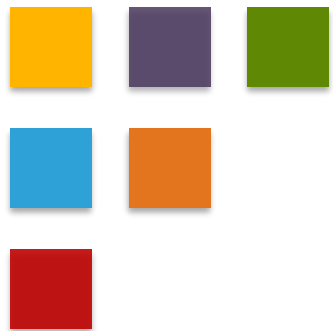
Hilmi et al., *Pharmacol Ther* 2018

Renfro et al., *J Clin Oncol* 2016

Cespedes Feliciano et al., *JAMA Oncol* 2017

Hua et al., *Support Care Cancer* 2019



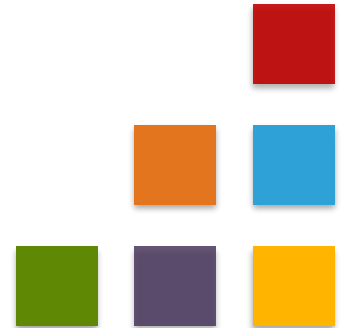


# Dénutrition/Sarcopénie : *conséquences*

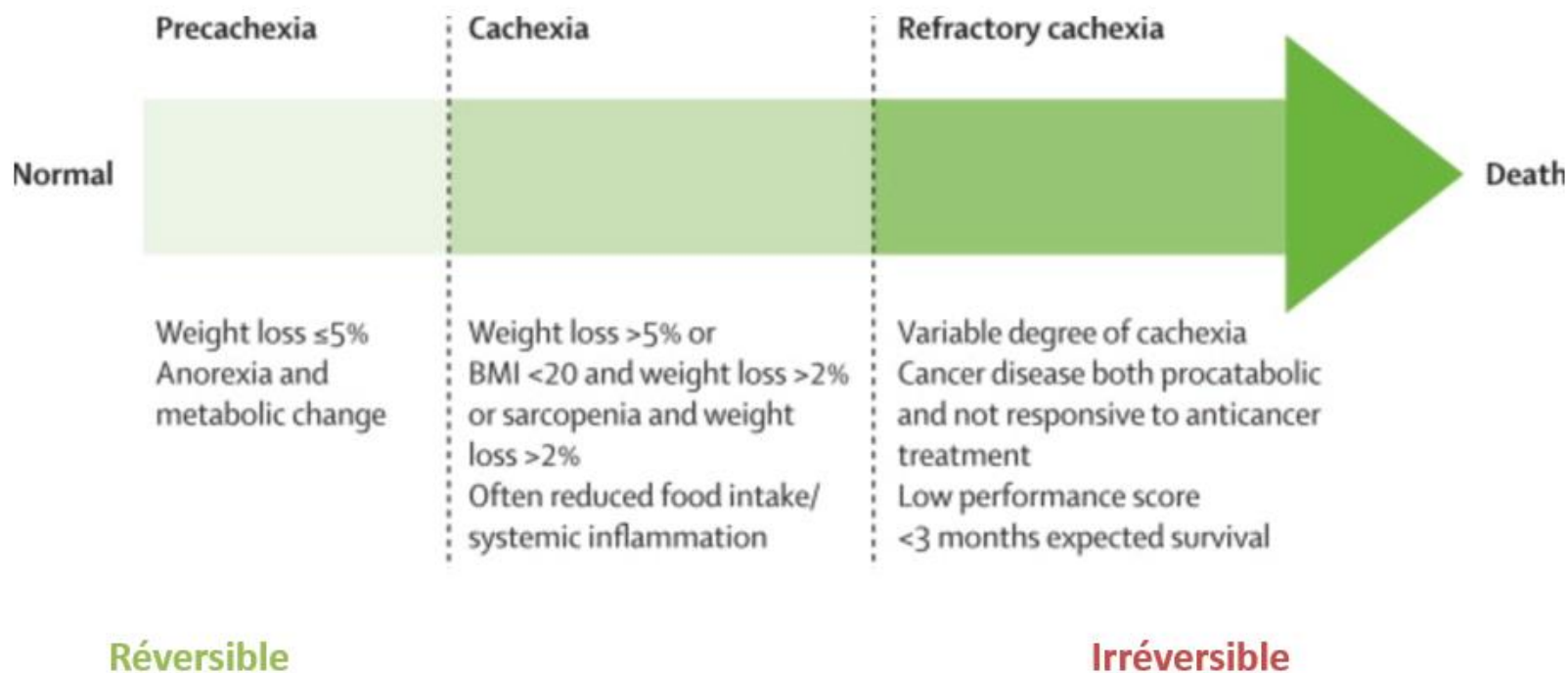
- Impact sur la **QdV**
- Impact sur la **survie**
- Augmentation du risque de **complications post-opératoires**
- Augmentation du risque de **toxicités de la chimio/radiothérapie**
- Augmentation du **risque d'infections nosocomiales**
- Augmentation des **coûts des soins**
- Diminution de l'**efficacité des traitements**

**PERTE DE CHANCE !!**

Hilmi et al., *Pharmacol Ther* 2018  
Renfro et al., *J Clin Oncol* 2016  
Cespedes Feliciano et al., *JAMA Oncol* 2017  
Hua et al., *Support Care Cancer* 2019



# Cachexie : stades



Dépister et intervenir précocement +++

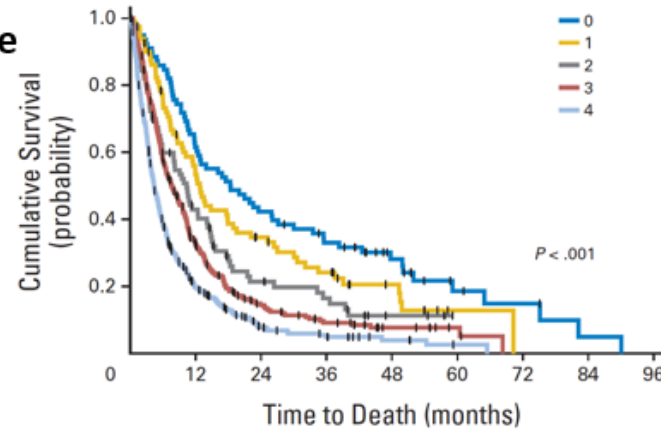


# Le « TNM » de la dénutrition

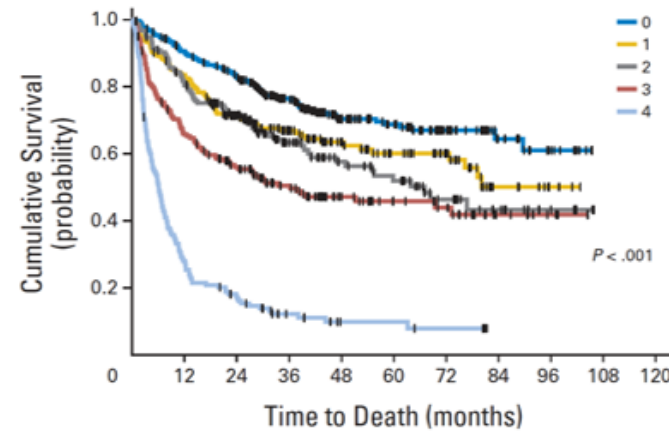
		BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
		28	25	22	20		
Weight Loss (%)	2.5	21.5	19.9	15.7	13.5	8.4	17.3
	6	14.2	11.9	10.5	10.6	7.8	11.3
	11	10.7	9.2	6.8	6.7	4.7	7.5
	15	8.1	8.1	6.2	5.4	4.4	6.2
		7.1	4.8	4.7	3.7	4.1	4.4
		13.1	10.2	8.1	6.1	4.7	Overall

		BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
		28	25	22	20	
Weight Loss (%)	2.5	0	0	1	1	3
	6	1	2	2	2	3
	11	2	3	3	3	4
	15	3	3	3	4	4
		3	4	4	4	4

## Oeso-gastrique



## HNSCC

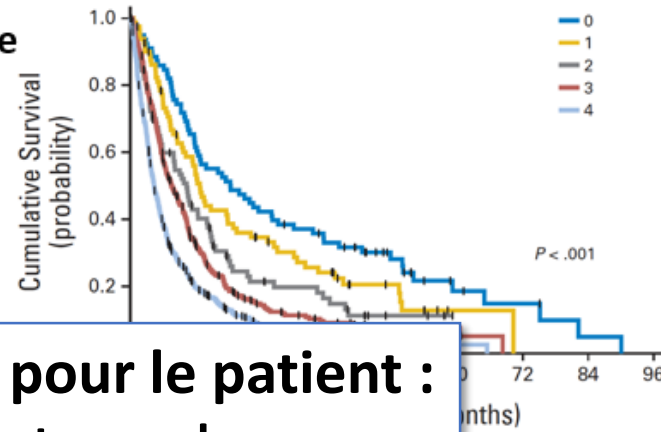


Martin et al., *J Clin Oncol* 2015

# Le « TNM » de la dénutrition

Weight Loss (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
	28	25	22	20		
2.5	21.5	19.9	15.7	13.5	8.4	17.3
6	14.2	11.9	10.5	10.6	7.8	11.3
11	10.7	9.2	6.8	6.7	4.7	7.5
15	8.1	8.1	6.2	5.4	4.4	6.2
	7.1	4.8	4.7	3.7	4.1	4.4
	13.1	10.2				

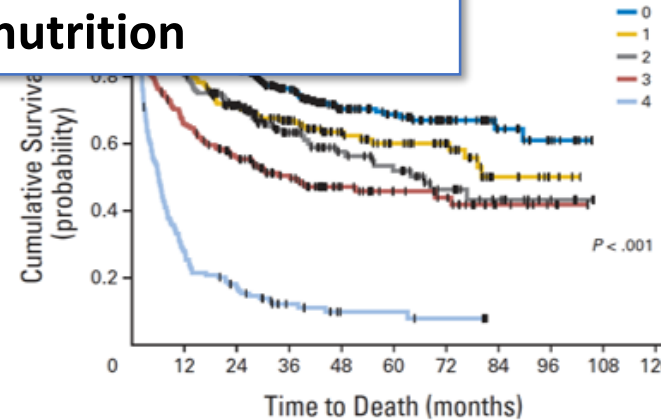
Oeso-gastrique



2 menaces vitales pour le patient :

- 1) La masse tumorale
- 2) La dénutrition

Weight Loss (%)	BMI				
	28	25	22	20	
2.5	0	0	1	1	3
6	1	2	2	2	3
11	2	3	3	3	4
15	3	3	3	4	4
	3	4	4	4	4

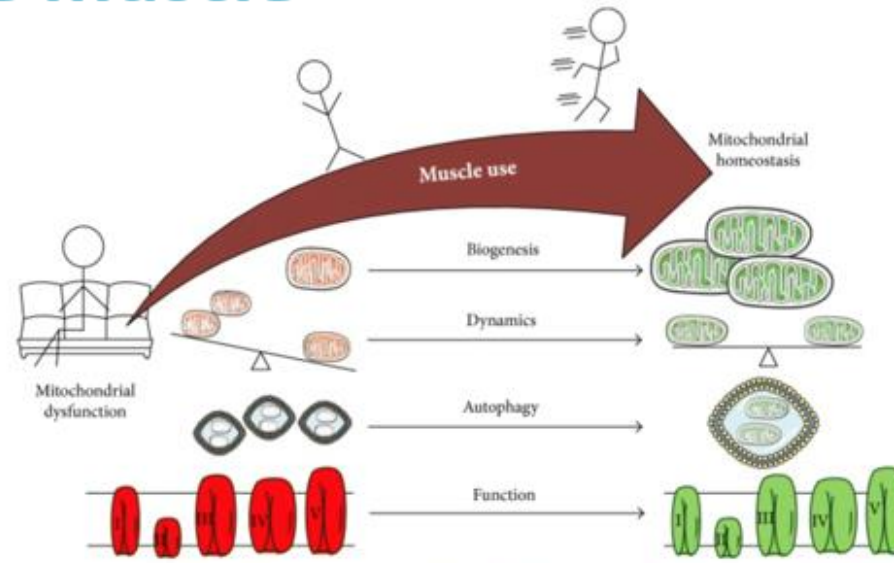
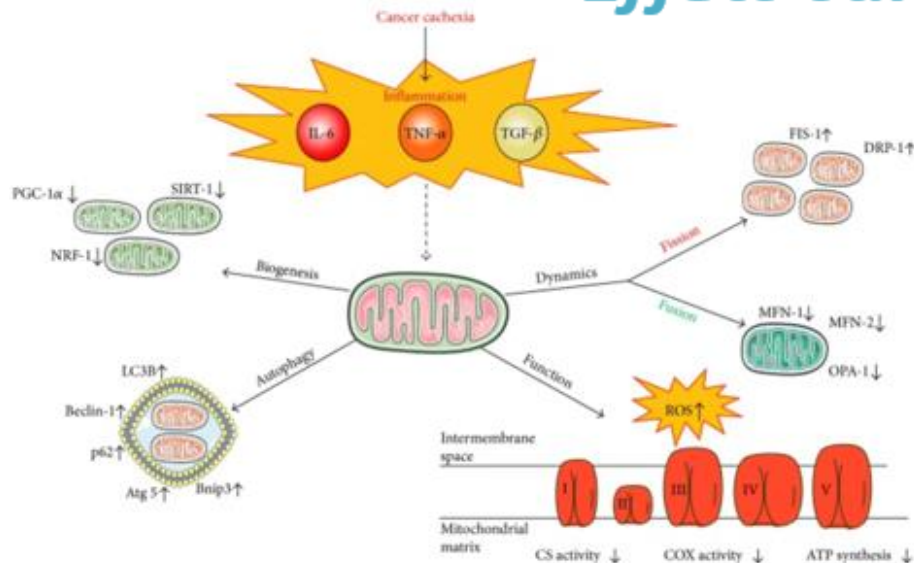


Martin et al., *J Clin Oncol* 2015



# Activité Physique

## Effets sur le muscle



VanderVeen et al., *Oxid Med Cell Longev* 2017

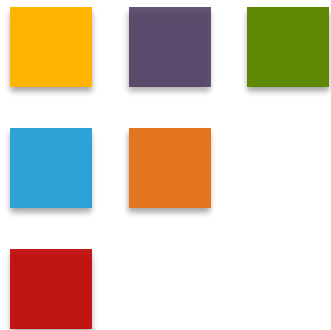


Cochrane Database of Systematic Reviews

### Exercise for cancer cachexia in adults (Review)

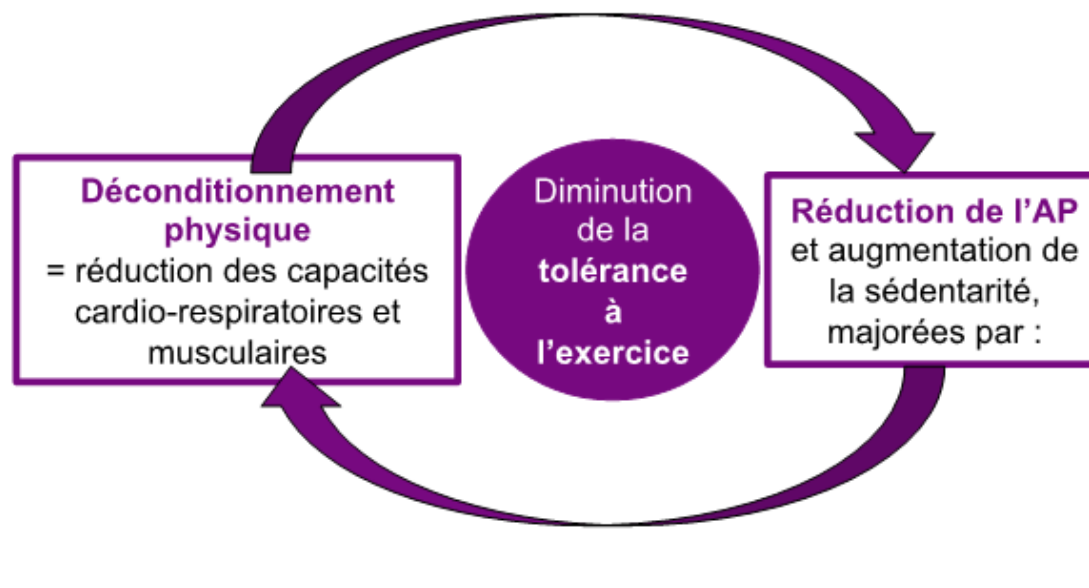
Grande AJ, Silva V, Riera R, Medeiros A, Vitoriano SGP, Peccin MS, Maddocks M



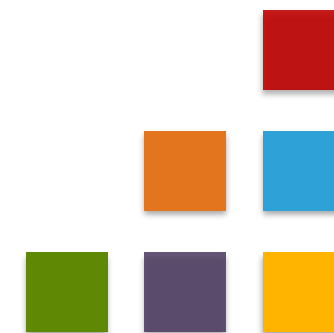


# Activité Physique

## *Effets sur le déconditionnement*



Référentiel AFSOS Fatigue et Cancer – Actualisation 2018





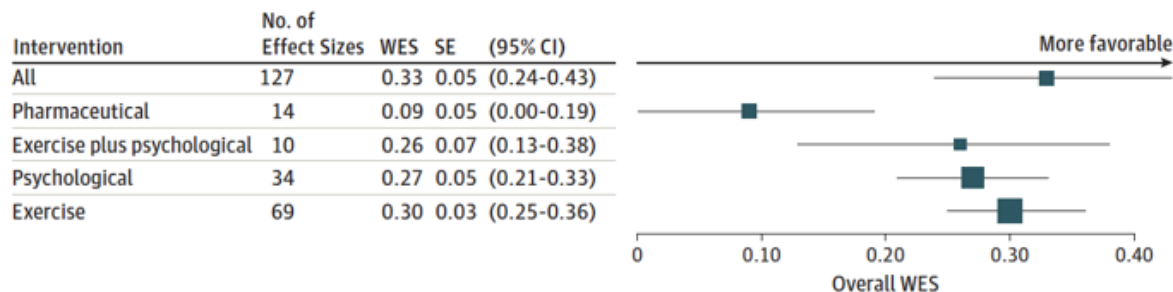
# Activité Physique

## Effets sur les symptômes/QdV

JAMA Oncology | Original Investigation

### Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue A Meta-analysis

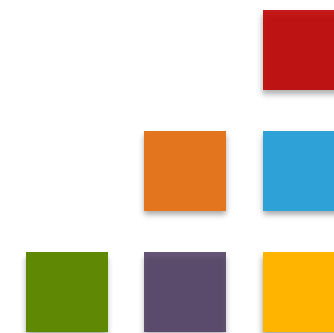
Mustian et al., *JAMA Oncol* 2017



Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment (Review)

Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors (Review)

Mishra et al., *Cochrane* 2012



# APACaP (D13-1- NCT02184663)

## APA et cancer du pancréas avancé

### Etude multicentrique randomisée hors produit de santé

- Patients : ADK pancréas localement avancé ou métastatique, en 1ère ligne
- Design : Chimio. vs chimio. + **APA au domicile** avec accompagnant APA (4 mois)
- Objectif principal : fatigue (MFI-20) et HRQoL (EORTC-QLQ-C30, 4 dimensions : QdV globale, fatigue, douleur et fonctionnement physique) à 4 mois
- Objectifs secondaires : douleur, anxiété/dépression, état nutritionnel, insulino-résistance, tolérance de la chimio., SSP et SG
- Hypothèses :  $\alpha = 1\%$  (Bonferroni),  $\beta = 20\%$ , MCID = 2 (MFI-20), 5 (QLQ-C30), **5% de non évaluables -> 200 patients prévus pour 190 évaluables**

Neuzillet et al. *Trials* (2015) 16:454  
DOI 10.1186/s13063-015-0983-8



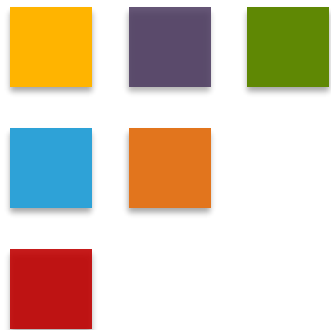
**STUDY PROTOCOL**

Open Access

Rationale and design of the Adapted Physical Activity in advanced Pancreatic Cancer patients (APACaP) GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) trial: study protocol for a randomized controlled trial





Cindy Neuzillet<sup>1\*</sup>, Mathieu Vergnault<sup>2</sup>, Franck Bonnetain<sup>3</sup> and Pascal Hammel<sup>1</sup>

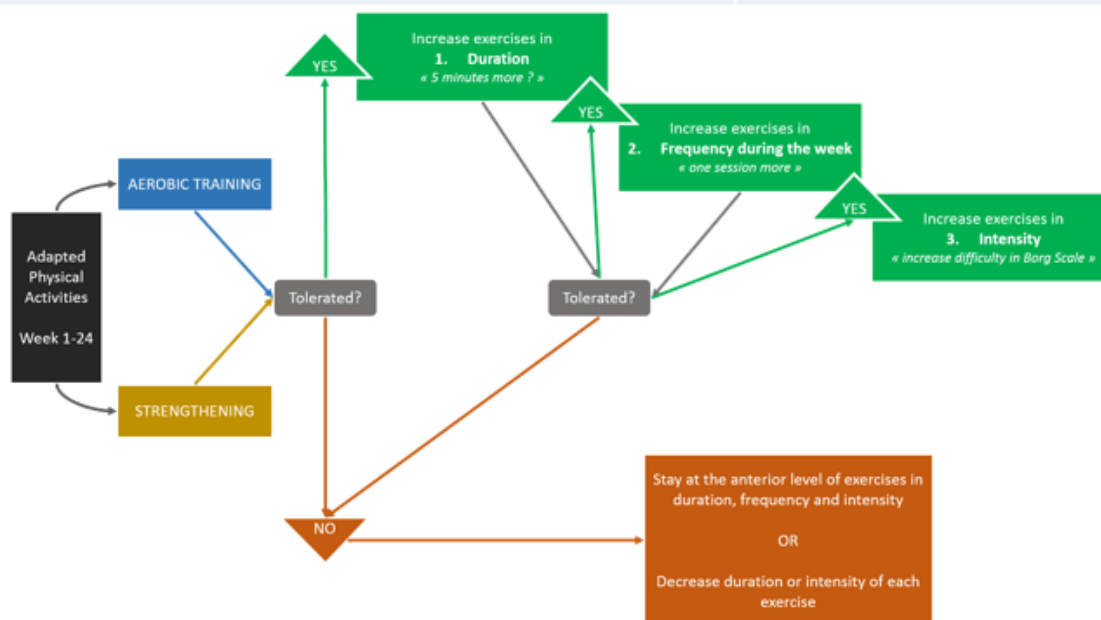




# APACaP (D13-1- NCT02184663)

## Programme d'APA

Activité physique dans le cadre de l'étude (2 types d'exercices) 			
Exercices aérobie		Exercices de tonification musculaire	
Selon la préférence du patient		Membres supérieurs	Membres inférieurs
			
			



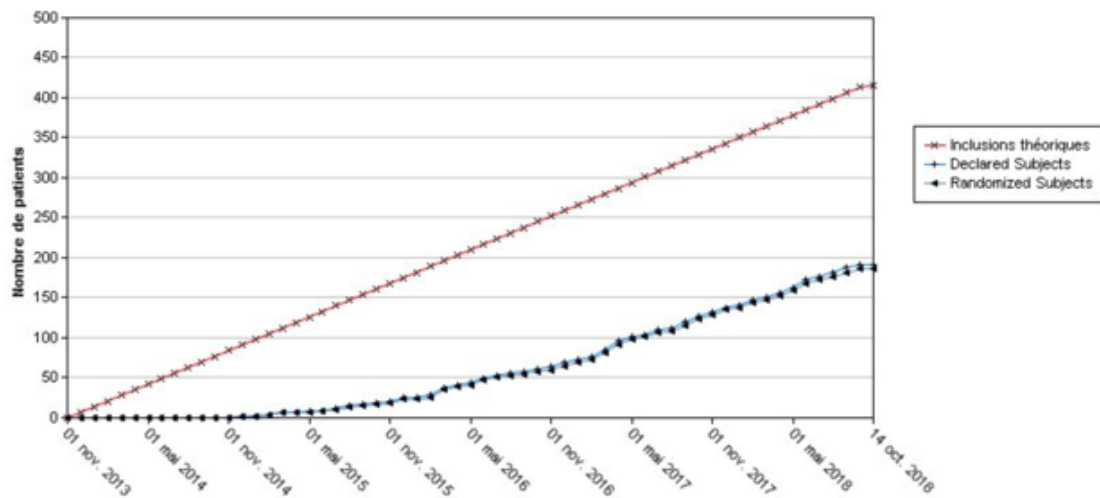
- Recommandations**
- ✓ INCa (Plan Cancer)
  - ✓ AFSOS
  - ✓ ACSM, ACS





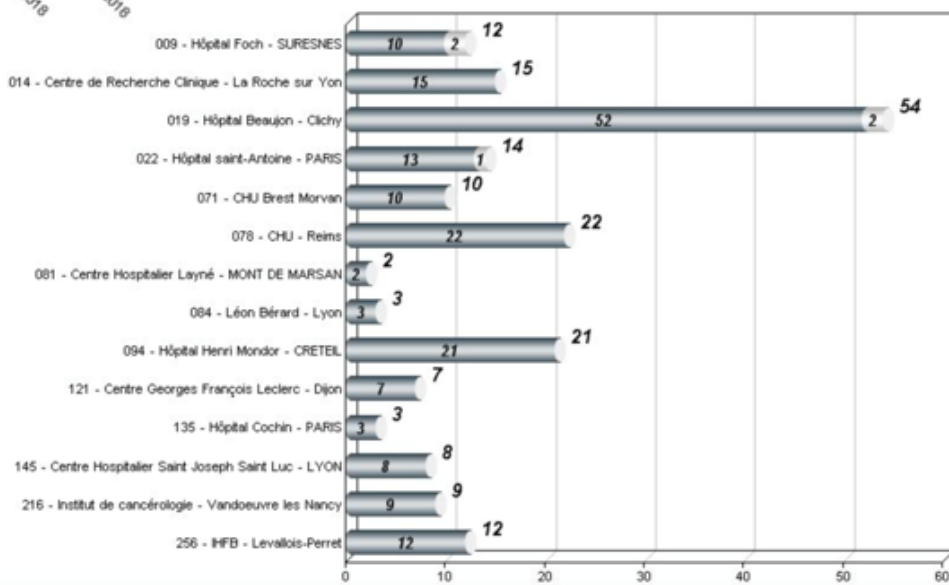
# APACaP (D13-1- NCT02184663)

## Inclusions



**Au 15/10/2018**  
14 centres actifs

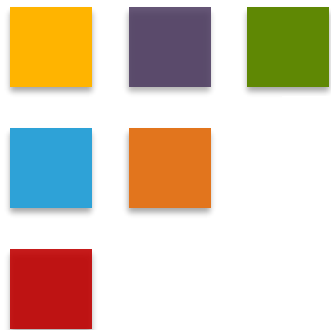
↔  
**Difficulté à amorcer  
les inclusions**



16







# APACaP (D13-1- NCT02184663)

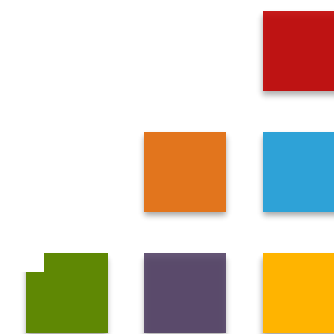
## Analyse intermédiaire

Prévue à mi-inclusion théorique (n=100 sur 200 prévus)

Sur les 100 premiers patients inclus : **54 patients sont exclus de l'analyse du critère principal de l'étude**

### Deux causes principales améliorables :

- **Refus des patients** en cours d'étude de continuer à compléter les questionnaires => *bien expliquer l'étude (et pour futures études : limiter le nombre de questionnaires)*
- **Questionnaires non remis** aux patients ou **non récupérés** lors des visites sur site => *obligation de remplissage dans l'eCRF dans les 14 jours, mails de rappel*

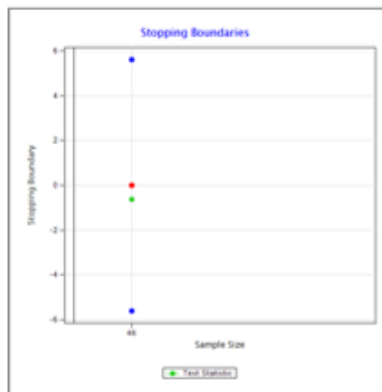




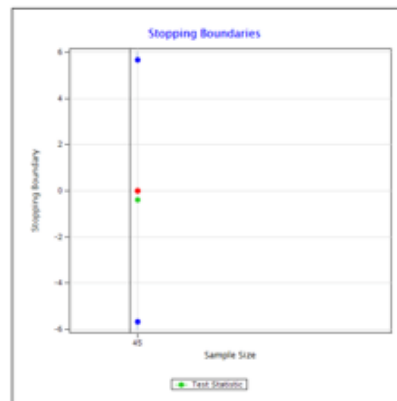
# APACaP (D13-1- NCT02184663)

## Analyse intermédiaire

QLQ-C30 QdV/santé globale



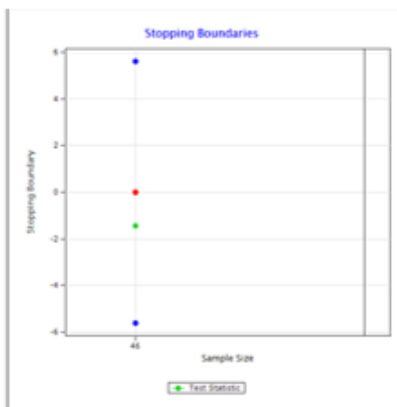
QLQ-C30 Fonctionnement physique



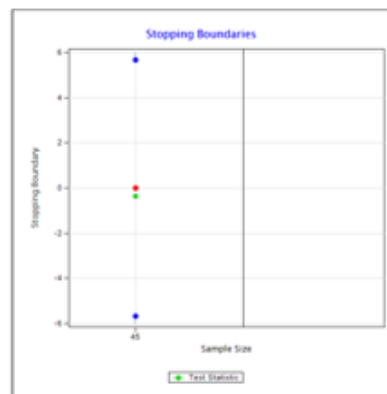
**Au total :**

- Tendence en faveur de l'APA
- Poursuite de l'étude

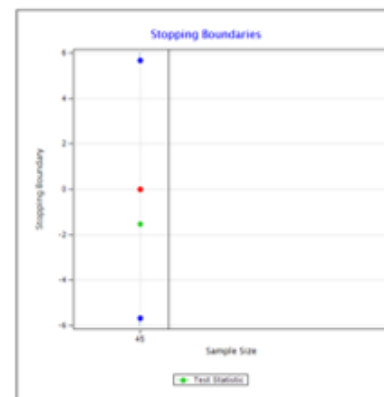
QLQ-C30 Douleur



QLQ-C30 Fatigue



MFI-20 Fatigue physique





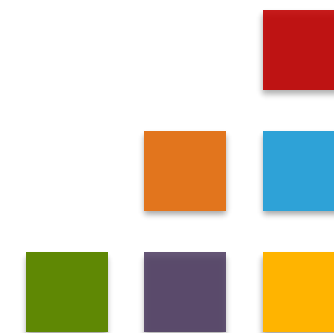
# APACaP (D13-1- NCT02184663)

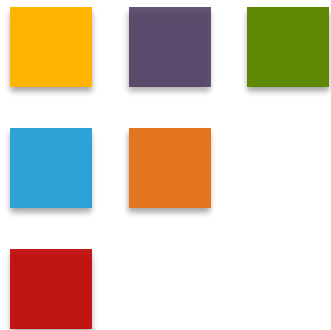
## Mesures correctrices/amendement

Problème rencontré	Solutions proposées
Refus des patients en cours d'étude de continuer à compléter les questionnaires	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Importance de bien expliquer l'étude et ses contraintes au patient</li><li>✓ Mettre l'accent sur la nécessité de compléter les questionnaires</li><li>✓ RDV à des dates imposées pour les évaluations</li><li>✓ Bien sélectionner les patients à inclure (motivation+++)</li></ul>
Questionnaires non remis aux patients ou non récupérés lors des visites sur site	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Les questionnaires sont à compléter lors de la visite à l'hôpital avant la chimiothérapie</li><li>✓ Importance d'administrer les questionnaires dans les mêmes conditions</li></ul>

### **Amendement** au protocole pour :

- **Augmentation du nombre de patients à inclure** (projection N=300 pour 190 évaluable)
- Nouvelle analyse intermédiaire à 100 patients évaluable
- Ouverture de centres supplémentaires
- Allègement des questionnaires (en nombre et points)

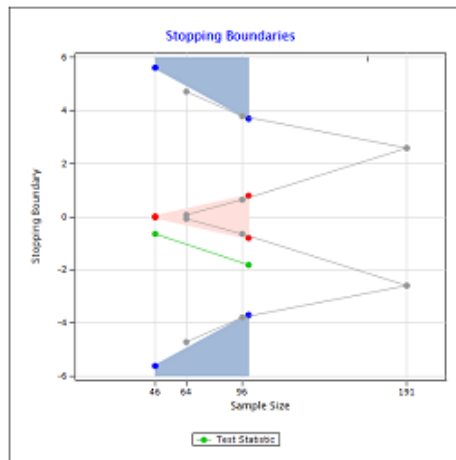




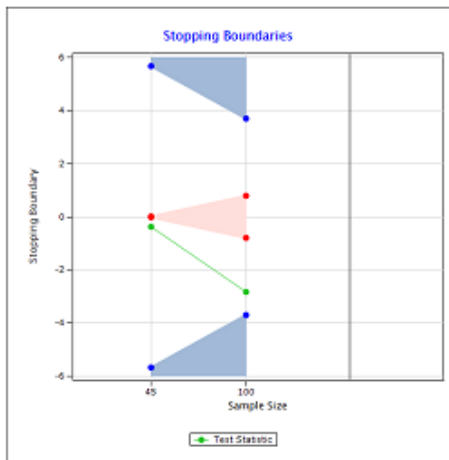
# APACaP (D13-1- NCT02184663)

## Analyse intermédiaire

QLQ-C30 QdV/santé globale



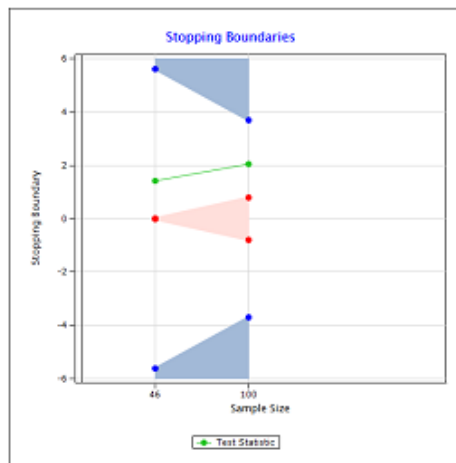
QLQ-C30 Fonctionnement physique



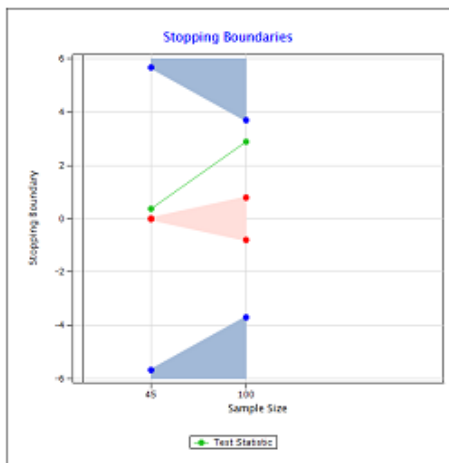
**Au total :**

- Confirmation de la tendance en faveur de l'APA
- Poursuite de l'étude (**250+ patients inclus** au 12/09/2019)
- Objectif 190 patients évaluable

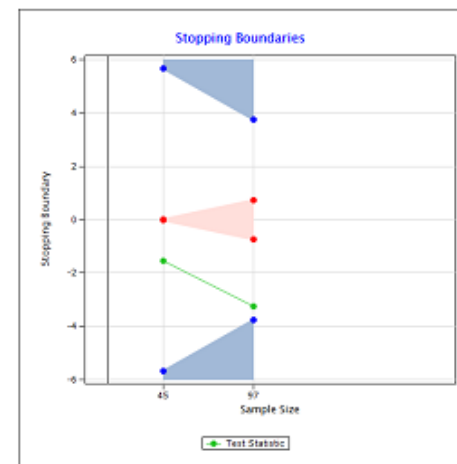
QLQ-C30 Douleur



QLQ-C30 Fatigue



MFI-20 Fatigue physique

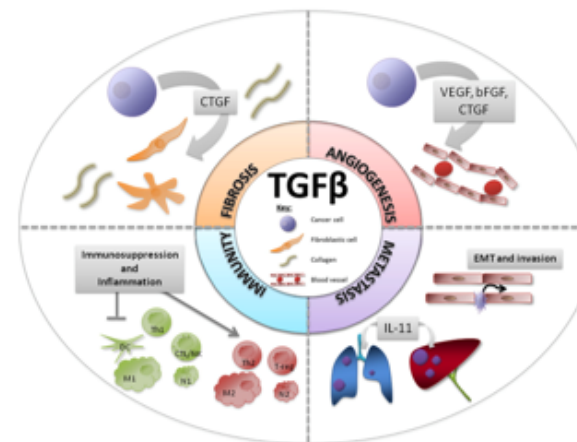




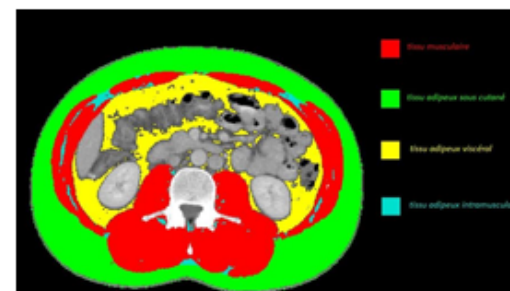
# APACaP (D13-1- NCT02184663)

## Etudes ancillaires

✓ **Biologique (L. Bartholin, CRCL, Lyon) :**  
Valeur du TGF $\beta$  circulant en tant que biomarqueur prédictif et dynamique de l'APA



✓ **Imagerie (A. Turpin, Oncologie médicale, CHU Lille) :** SARCAPaCAP

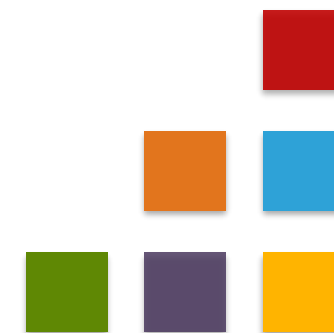


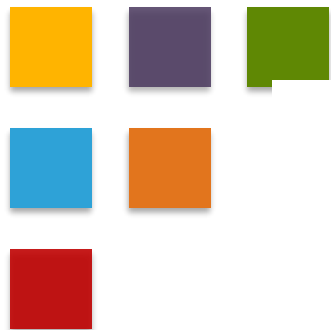
✓ **Facteurs pronostiques (A. Vienot et D. Vernerey, UMQVC, CHU Besançon) :**  
modèle pronostique et nomogramme

### ARTICLE

#### Overall Survival Prediction and Usefulness of Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma

Angélique Vienot, Guillaume Beinse\*, Christophe Louvet\*, Louis de Mestier\*, Aurélie Meurisse, Francine Fein, Bruno Heyd, Denis Cleau, Christelle d'Engremont, Anne-Claire Dupont-Gossart, Zaher Lakkis, Christophe Tournigand, Olivier Bouché, Benoît Rousseau, Cindy Neuzillet, Franck Bonnetain, Christophe Borg, Dewi Vernerey





# APACaPOp – PRODIGE-56

## APA et cancer du pancréas opéré

Etude de phase II randomisée (financement « Prévention III<sup>re</sup> » ARC-INCa 2016)

Promoteur : CHU Besançon (A. Anota, UMQVC) ; Monitoring : GERCOR ; PI : C. Neuzillet



- ✓ ADKP réséqué
- ✓ Avec ou sans ttt néoadjuvant
- ✓ PS 0-1



*Bras contrôle – Bras A*

Chimio. adjuvante (n=84)  
 6 mois si pas de ttt néoadj.  
 3 mois si ttt néoadj.

*Bras expérimentaux*  
*Bras B*

Chimio. adjuvante  
 + APA non supervisée (n=84)  
 (programme de 6 mois)

*Bras C*

Chimio. adjuvante  
 + APA supervisée (n=84)  
 (programme de 6 mois)

Objectif principal : QdV à 6 mois (EORTC-QLQ-C30)

3 dimensions ciblées :  
QdV globale, fatigue,  
fonctionnement physique

Estimation 20% de non évaluables

Analyse intermédiaire planifiée à mi-inclusion (n=126)

Méthodo/stat. : A. Anota (UMQVC Besançon)

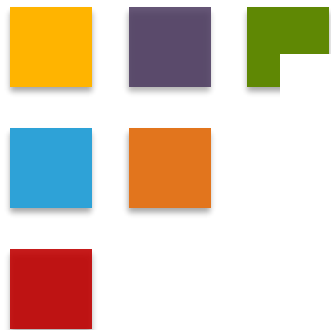
**Stratification:**

- centre,
- type de chimio. (monottt ou combo),
- niveau d'activité physique (GPAQ),
- ttt néoadjuvant (oui vs non),
- marges de résection (R0 vs R1),
- ratio N envahis/prélevés (< vs ≥ 0,20)



Ouverture des centres



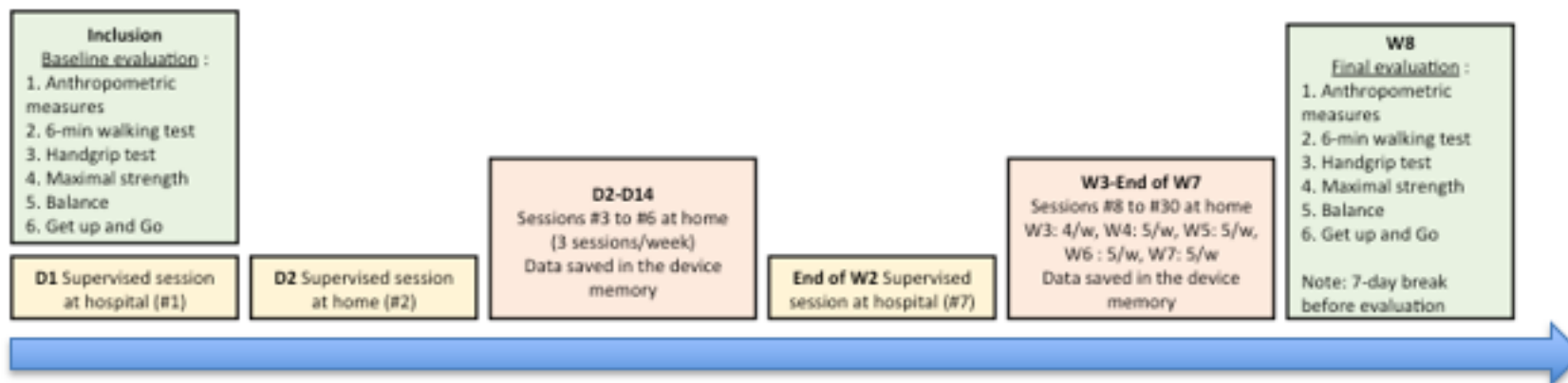


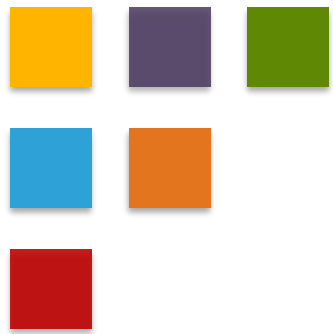
# Etude Dig'Electrostim

## Etude multicentrique **phase Ib/II monobras**

PI : C. Neuzillet ; Méthodo : A. Anota, UMQVC ; Logistique : CEP ; Ancillaire : INMG, CRC

- Patients : cancers colorectaux, oeso-gastriques, pancréas **PS 2 ou age > 70 ans ou albumine < 30 g/L (N=46)**
- Design : **NEMS** au domicile (8 semaines) + intervention nutritionnelle
- Objectif principal : **HRQoL** (EORTC-QLQ-C30: 1 dim. = fct physique) à S8
- Etudes ancillaires : **sang, muscle et imagerie** (sarcopénie/TDM coupe L3, IRM quadriceps)

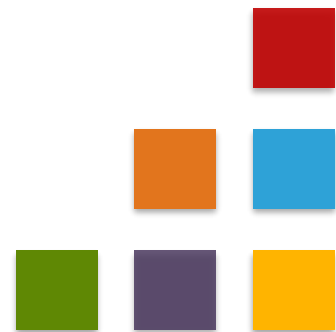




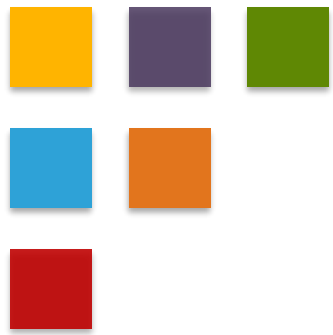
## Sondage : Soins de support en oncologie



- Evaluer les **connaissances, les pratiques et les besoins de formation**
- **Des médecins impliqués en oncologie digestive** (HGE, chirurgiens digestifs, oncologues médicaux)
- **Sur la nutrition et l'APA**



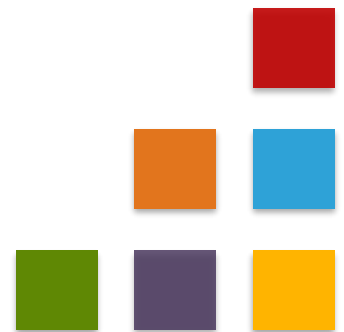


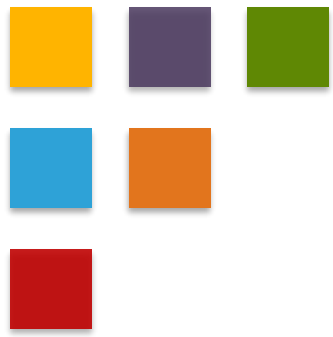


## Sondage : Soins de support en oncologie



- 42 questions
- Questionnaire délivrée entre avril et juillet 2019
- Groupe de travail :
  - Pluri-spécialités (HGE, oncologie, chirurgie digestive)
  - Pluri-disciplinaire (médecine, diététique, enseignants APA)

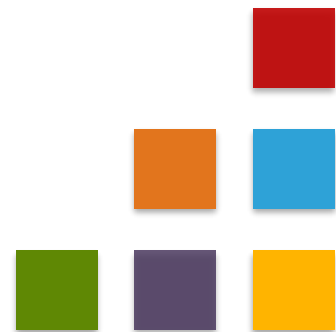


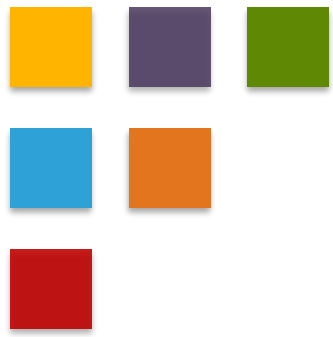


## Sondage : Soins de support en oncologie



- 230 participants :
  - 57% internes
  - 34% > 15 pts oncologie digestive/semaine
  - équilibre entre 3 spécialités
- 61% déjà reçu une formation en nutrition
- 21% déjà reçu une formation en APA





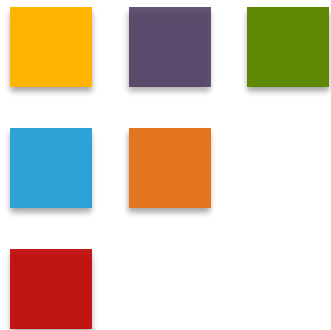
## Sondage : Soins de support en oncologie



### Analyse par spécialité

- Chirugiens :
  - renseignaient moins souvent un poids actualisé dans le dossier de leurs patients (66% vs. 86%,  $p=0,0016$ )
  - étaient moins à l'aise pour leur parler de régimes restrictifs (moyenne sur échelle visuelle analogique [EVA] 21/100 vs. 43/100,  $p<0,0001$ )
  - orientaient plus souvent les patients vers un accompagnement en APA (30% vs. 21%,  $p=0.0002$ )
  - s'estimaient moins bien formés en nutrition (45% vs. 59%,  $p=0,01$ ) et en APA (7% vs. 25%,  $p=0,0063$ )





## Sondage : Soins de support en oncologie



### Analyse par spécialité

- Oncologues médicaux :
  - évaluaient moins souvent les ingestas de leurs patients (EVA 14/100 vs. 29/100,  $p=0.0001$ )
  - étaient plus sensibilisés à l'APA (37% vs 14%,  $p=0,0002$ )
  - étaient moins à l'aise avec la prescription de nutrition entérale (EVA 62/100 vs. 72/100,  $p=0.0126$ )
  - étaient plus à l'aise pour parler de régimes restrictifs (EVA 51/100 vs. 18/100,  $p<0.0001$ )
- HGE :
  - prescrivait plus souvent une albuminémie (EVA 88/100 vs. 77/100,  $p=0,0012$ )
  - étaient plus à l'aise avec la prescription de nutrition entérale (EVA 76/100 vs. 65/100,  $p=0.0013$ ).





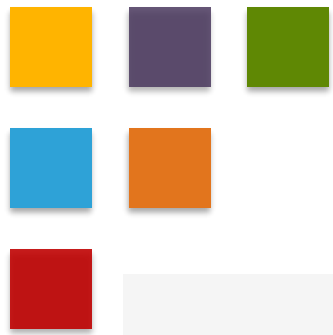
## Sondage : Soins de support en oncologie



### Analyse par localisation géographique

- Ile de France :
  - mesuraient moins souvent le poids de leurs patients (75% vs. 90%,  $p=0,0064$ )
  - étaient moins à l'aise pour parler de régimes restrictifs (EVA 32/100 vs. 45/100,  $p=0,0096$ )
  - se déclaraient moins bien formés en APA (12% vs. 32%,  $p=0,0008$ ).

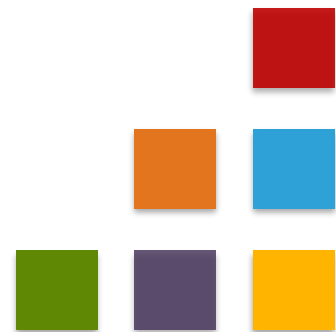


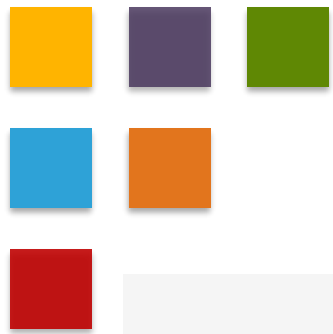


## Sondage : Soins de support en oncologie



- **Manque de formation APA/nutrition**
- **Demande de formation APA/nutrition**
- Disparités en fonction des spécialités et de la localisation géographique





Merci de votre attention

## Sondage : Soins de support en oncologie

