



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La dénutrition protéique ou sarcopénie impacte les suites  
postopératoires des résections pancréatiques et la survie des patients  
opérés pour cancer**

Présentée et soutenue publiquement le 2 juin 2016 à 16 heures

Au pôle formation

**Par Mehdi El amrani**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur FR. PRUVOT**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur O. ERNST**

**Monsieur le Professeur G. LEBUFFE**

**Monsieur le Professeur D. SEGUY**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur S. TRUANT**

---

## **Avertissements**

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

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT : Alanine Amino Transférase

ASAT : Aspartate Aminotransférase

DKPA : Dystrophie Kystique sur Pancréas Aberrant

DPC : DuodénoPancréatectomie Céphalique

DPT : Duodénopancréatectomie Totale

DXA : Dual Energy X-ray Absorptiometry

FP : Fistule Pancréatique

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC: Indice de Masse Corporelle

ISGPF: International Study Group of Pancreatic Fistula

MNA : Mini Nutritional Status

PG : Pancréatectomie gauche

SG : Survie Globale

SPG : SplénoPancréatectomie gauche

SSR : Survie Sans Récidive

## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé.....</b>	<b>10</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>Patients et méthodes .....</b>	<b>16</b>
<b>1- Population de l'étude .....</b>	<b>16</b>
<b>2- Protocole de l'étude .....</b>	<b>17</b>
<b>2-1 Les données préopératoires .....</b>	<b>17</b>
<b>2-2 Les données peropératoires .....</b>	<b>18</b>
<b>2-3 Les données postopératoires .....</b>	<b>19</b>
<b>3- Mesure de la sarcopénie .....</b>	<b>21</b>
<b>4- Etude statistique .....</b>	<b>22</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>23</b>
<b>1- Population de l'étude.....</b>	<b>23</b>
<b>2- Comparaison des groupes sarcopéniques et non sarcopéniques.....</b>	<b>25</b>
<b>3- L'impact de la sarcopénie sur les suites opératoires des patients opérés de pancréatectomie.....</b>	<b>27</b>
<b>4- Analyse de la survie des patients opérés pour cancers.....</b>	<b>28</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>31</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>36</b>
<b>Perspectives .....</b>	<b>37</b>
<b>Références .....</b>	<b>38</b>

<b>Annexes</b> .....	<b>43</b>
<b>Annexe 1</b> .....	<b>43</b>
<b>Annexe 2</b> .....	<b>44</b>
<b>Annexe 3</b> .....	<b>45</b>

## RESUME

**CONTEXTE.** L'impact négatif de la dénutrition sur les suites opératoires des patients opérés de pancréatectomies est bien démontré. La dénutrition protéique ou sarcopénie reste cependant sous-estimée. Le but de ce travail était d'évaluer la prévalence et l'impact de la sarcopénie sur les suites opératoires et la survie des patients après pancréatectomie.

**METHODES.** Les patients opérés de pancréatectomie entre Mai 2011 et Juillet 2015 ont été inclus. La sarcopénie était évaluée par mesure scanographique manuelle de la surface des muscles (SM) de la ceinture abdominale à hauteur de L3. L'impact de la sarcopénie (H:  $SM < 52,5 \text{cm}^2/\text{m}^2$ ; F :  $SM < 38,5 \text{cm}^2/\text{m}^2$ ) était évalué sur les taux de morbi-mortalité, de fistule pancréatique (FP) selon ISGPF, de survie globale (SG) et sans récurrence (SSR).

**RESULTATS.** Parmi 107 patients, 50 (46.7%) étaient sarcopéniques dont 34 (44.2%) opérés de tumeurs malignes et 16 (55.8%) de pathologie bénigne ( $p=0.4$ ). 70% des patients dénutris (perte poids  $> \text{ou} = 5\%$  et/ou  $\text{IMC} < 21$  et/ou albuminémie  $< 35 \text{g/l}$ ) étaient sarcopéniques versus 52.6% des non dénutris ( $p=0.066$ ). Les taux de morbidité sévère (score de Dindo-Clavien  $\geq 3$ ), de FP et de mortalité étaient comparables entre les groupes. Toutefois, les FP grade B ou C et les décès ne survenaient que chez les patients sarcopéniques ou les patients non sarcopéniques en surpoids ( $\text{IMC} > 25$  associé à un pancréas fragile à risque) avec des durées d'hospitalisation significativement

allongées (20jours et 18jours, respectivement vs. 13jours chez patients non sarcopéniques sans surpoids,  $p=0.003$ ). Après pancréatectomie pour cancer, 31 (40.2%) récidivaient et 23 (29.9%) décédait après un suivi moyen de  $15 \pm 13.5$  mois. En dépit de types et stades histologiques comparables, les SSR et SG étaient inférieures chez les patients sarcopéniques (médianes de SSR à 11.1 mois vs 22.5 mois chez patients non sarcopéniques;  $p=0.045$  et de SG à 16 mois vs. non atteinte;  $p=0.018$ ).

**CONCLUSIONS.** La sarcopénie est un facteur prédictif de FP grave et de mortalité après pancréatectomie, au même titre que le surpoids, et de résultats carcinologiques inférieurs. L'évaluation de la sarcopénie est recommandée avant pancréatectomie.

## INTRODUCTION

La prise en charge des patients atteints de pathologies pancréatiques est complexe et nécessite une expertise médico-chirurgicale(1). La morbi-mortalité des patients opérés de résection pancréatique a diminué grâce aux progrès considérables réalisés en pré, per et postopératoire(2). Les données récentes montrent que la mortalité des patients opérés après résection pancréatique reste inférieure à 3% dans les centres experts(2) au prix d'une morbidité non négligeable (40 à 50 %), principalement liée au risque de survenue d'une fistule pancréatique (FP).

Les pathologies pancréatiques sont le plus souvent pourvoyeuses d'un déséquilibre nutritionnel marqué allant de la dénutrition à la cachexie(3). Ceci est favorisé par un défaut d'apport calorique (restriction alimentaire provoquée par la douleur, anorexie en cas d'ictère, maldigestion en cas d'insuffisance pancréatique exocrine...) mais surtout par un catabolisme accru provoqué par l'affection pancréatique, qu'elle soit cancéreuse ou bénigne (pancréatite...). Il a été démontré dans de nombreuses publications que la dénutrition est un facteur prédictif de complications postopératoires et de mauvais pronostic après résection pancréatique(4–7). Le dépistage et la correction de ces troubles est donc indispensable en préopératoire.

Le dosage de l'albuminémie et l'évaluation de la perte pondérale sont le plus souvent utilisés pour dépister la dénutrition en préopératoire. La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2007 des critères précis pour définir la dénutrition, qui se base sur la perte de poids, l'indice de masse corporelle (IMC), l'albuminémie et le MNA (Mini Nutritional

Assessment)(8). La dénutrition implique une perte de la masse grasse mais également maigre. Cette dénutrition protéique ou sarcopénie a été décrite pour la première fois en 1989 par Rosenberg comme un déclin de la masse musculaire squelettique survenant au cours du vieillissement(9). La notion de sarcopénie a été associée initialement au syndrome de fragilité gériatrique, reconnu comme facteur de risque de perte d'autonomie chez le sujet âgé(10). En plus de ce déclin quantitatif, il a été décrit par la suite une altération qualitative de la fonction musculaire au cours du processus de sarcopénie(11). Ainsi en 2010, un groupe Européen de travail sur la sarcopénie chez le sujet âgé (European Working Group on Sarcopenia in Older People) a défini la sarcopénie comme "un syndrome associant une diminution progressive et généralisée de la masse, de la force et des fonctions musculo-squelettiques qui peut être à l'origine d'incapacités fonctionnelles, de diminution de la qualité de vie et d'une augmentation de la mortalité." Cette définition est consensuelle et actuellement validée sur le plan international(12).

La sarcopénie a une origine multifactorielle. Elle est souvent associée au vieillissement mais peut être provoquée par d'autres affections qui peuvent altérer le métabolisme musculaire(13).

La sarcopénie est un élément essentiel de la définition de la cachexie. Ce syndrome a fait l'objet d'un consensus international en 2011 définissant la cachexie comme un syndrome multifactoriel associant une perte de poids > 5% en 6 mois et/ou un indice de masse corporel (IMC) < 21 avec une perte de poids > 2% et/ou une sarcopénie(14). Il s'agit d'un syndrome métabolique instable caractérisé par un métabolisme accru secondaire à une pathologie inflammatoire ou cancéreuse le plus souvent. Les

pathologies cancéreuses, surtout aux stades avancés, sont à l'origine d'une cachexie ce qui impacte le pronostic, la tolérance et la réponse à la chimiothérapie(15).

Contrairement à la cachexie, la sarcopénie est un état précurseur, indispensable à dépister avec l'installation du processus cachectique.

La sarcopénie semble influencer négativement sur les suites opératoires après hépatectomie(16–19), résection colorectale(20–22), après chirurgie gynécologique(23) et cardiaque(24). La sarcopénie a été également rapportée comme facteur de mauvais pronostic en cas de cancer colorectal(21,25), de cancer oesogastrique(26,27), de carcinome hépatocellulaire (18,28) et d'adénocarcinome du pancréas(29–32).

En pratique, la mesure quantitative de la masse musculaire est utilisée pour définir la sarcopénie. La technique de référence pour évaluer la masse musculaire reste l'absorptiométrie biphotonique (DXA)(33). La sarcopénie est définie par une perte de deux déviations standard de la masse musculaire des membres mesurée par DXA(34). D'autres techniques permettent d'apprécier la masse musculaire comme l'impédancemétrie et l'IRM mais leur usage est réservé à la recherche en raison de leur coût et de leur faible disponibilité. Le scanner permet une mesure rapide et reproductible de la masse musculaire. Mourtzakis et al ont défini l'index de masse musculaire squelettique (IMS) comme la surface musculaire au niveau de la vertèbre lombaire L3 rapportée à la taille au carré(35). D'autres auteurs ont évalué la sarcopénie par la simple mesure de la surface ou le volume des muscles psoas avec des valeurs seuils différentes entre les études(36). Une étude récente a validé la définition de la sarcopénie chez les patients porteurs de tumeurs gastrointestinales par la mesure de la surface de tous les muscles de la ceinture abdominales au niveau d'une coupe

scanographique à la hauteur de la vertèbre L3(37). Le patient était considéré comme sarcopénique si l'IMS < 38,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> chez la femme ou <52,4 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> chez l'homme.

Le but de notre travail est d'évaluer la prévalence de la sarcopénie chez les patients opérés de pancréatectomie dans notre service, son impact sur les suites opératoires et sur la survie des patients opérés pour cancer.

## **PATIENTS ET METHODES**

### **1- Population de l'étude :**

Tous les patients opérés de résection pancréatique (duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), pancréatectomie gauche (PG), spléno pancréatectomie gauche (SPG), duodéno pancréatectomie totale (DPT)) entre mai 2011 et juillet 2015 étaient éligibles à une inclusion dans cette étude.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age > 18 ans
- Patients opérés de pancréatectomie majeure (DPC, PG, SPG, DPT)
- Scanner abdominal préopératoire réalisé au CHRU de Lille jusqu'à 6 semaines avant la date de l'intervention
- Tumeur pancréatique bénigne ou maligne ou toute tumeur nécessitant une résection pancréatique majeure

Les critères d'exclusion étaient :

- Résections pancréatiques mineures (énucléation)
- Dérivation wirsungienne sans résection
- Absence de dosage d'amylase sur drain à J3
- Scanner abdominal préopératoire réalisé en extra-muros

- Un traitement préopératoire par chimiothérapie ou radiochimiothérapie pour tumeur borderline ou localement avancée du pancréas

## **2- Protocole de l'étude :**

Les données pré-, per- et post-opératoires ont été obtenues rétrospectivement à partir de la base de données pancréas (Base HEROPHILOS) du service de Chirurgie Digestive et Transplantation (Pr Pruvot). Il s'agit d'une base de données locale déclarée au CNIL.

### **2-1 Les données préopératoires :**

Les données cliniques (âge, sexe, date de naissance) et de comorbidités (antécédents médicaux, chirurgicaux, score ASA...) ont été extraites. Les données anthropométriques (poids, taille, IMC, pourcentage de perte de poids) ont été récupérées. L'état nutritionnel a été évalué selon les recommandations de l'HAS en 2007(8) définissant la dénutrition par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants :

- Perte de poids :  $\geq 5\%$  en 1 mois, ou  $\geq 10\%$  en 6 mois
- IMC < 21
- Albuminémie < 35g/l

Tous les patients opérés de tumeurs malignes ont bénéficié d'une renutrition préopératoire d'une semaine par Oral Impact selon les recommandations actuelles(38). Le drainage biliaire préopératoire pour les tumeurs périampulaires n'était pas systématique sauf dans des situations particulières (bilirubinémie > 300  $\mu\text{mol/l}$ , prurit invalidant, angiocholite, insuffisance rénale ou nécessité d'un traitement néoadjuvant ou

d'un bilan d'opérabilité complémentaire). Les résultats des examens biologiques préopératoires (ASAT, ALAT, bilirubinémie totale et conjuguée, créatinémie, albuminémie, préalbuminémie) ont été renseignés dans la base HEROPHILOS.

## **2-2 Les données peropératoires :**

L'ensemble des patients inclus dans notre étude a été opéré de résection pancréatique majeure. Les données peropératoires ont été obtenues à partir de la base HEROPHILOS et du logiciel DIANE. Les données pertinentes et susceptibles d'influencer les suites opératoires ont été précisées :

- Le type de résection : DPC, SPC, PG ou DPT
- Les résections vasculaires réalisées : les résections des axes vasculaires veineux mésentérico-porte (type et taille de résection) et le type de pontage (veineux ou prothétique)
- Type de montage chirurgical
- La consistance du pancréas et la taille du Wirsung
- Type de curage réalisé
- La durée opératoire
- Les pertes sanguines
- Le nombre de culots globulaires transfusés en peropératoire
- Le type de drainage

### **Résections pancréatiques :**

**DPC** : comporte un temps de dissection qui vise à l'exérèse en monobloc de la tête du pancréas, de l'antra gastrique, du duodénum, de la première anse jéjunale et de la voie

biliaire distale. La résection est décidée après exploration de la cavité abdominale pour éliminer une extension péritonéale, hépatique ou ganglionnaire à distance (prélèvement interaorticocave), ce qui contre-indique la résection chirurgicale(39). Le curage de la lame rétroportale est le temps délicat de l'intervention. Il s'agit d'un feuillet vasculo-nerveux étendu du bord droit de l'artère mésentérique supérieure au bord inférieur du pancréas. Le temps de reconstruction permet le rétablissement de la continuité digestive et biliopancréatique selon le montage de Child (Annexe 1). Une jéjunostomie est systématiquement réalisée ainsi que la mise en place d'un drain aspiratif.

**PG ou SPG :** réservées aux lésions pancréatiques corporéocaudales avec une extension splénique en cas de tumeurs malignes. Ces interventions ne comportent qu'un temps de résection, aucune reconstruction n'est nécessaire. Le curage inclut le bord gauche de l'artère mésentérique supérieure et du tronc coélique ainsi que le pôle supérieur du rein gauche. Une simple fermeture de la tranche pancréatique et du canal de Wirsung est réalisée en fin d'intervention. Un drainage de la loge de pancréatectomie est systématiquement laissé en place.

**DPT :** d'indication rare, elle consiste à réséquer la totalité de la glande pancréatique et du cadre duodénal. Deux anastomoses sont réalisées, biliodigestive et gastrojéjunale.

### **2-3 Les données postopératoires :**

Les complications postopératoires ont été obtenues grâce à la base de données pancréas. Ces complications ont été gradées selon le score de Dindo-Clavien(40). Ce score (Annexes 2), classe les complications en 5 grades selon leur gravité. Les

complications graves ont été définies par un grade  $\geq 3$  définissant la survenue d'une complication grave qui implique une ou plusieurs défaillances d'organes et/ou une prise en charge chirurgicale, endoscopique ou radiologique.

Les complications spécifiques ont été définies selon les recommandations internationales. La FP était définie selon le consensus de 2005(41), comme un dosage d'amylase sur le système de drainage supérieur à 3 fois le taux d'amylasémie à J3 postopératoire. La gravité de la fistule pancréatique était également définie selon les recommandations de l'International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF), qui différencie la FP en 3 grades (A, B et C) selon son retentissement clinique(41) (Annexes 3). Les complications hémorragiques et la gastroparésie postopératoires ont été également définies et gradées selon les consensus internationaux(42). Les autres complications ont été également recherchées et le score de complication globale a été déterminé. La mortalité postopératoire a été définie par la survenue du décès dans les 90 jours suivant la date d'intervention.

L'analyse histologique a été effectuée dans le département d'anatomopathologie du CHRU de Lille. Pour les tumeurs malignes, le statut TNM et les marges de résections ont été précisés.

### **3- Mesure de la sarcopénie :**

La mesure de la sarcopénie était réalisée sur un scanner préopératoire systématiquement effectué dans le département d'imagerie médicale du CHRU de Lille (Pr ERNST). Tous les patients avaient un scanner réalisé dans les 6 semaines précédant la date de l'intervention.

Nous avons mesuré rétrospectivement la surface de tous les muscles de la ceinture abdominale (muscles psoas, muscles paraspinaux, muscles obliques internes et externes, muscles transverses, muscles grand droit) à la hauteur de la vertèbre lombaire L3. La mesure était réalisée en mode semi-automatique, avec un contour manuel de tous les muscles de la ceinture abdominale et un calcul automatique de la surface en cm<sup>2</sup>. Le résultat obtenu en cm<sup>2</sup> a été rapporté à la taille du patient au carré afin d'obtenir la valeur de l'IMS. Un patient était considéré comme sarcopénique si son IMS était < 38.5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> pour une femme ou < 52.4cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> pour un homme.



Figure 1 : calcul de la surface des muscles squelettiques de la ceinture abdominale au niveau d'une coupe scanographique en L3

#### 4- Etude statistique :

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel SPSS, version 21.0 (SPSS, Chicago, IL). Les variables continues étaient exprimées en valeur moyenne +/- écart-type et étaient comparées à l'aide d'un test de Mann-Whitney U. Les variables binaires ou catégorielles étaient comparées soit avec un test de Chi2 soit avec un test exact de Fischer.. La survie globale (SG) est la différence entre la date de pancréatectomie et le décès ou la date du dernier suivi. La survie sans récurrence (SSR) est la différence entre la date de pancréatectomie et la date de la première récurrence. Les courbes de survies ont été analysées par la méthode de Kaplan Meier et comparées par le test du log rank. Pour l'ensemble de ces tests, le seuil de significativité était  $p < 0.05$ .

## RESULTATS

### 1- Population de l'étude

Cette étude rétrospective a été réalisée chez 107 patients opérés au CHRU de Lille dans le service de Chirurgie Digestive et Transplantation entre janvier 2011 et juillet 2015. L'âge moyen était de 61 ans [18-81], 51 (48%) patients étaient des hommes. La majorité des patients (72%) a été opérée de tumeurs malignes dont 53% pour un adénocarcinome du pancréas (ADKP). Une DPC était réalisée chez 82 (77%) patients. Seulement 2 (2%) patients ont eu une DPT. Le taux de dénutrition préopératoire selon la définition de l'HAS était estimé à 60 % tandis que la prévalence de la sarcopénie était de 47%. Les autres paramètres cliniques sont précisés dans le tableau 1.

**Tableau 1** : Caractéristiques des patients inclus dans notre étude

<b>Variables</b>	<b>Valeur</b>
<b>Age (année) *</b>	61±12
<b>Sexe</b>	
<b>Homme n (%)</b>	51 (48)
<b>Femme n (%)</b>	56 (52)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) *</b>	25±4
<b>ASA *</b>	2±0.6
<b>Diabète n (%)</b>	22 (21)
<b>Cardiopathie n (%)</b>	13 (12)
<b>BPCO n (%)</b>	8(8)
<b>HTA n (%)</b>	43 (41)
<b>Tabac n (%)</b>	36 (34)
<b>Diagnostic</b>	
<b>Tumeur Bénigne n (%)</b>	30 (28)
<b>Tumeur Maligne n (%)</b>	77 (72)
<b>Procédure</b>	
<b>DPC n (%)</b>	82 (77)
<b>PG/SPG n (%)</b>	23 (21)
<b>DPT n (%)</b>	2 (2)
<b>Ictère n (%)</b>	42 (39)
<b>Perte de poids (kg) *</b>	6±6
<b>dénutrition n(%)</b>	65 (60)
<b>Albuminémie (g/l) *</b>	37.5±7
<b>IMS (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) *</b>	46±9
<b>Sarcopénie n (%)</b>	50 (47)

\* :moyenne ± écart type

IMC : indice de masse corporelle

ASA : american society of anesthesiologist

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

HTA: hypertension artérielle

DPC: duodéno pancréatectomie céphalique

PG : pancréatectomie gauche

SPG : spléno pancréatectomie gauche

DPT : duodéno pancéatectomie total

IMS : indice de masse squelettique

## 2- Comparaison des groupes sarcopéniques et non sarcopéniques

L'IMS moyen était de  $46\text{cm}^2/\text{m}^2$  [26-73]. Le groupe de patients sarcopéniques comprenait 50 patients (47%) contre 57 patients dans le groupe non sarcopéniques. Il y avait significativement plus d'homme dans le groupe sarcopéniques par rapport au groupe contrôle, avec un IMS moyen de  $50,4\text{ cm}^2/\text{m}^2$  chez les hommes [32-73] et de  $42\text{ cm}^2/\text{m}^2$  [26-57] chez les femmes (figure 2). Comme attendu, les patients sarcopéniques avaient un IMC préopératoire significativement inférieur à celui des patients non sarcopéniques. 70% des patients du groupe non sarcopénique avaient un surpoids (IMC>25) contre seulement 30% du groupe sarcopénique ( $p<0.001$ ). Les patients sarcopéniques étaient plus souvent dénutris en comparaison aux patients non sarcopéniques avec une tendance vers la significativité (70% vs 53%, respectivement;  $p=0.07$ ).

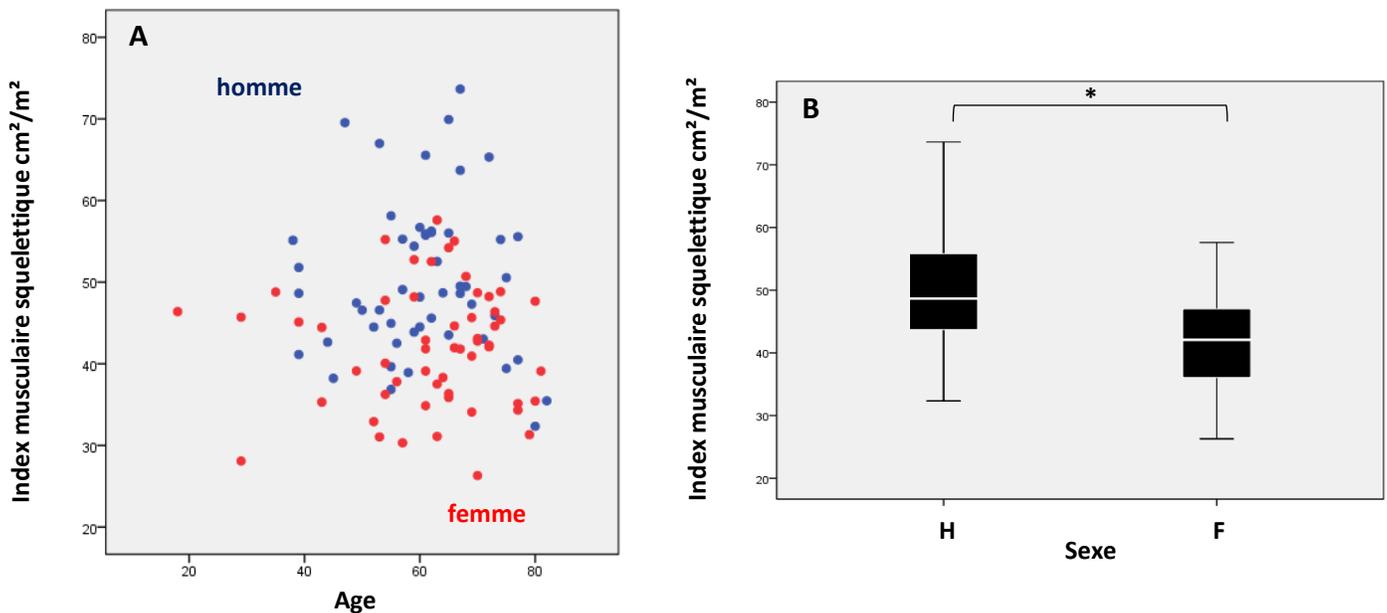


Figure 2 : (A) Dispersion de l'index musculaire squelettique en  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  en fonction de l'âge et du sexe, (B) Box Plots représentant l'index musculaire squelettique en fonction du sexe (H : homme, F : femme, la sarcopénie étant définie par un  $\text{IMS}<52.4\text{ cm}^2/\text{m}^2$  chez l'homme et  $<38.5\text{ cm}^2/\text{m}^2$  chez la femme,  $*p<0.05$ ).

Les deux groupes étaient comparables en terme d'âge, score ASA et des, données peropératoires (Tableau 2).

**Tableau 2** : caractéristiques des deux groupes de patients

	Sarcopéniques (n=50)	Non sarcopéniques (n=57)	p
<b>Age (année)*</b>	61±12	61.2±12	0.6
<b>Sexe n(%)</b>			<b>0.01</b>
Homme	30 (60)	22 (39)	
Femme	20 (40)	35 (61)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	23±4	27±4	<b>&lt;0.001</b>
<b>ASA*</b>	2.1±0.6	2.1±0.7	0.7
<b>Diagnosic n(%)</b>			0.5
ADKP	18 (36)	23 (40)	
CBC	4 (8)	2 (4)	
TIPMP invasive	1 (2)	3 (5)	
Autres tumeurs malignes	11 (22)	15 (26)	
Pathologies bénignes‡	16 (32)	14 (25)	
<b>Albuminémie (g/l)*</b>	37.6±8.9	37.5±7.4	0.8
<b>Dénutrition n(%)*</b>	35 (70)	30 (53)	0.07
<b>Procédure n(%)</b>			0.5
DPC	38 (76)	44 (77)	
PG/SPG	10 (20)	13 (23)	
DPT	2 (4)	0 (0)	
<b>Transfusion peropératoire (unit)*</b>	0.5±1.2	0.2±0.5	0.4
<b>Pertes sanguines (ml)*</b>	648±478	621±400	0.9
<b>Durée opératoire (mn)*</b>	370±115	377±112	0.9
<b>FP n(%)</b>	18 (35)	35 (70)	<b>0.012</b>
<b>FP grade B ou C n(%)</b>	5 (10)	4 (7)	0.7
<b>Gastroparésie n(%)</b>	13 (32)	17 (36)	0.8
<b>Complications infectieuses n(%)</b>	19 (33)	19 (41)	1
<b>Complications majeures n(%)</b>	6 (12)	13 (23)	0.2
<b>Reprise chirurgicale n(%)</b>	2 (4)	8 (14)	0.1
<b>Mortalité à 90 jours n(%)</b>	1 (2)	4 (7)	0.3
<b>Durée de séjour (jour)*</b>	21.8±9	19.7±92 (5)	0.2
<b>TNM n(%)</b>			0.7
T1	3 (9)	2(5)	
T2	3 (9)	7 (16)	
T3	20 (59)	25 (58)	
T4	4 (12)	2 (5)	
<b>Métastase ganglionnaire n(%)</b>	24 (70)	20 (48)	0.2
<b>Marge positive n(%)</b>	24 (48)	19 (33)	0.5

IMC: indice de masse corporelle, ASA: American Society of Anesthesiologist, DPC: duodéno pancréatectomie céphalique, PG: pancréatectomie gauche, SPG : spléno pancréatectomie gauche, DPT : duodéno pancréatectomie totale, ADKP: adénocarcinome pancréatique, CBC: cholangiocarcinome du bas cholédoque, TIPMP : tumeur intracanalair, papillaire et mucineuse du pancréas, FP: fistule pancréatique.

\* : moyenne ± écart type

‡ : Pancréatite aiguë, Pancréatite chronique, ampullome non dégénéré, TIPMP non dégénérée, Dysplasie kystique sur pancréas aberrant, kyste mucineux, tuberculose ganglionnaire

### **3- L'impact de la sarcopénie sur les suites opératoires des patients opérés de pancréatectomie**

Le taux de mortalité à 90 jours était de 5% dans notre série sans différence significative entre les deux groupes (2% vs 7%,  $p=0.3$  chez les patients sarcopéniques et non sarcopéniques, respectivement). Parmi les patients ayant présenté une complication post-opératoire, 6 (12%) patients du groupe sarcopénie et 13 (23%) du groupe non sarcopénie avaient une complication grave (score de Dindo-Clavien  $\geq 3$ ) sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0.2$ ). Le taux de fistule pancréatique était significativement plus élevé dans le groupe non sarcopénie en comparaison au groupe sarcopénie (70% vs 36%,  $p=0.012$  respectivement). En revanche, les taux de fistule pancréatique de grade B et C étaient statistiquement comparables (10% vs 7%,  $p=0.7$ ). Les deux groupes étaient comparables en termes de taux de gastroparésie, de complications infectieuses, de reprises chirurgicales et de durée de séjour (Tableau 2).

Du fait de la surmorbidity observée de façon inattendue dans le groupe des patients non sarcopéniques, nous avons cherché à identifier les facteurs confondants pouvant influencer la morbidité dans ce groupe. En particulier, le surpoids (IMC $>25$ ) qui est associé à un pancréas souvent gras et fragile est un des facteurs pourvoyeurs de fistule pancréatique et de morbidité postopératoire après pancréatectomie(43). Pour cela, nous avons stratifié le groupe des patients non sarcopéniques en deux sous-groupes en fonction de l'IMC ( $<$  ou  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ) et nous avons ré-analysé les données de morbi-mortalité (Tableau 3).

**Tableau 3** : Analyse en sous-groupes selon sarcopénie et IMC

	Sarcopéniques n(%)	Non sarcopéniques		p
		IMC≥25 n(%)	IMC<25 n(%)	
<b>Dindo-Clavien≥3</b>	6(12)	12(30)	1(6)	<b>0.03</b>
<b>Mortalité</b>	1(2)	4(10)	0(0)	0.1
<b>FP Grade B/C</b>	5(10)	4(10)	0(0)	0.4
<b>Durée de séjour*</b>	21,9±9,8	22,2±9,2	14,5±5,5	<b>0.003</b>

FP : fistule pancréatique, IMC : Indice de Masse Corporelle, \* : moyenne ± écart type

Les résultats ont révélé que les complications sévères (Score de Dindo-Clavien≥3) surviennent significativement plus chez les patients sarcopéniques ou non sarcopéniques en surpoids (IMC≥25) par rapport aux patients non sarcopéniques et sans surpoids (12% et 30% vs 6% respectivement,  $p=0.03$ ). De même, les fistules pancréatiques graves de grade B ou C et les décès ne survenaient que chez les patients sarcopéniques ou les patients non sarcopéniques en surpoids, avec durées d'hospitalisation significativement allongées dans ces deux groupes (20 jours et 18 jours, respectivement vs. 13 jours chez patients non sarcopéniques sans surpoids,  $p=0.003$ ; Tableau 3).

#### 4- Analyse de la survie des patients opérés pour cancers :

Les patients opérés pour tumeurs malignes représentaient 72% (n=77) de notre série. L'ADKP représentait 53% des indications sans différence entre les deux groupes (tableau 2). Seulement 3 patients étaient considérés comme métastatiques (M+) dans notre série (1 patient opéré d'un adénocarcinome duodénal avec extension ganglionnaire à distance, 1 patient avec un adénocarcinome de l'ampoule à cellules indépendantes avec extension ganglionnaire à distance et 1 patient avec une tumeur

neuroendocrine pancréatique avec métastases hépatiques). La résection était considérée microscopiquement complète (R0) chez 76% des patients sarcopéniques et 90% des patients non sarcopéniques sans différence significative (Tableau 2).

Nous avons analysé par la suite la survie globale et sans récurrence afin d'évaluer l'impact pronostique de la sarcopénie. Après pancréatectomie pour cancer, 31 patients (40%) récidivaient et 23 (30%) décédaient après un suivi moyen de  $15 \pm 13.5$  mois. La médiane de survie sans récurrence était de  $22,5 \pm 15$  mois dans le groupe non sarcopénie vs  $11,1 \pm 2,6$  mois dans le groupe sarcopénie ( $p=0,045$ ). La survie globale était également inférieure dans le groupe sarcopénie (médiane de  $16 \pm 3,6$  mois dans le groupe sarcopénie vs non atteinte dans le groupe non sarcopénie,  $p=0,018$ ) avec une différence statistiquement significative (figure 3).

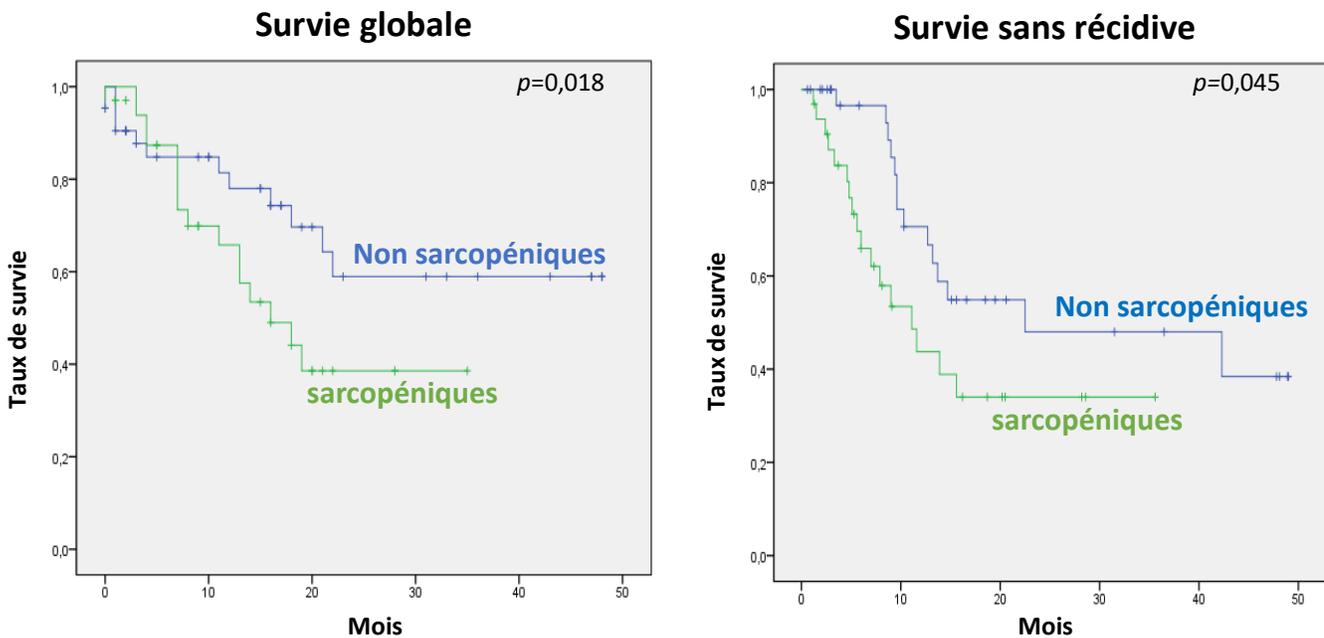


Figure 3 : Courbes de survie estimant la survie globale et sans récurrence en fonction du statut sarcopénique. Les courbes de survies ont été analysées par la méthode de Kaplan Meier et comparées par le test du log rank.

Nous avons analysé la survie globale et sans récurrence dans les sous-groupes sarcopénie, non sarcopénie et non sarcopénie en surpoids (figure 4). Les patients non sarcopéniques en surpoids avaient un mauvais pronostic à long terme. Leur pronostic restait cependant meilleur que celui des patients sarcopéniques.

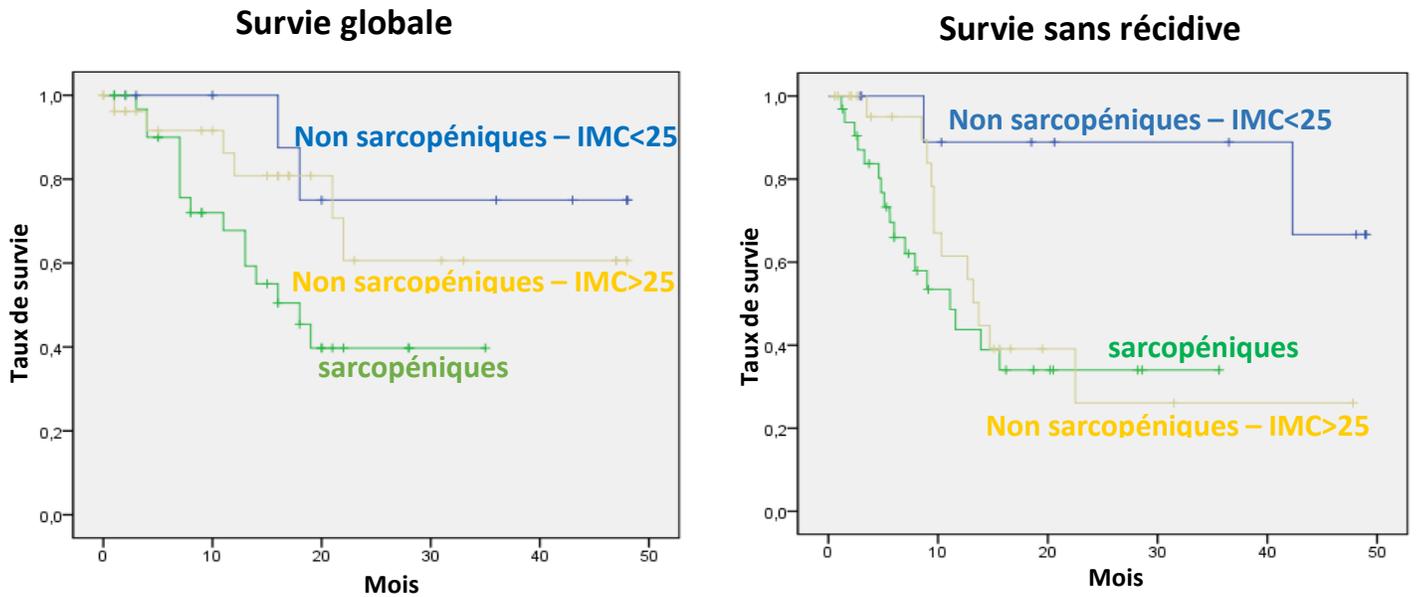


Figure 4 : Courbes de survie de Kaplan-Meier estimant la survie globale et sans récurrence en fonction du statut sarcopénie et de l'IMC. Les courbes de survies ont été analysées par la méthode de Kaplan Meier et comparées par le test du log rank.

## DISCUSSION

L'état nutritionnel constitue un des principaux facteurs pouvant influencer les suites opératoires des patients(7). Les pathologies pancréatiques, bénignes ou malignes, sont souvent associées à un état nutritionnel précaire. Etant donné la morbidité élevée de la chirurgie pancréatique, le dépistage et le traitement de la dénutrition est primordiale. L'évaluation de l'état nutritionnel par la mesure des taux d'albuminémie et préalbuminémie est limitée. En effet, ces protéines reflètent le plus souvent la réponse inflammatoire plus que le statut nutritionnel des patients(44). La sarcopénie, caractérisée par une perte involontaire de la masse musculaire squelettique, est un état nutritionnel facilement mesurable en pratique clinique. Nous avons analysé sur une série de 107 patients, l'impact de la sarcopénie sur les suites opératoires et la survie. La prévalence de la sarcopénie était de 47% dans notre série. Malgré l'absence de différence significative entre les deux groupes sur les taux de morbidité sévère et de mortalité, les fistules pancréatiques de grade B ou C et les décès ne survenaient que chez les patients sarcopéniques et les patients non sarcopéniques en surpoids, avec durées d'hospitalisation significativement allongées. De même, la sarcopénie impactait négativement la survie globale et sans récurrence.

Dans la littérature, la prévalence de la sarcopénie varie de façon importante entre 17 et 79%(36) en raison de la variabilité des mesures et de l'absence de consensus. Nos résultats de morbi-mortalité sont concordants avec les données de la littérature. Joglekar et al ont montré chez 118 patients, que la sarcopénie était un facteur prédictif indépendant de la survenue de complications sévères (Score de Dindo-Clavien  $\geq 3$ ), de gastroparésie, de complications infectieuses et d'une durée de séjour élevée(45). Amini

et al ont rapporté dans une série de 763 patients, une corrélation entre la sarcopénie et la morbidité postopératoire(32). Peu d'études se sont intéressées à l'impact de la sarcopénie sur le taux de fistule pancréatique et sa gravité. Joglekar n'a retrouvé aucune corrélation entre la sarcopénie et la fistule pancréatique (définie selon l'ISGPF) sans toutefois analyser les grades de sévérité(45). Nous avons montré que les patients sarcopéniques avaient un taux de fistule pancréatique grave (grades B ou C) élevé, comparable aux patients non sarcopéniques en surpoids. Ces derniers sont connus comme étant à risque très élevé de fistule pancréatique en raison de la consistance molle et l'infiltration graisseuse de leur pancréas(43,46–48). Le mécanisme exact favorisant la survenue de la fistule pancréatique chez les patients sarcopéniques reste inconnu.

Dans notre série, 15 patients sarcopéniques étaient en surpoids (30%) voire obèses (4%). Cet effectif insuffisant ne nous a pas permis d'analyser l'impact de l'obésité sarcopénique sur les suites opératoires et la survie. Ce syndrome a été décrit en oncologie en 2008(37). L'absence de définition consensuelle de ce syndrome le rend mal défini et sous-estimé. Sa prévalence est estimée à 15 % dans une grande cohorte de patients opérés de tumeurs gastrointestinales et pulmonaires(37). Les données de la littérature montrent que l'obésité potentialise les effets délétères de la sarcopénie. L'obésité sarcopénique était associée à une survie plus faible chez les patients opérés de tumeurs gastrointestinales et pulmonaires(37). Visser et al ont également rapporté chez 325 patients opérés de chirurgie cardiaque, un taux élevé de complications postopératoires dans le groupe de patients obèses sarcopéniques(24).

Nous avons montré un impact pronostique majeur de la sarcopénie chez les patients opérés pour tumeurs malignes. Les survies globale et sans récurrence étaient significativement inférieures chez les patients sarcopéniques. Ces résultats sont concordants avec les résultats obtenus dans d'autres localisations tumorales (21–32)

L'impact pronostique de la sarcopénie est probablement multifactoriel :

- 1- Un taux plus élevé de complications post-opératoires pourrait impacter le pronostic des patients sarcopéniques. En effet, outre leur effet immunosuppresseur, les complications postopératoires pourraient retarder l'initiation d'un traitement adjuvant et donc impacter la survie. Ce constat a été largement étudié dans la littérature et dans de nombreuses localisations tumorales.
- 2- L'état d'immunodépression favorisée par la sarcopénie pourrait à la fois induire une progression tumorale, mais également un échappement thérapeutique. En effet, les muscles squelettiques jouent un rôle essentiel dans la synthèse protéique, notamment immunologique. Ainsi la sarcopénie pourrait interférer avec les défenses immunitaires.
- 3- La surtoxicité de la chimiothérapie adjuvante chez les patients sarcopéniques a été rapportée. Prado et al ont étudié chez 62 patients opérés de cancer du côlon la tolérance de la chimiothérapie adjuvante par 5-FU(49). Les auteurs ont calculé une dose de 5-FU (mg) administrée par masse maigre (kg). Les patients sarcopéniques avaient un taux significativement plus élevé de toxicité de grade 3/4 par rapport aux patients non sarcopéniques (93% vs 52%,  $p=0,005$ ). Les mêmes résultats ont été rapportés dans les cancers oesogastriques (50), le

cancer du sein(51) et le cancer du rein(52). Les mécanismes impliqués dans ce phénomène de surtoxicité sont encore mal connus. La modification de la composition corporelle chez les patients sarcopéniques serait à l'origine d'altérations induisant une perturbation du métabolisme des drogues. De plus, les effets délétères de la sarcopénie seraient potentialisés par l'inflammation, qui est secondaire au cancer et à la chimiothérapie.

Le diagnostic et la prise en charge des patients sarcopéniques est donc nécessaire. Quelques mesures sont proposées pour prévenir ou traiter la sarcopénie mais dont l'efficacité n'est pas encore bien démontrée.

L'optimisation au maximum de l'état nutritionnel du patient. Cela passe par l'adoption d'un programme avec des objectifs nutritionnels. La Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) a établi des recommandations dans ce domaine(53) et a introduit la notion du conseil diététique personnalisé. Le rôle de l'immunonutrition périopératoire est également essentiel. Cependant, aucune étude n'a montré une augmentation de la masse maigre avec les mesures nutritionnelles habituelles.

L'activité physique semble être un élément fondamental. Cela permettrait une augmentation de la force musculaire. Une étude américaine portant sur 252925 patients a montré que le risque de mortalité postopératoire était plus faible en cas d'activité physique(54). L'activité physique améliorerait également la qualité de vie et même le pronostic des patients opérés pour cancer(55). Cependant, on ne dispose pas encore de données sur l'impact réel de l'activité physique sur la masse maigre chez les patients opérés. Quelques résultats encourageants chez le sujet âgé laissent penser que l'exercice physique pourrait améliorer la masse et la force musculaire(56). D'autres

auteurs suggèrent un effet synergique de la renutrition et de l'activité physique(57). D'autres essais sont nécessaires afin de mieux préciser les modalités d'exercices qui doivent être adaptés aux patients(58).

Des traitements spécifiques qui visent à activer l'anabolisme protéique ont été testés. Les traitements orexigènes (corticoïdes, progestatif de synthèse, analogues de la ghréline), les anabolisants (androgène, hormone de croissance ...) et les anticatabolisants (insuline) ont été utilisés avec des résultats peu probants(59). D'autres essais thérapeutiques sont en cours pour mieux identifier le ou les combinaisons de traitements permettant de freiner le processus sarcopénique.

Notre étude présente certaines limites. En premier lieu, notre définition de la sarcopénie est très restrictive et néglige la composante fonctionnelle. La mesure de la force et la préhension musculaire est possible en pratique courante mais nécessite une évaluation prospective. Notre étude était rétrospective et comporte les biais potentiels induits par ce type de recueil. De plus, l'inclusion des patients était basée sur la réalisation d'une tomodensitométrie au CHRU de Lille ce qui peut constituer un biais de sélection. En revanche, la mesure a été effectuée par une seule personne sur des scanners issus de la même machine ce qui a permis de minimiser les erreurs. Aucune différence significative en termes de morbidité postopératoire n'a été observée entre les patients sarcopéniques et non sarcopéniques contrairement aux données de la littérature. Le manque de puissance et la proportion élevée de patients en surpoids dans le groupe non sarcopénique peuvent expliquer ces résultats.

## **CONCLUSION**

La sarcopénie est un facteur prédictif de complications après pancréatectomie, au même titre que le surpoids, et de résultats carcinologiques péjoratifs. La mesure de la masse musculaire squelettique par scanner est simple et permettrait d'identifier les patients à risque afin d'optimiser l'état nutritionnel et d'améliorer les suites opératoires.

## PERSPECTIVES

Ce travail rétrospectif était l'occasion de s'intéresser à la problématique de la sarcopénie en chirurgie pancréatique. Nos résultats nous ont encouragés à poursuivre cette voie de recherche avec des perspectives à court et à long terme :

- 1- Etude de la cinétique de la perte musculaire chez les patients opérés pour cancer et son impact sur le pronostic
- 2- Evaluation prospective de la sarcopénie et l'intégration de cette mesure dans le bilan radiologique préopératoire des cancers digestifs
- 3- Evaluation prospective de la sarcopénie par la mesure scanographique de masse maigre mais également de la force musculaire par les tests fonctionnels
- 4- Etude de l'impact de la sarcopénie dans d'autres pathologies (MICI, pancréatite chronique...)
- 5- Etude de l'impact d'un programme de renutrition et d'incitation à l'activité physique sur la sarcopénie.

## REFERENCES

1. Amini N, Spolverato G, Kim Y, Pawlik TM. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2015;
2. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg.* 2003;138(12):1310–4; discussion 1315.
3. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(7):1193–201.
4. Mourão F, Amado D, Ravasco P, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional risk and status assessment in surgical patients: a challenge amidst plenty. *Nutr Hosp.* 2004;19(2):83–8.
5. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *J Surg Oncol.* 2013;107(7):702–8.
6. Berry AJ. Pancreatic surgery: indications, complications, and implications for nutrition intervention. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(3):330–57.
7. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2011;98(2):268–74.
8. HAS. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. *Médecine des Mal Métaboliques.* 2007;1(4):92–6.
9. Rosenberg IH. Summary comments. *AmJClinNutr.* 1989;50:1231–3.
10. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis J a., Rizzoli R, Sayer a. a., et al. Frailty and sarcopenia: Definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int.* 2012;23(7):1839–48.
11. Robert S. Schwartz. No Title. muscle and nerve. 1997;20(Supplement 5):10–2.
12. 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.
13. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):1–7.
14. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489–95.
15. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds J V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:601434.
16. Otsuji H, Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, et al. Preoperative

- sarcopenia negatively impacts postoperative outcomes following major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *World J Surg.* 2015;39(6):1494–500.
17. Valero V, Amini N, Spolverato G, Weiss MJ, Hirose K, Dagher NN, et al. Sarcopenia adversely impacts postoperative complications following resection or transplantation in patients with primary liver tumors. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(2):272–81.
  18. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, Pigneur F, Laurent A, Compagnon P, et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2014;00(00):1–11.
  19. Peng PD, van Vledder MG, Tsai S, de Jong MC, Makary M, Ng J, et al. Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford).* 2011;13(7):439–46.
  20. Reisinger KW, van Vugt JL a, Tegels JJW, Snijders C, Hulsewé KWE, Hoofwijk AGM, et al. Functional Compromise Reflected by Sarcopenia, Frailty, and Nutritional Depletion Predicts Adverse Postoperative Outcome After Colorectal Cancer Surgery. *Ann Surg.* 2014;00(00):1–8.
  21. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer.* 2012;107(6):931–6.
  22. Huang D-D, Wang S-L, Zhuang C-L, Zheng B-S, Lu J-X, Chen F-F, et al. Sarcopenia, as defined by low muscle mass, strength and physical performance, predicts complications after colorectal cancer surgery. *Color Dis.* 2015;n/a – n/a.
  23. Kuroki LM, Mangano M, Allsworth JE, Menias CO, Massad LS, Powell MA, et al. Pre-operative assessment of muscle mass to predict surgical complications and prognosis in patients with endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):972–9.
  24. Visser M, van Venrooij LMW, Vulperhorst L, de Vos R, Wisselink W, van Leeuwen P a M, et al. Sarcopenic obesity is associated with adverse clinical outcome after cardiac surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(6):511–8.
  25. Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y, Ohuchi M, Tokunaga R, Kurashige J, et al. Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;
  26. Tamandl D, Paireder M, Asari R, Baltzer PA, Schoppmann SF, Ba-Ssalamah A. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol.* 2015;
  27. Harada K, Ida S, Baba Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, et al. Prognostic and clinical impact of sarcopenia in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus.* 2015;n/a – n/a.
  28. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013;100:1523–30.

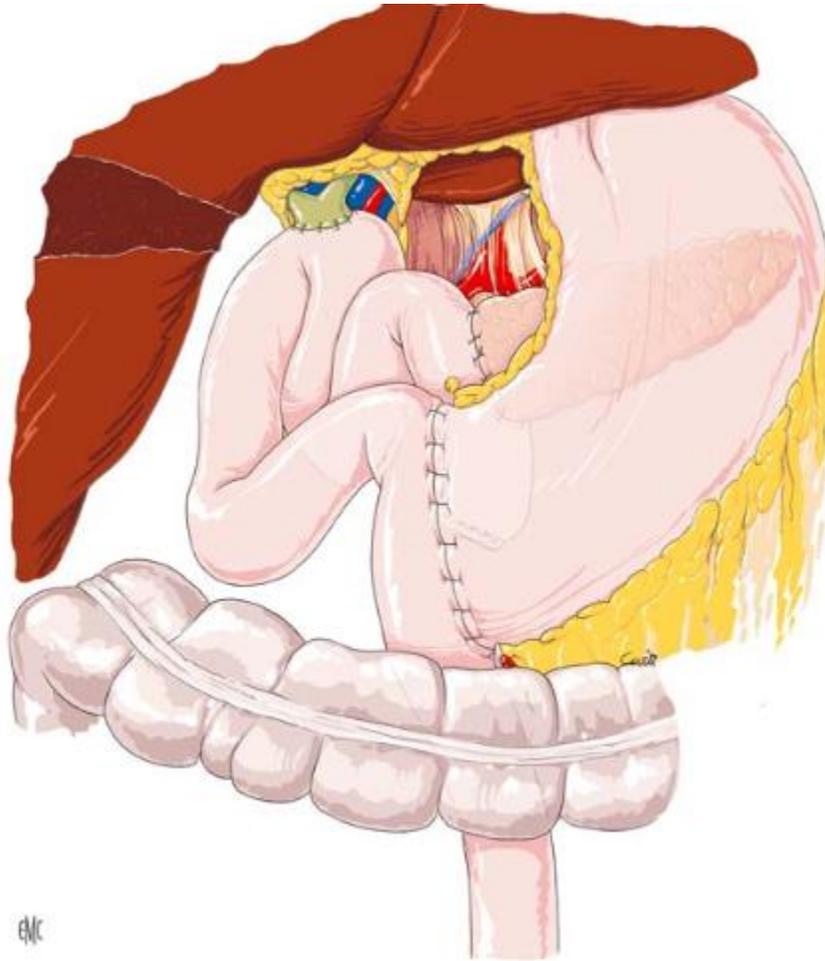
29. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(8):1478–86.
30. Tan BHL, Birdsell L a., Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6973–9.
31. 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.
32. 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;
33. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(2):214–8.
34. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755–63.
35. 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;33:997–1006.
36. Levolger S, van Vugt JLA, de Bruin RWF, IJzermans JNM. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Br J Surg.* 2015;n/a – n/a.
37. 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.
38. Mariette C, Alves A, Benoist S, Bretagnol F, Mabrut JY, Slim K. Soins périopératoires en chirurgie digestive. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD). *Ann Chir.* 2005;130(2):108–24.
39. Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, Lesurtel M, Bubenheim M, Vuarnesson H, et al. Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2014;101(5):530–8.
40. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
41. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8–13.

42. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761–8.
43. Chen Y, Deng Q, Che X, Zhang J, Chen Y, Zhao D, et al. Impact of body mass index on complications following pancreatectomy : Ten-year experience at National Cancer Center in China. 2015;21(23):7218–24.
44. Shenkin a, Cederblad G, Elia M, Isaksson B. Laboratory assessment of protein energy status. *J Int Fed Clin Chem*. 1996;8(2):58–61.
45. Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2015;111(6):771–5.
46. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(2):270–8.
47. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2010;148(1):15–23.
48. Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg*. 2007;246(2):269–80.
49. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 2007;13(11):3264–8.
50. Tan BHL, Brammer K, Randhawa N, Welch NT, Parsons SL, James EJ, et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014;36–41.
51. Prado CMM, Lima ISF, Baracos VE, Bies RR, McCargar LJ, Reiman T, et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(1):93–101.
52. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;108(5):1034–41.
53. Crenn P, Bouteloup C, Michallet M, Senesse P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la nutrition artificielle dans la prise en charge des patients atteints de cancer. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012;26(4):278–95.
54. Leitzmann MF, Park Y, Blair a, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck a R, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2453–60.
55. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical

- activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2010;4(2):87–100.
56. Phu S, Boersma D, Duque G. Exercise and Sarcopenia. *J Clin Densitom.* Elsevier Ltd; 2015;18(4):488–92.
57. Makanae Y, Fujita S. Role of Exercise and Nutrition in the Prevention of Sarcopenia. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2015;61 Suppl:S125–7.
58. Neuzillet C, Vergnault M, Bonnetain F, Hammel P. Rationale and design of the Adapted Physical Activity in advanced Pancreatic Cancer patients ( APACaP ) GERCOR ( Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie ) trial : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* *Trials*; 2015;
59. Crenn P. Sarcopénie et cachexie : approche médicamenteuse. *Nutr Clin Métabolisme.* Elsevier Masson SAS; 2013;27(2):69–73.
60. Buc E, Sauvanet A. Duodéno pancréatectomie céphalique. Duodéno pancréatectomie céphalique EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques Chir - Appar Dig. 2011;2:40–880 – B.

## Annexes

Annexe 1 : Représentation schématique de la DPC selon Child (60)



## Annexe 2 : Classification des complications postopératoires selon Clavien-Dindo (40)

### **Grade 1**

Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique

Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie. Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade

### **Grade 2**

Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale

### **Grade 3**

- a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale
- b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale

### **Grade 4**

Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs

- a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse)
- b) Dysfonction multiorganique

### **Grade 5**

Décès du patient

**Annexe 3 : grades de la fistule pancréatique selon ISGPF (41)**

<b>Grade</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Clinique	Satisfaisante	Souvent bien	altérée
Traitement spécifique*	Non	Oui/Non	Oui
Imagerie (Echo/TDM)	Négative	Positive/négative	positive
Ecoulement persistant (avec ou sans drain)	Non	Souvent oui	Oui
Reprise chirurgicale	Non	Non	Oui
Décès attribué à la FP	Non	Non	Oui
Signes d'infection	Non	Oui	Oui
Sepsis	Non	Non	Oui
Réadmission	Non	Oui/Non	Oui

TDM : tomодensitométrie, FP : fistule pancréatique, \* : nutrition entérale ou parentérale, antibiothérapie, Somatostatine ou ses analogues, drainage percutané

**AUTEUR : Nom :** El amrani

**Prénom :** Mehdi

**Date de Soutenance :** le 02 Juin 2016 à 16h

**Titre de la Thèse :** La dénutrition protéique ou sarcopénie impacte les suites postopératoires des résections pancréatiques et la survie des patients opérés pour cancer

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement :** Chirurgie

**DES + spécialité :** Chirurgie générale, Chirurgie digestive

**Mots-clés :** Sarcopénie, fistule pancréatique, pancréatectomie, survie, cancer du pancréas.

**Contexte.** L'impact négatif de la dénutrition sur les suites opératoires des patients opérés de pancréatectomies est bien démontré. La dénutrition protéique ou sarcopénie reste cependant sous-estimée. Le but de ce travail était d'évaluer la prévalence et l'impact de la sarcopénie sur les suites opératoires et la survie des patients après pancréatectomie. **Méthodes.** Les patients opérés de pancréatectomie entre Mai 2011 et Juillet 2015 ont été inclus. La sarcopénie était évaluée par mesure scanographique manuelle de la surface des muscles (SM) de la ceinture abdominale à hauteur de L3. L'impact de la sarcopénie (H:  $SM < 52,5 \text{cm}^2/\text{m}^2$ ; F :  $SM < 38,5 \text{cm}^2/\text{m}^2$ ) était évalué sur les taux de morbi-mortalité, de fistule pancréatique (FP) selon ISGPF, de survie globale (SG) et sans récurrence (SSR). **Résultats.** Parmi 107 patients, 50 (46.7%) étaient sarcopéniques dont 34 (44.2%) opérés de tumeurs malignes et 16 (55.8%) de pathologie bénigne ( $p=0.4$ ). 70% des patients dénutris (perte poids  $> 5\%$  et/ou  $\text{IMC} < 21$  et/ou albuminémie  $< 35 \text{g/l}$ ) étaient sarcopéniques versus 52.6% des non dénutris ( $p=0.066$ ). Les taux de morbidité sévère (Score de Dindo-Clavien  $\geq 3$ ), de FP et de mortalité étaient comparables entre les groupes. Toutefois, les FP grade B ou C et les décès ne survenaient que chez les patients sarcopéniques ou les patients non sarcopéniques en surpoids ( $\text{IMC} > 25$  associé à un pancréas fragile à risque) avec des durées d'hospitalisation significativement allongées (20 jours et 18 jours, respectivement vs. 13 jours chez patients non sarcopéniques sans surpoids,  $p=0.003$ ). Après pancréatectomie pour cancer, 31 (40.2%) récidivaient et 23 (29.9%) décédaient après un suivi moyen de  $15 \pm 13.5$  mois. En dépit de types et stades histologiques comparables, les SSR et SG étaient inférieures chez les patients sarcopéniques (médianes de SSR à 11.1 mois vs 22.5 mois chez patients non sarcopéniques;  $p=0.045$  et de SG à 16 mois vs. non atteinte;  $p=0.018$ ). **Conclusion.** La sarcopénie est un facteur prédictif de FP grave et de mortalité après pancréatectomie, au même titre que le surpoids, et de résultats carcinologiques inférieurs. L'évaluation de la sarcopénie est recommandée avant pancréatectomie.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr FR. Pruvot

**Asseseurs :** Pr O. Ernst, Pr G. Lebuffe, Pr D. Seguy, Dr S. Truant