



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact de la sarcopénie sur la régénération hépatique après  
hépatectomie majeure.  
Etude prospective chez 125 patients avec analyse séquentielle par  
scanner et scintigraphie du (futur) foie restant**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2017 à 14h  
au Pôle Recherche  
**Par Maxence Fulbert**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur FR. PRUVOT**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur O.ERNST**

**Monsieur le Professeur D.HUGLO**

**Monsieur le Professeur A.LOUVET**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Professeur S. TRUANT**

---

## Avertissement

**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

ASA : American Society of Anesthesiologists

ASAT : ASpartate Amino Transférase

HIDA : Hydroxy-IminoDiacetic Acid

IHC : Insuffisance hépatocellulaire

ISGLS : International Study Group of Liver Surgery

IMC : Indice de masse corporelle

IMS : Index de masse musculaire squelettique

INR : International Normalized Ratio

FFR : Futur foie restant

FT : Foie total

NAS : Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score

SOS : Syndrome d'obstruction sinusoidale

TP : Taux de prothrombine

# Table des matières

RESUME .....	12
INTRODUCTION .....	14
PATIENTS ET METHODES .....	16
1. Protocole de l'étude. ....	16
1.1 Population de l'étude. ....	17
1.2 Tomodensitométrie. ....	18
1.3 Scintigraphie hépatique à la <sup>99m</sup> Tc-mébrofénine .....	19
1.4 Résection hépatique .....	20
2. Critères de jugements .....	22
2.1 Critère de jugement principal.....	22
2.2 Critères de jugement secondaire.....	24
3. Etude statistique.....	24
RESULTATS .....	26
1. Population de l'étude.....	26
2. Comparaison des groupes sarcopéniques et non sarcopéniques .....	28
2.1 Données péri-opératoires.....	28
2.2 Régénération hépatique .....	30
2.3 Morbi-mortalité .....	36
DISCUSSION .....	39
CONCLUSION .....	46
Références bibliographiques .....	47
ANNEXES .....	53

## RESUME

**Contexte :** L'insuffisance hépatocellulaire (IHC) est la principale cause de décès postopératoire après hépatectomie. L'impact de la sarcopénie sur les capacités de régénération hépatique reste inconnu. L'objectif de ce travail était d'étudier si le volume et la fonction d'un foie en régénération après hépatectomie majeure (HM) sont influencés par la composition corporelle.

**Patients et méthodes :** Entre 2011 et 2015, 125 patients consécutifs opérés d'HM ( $\geq 3$  segments) avaient un scanner et une scintigraphie à l'HIDA en pré et postopératoire à J7 et un mois (M1) pour mesures de volume (V) et fonction du foie total (FT) et restant (FFR). La sarcopénie était recherchée par mesure de l'index de masse musculaire squelettique (IMS) au niveau de L3 (homme/femme:  $IMS < 52,5/38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ). Son impact était analysé en termes de gains de volume/fonction et de taux d'IHC (selon les définitions de l'ISGLS, du 50-50 et du pic de bilirubinémie  $> 70 \text{ mg/L}$ ). Le critère de jugement secondaire était la morbi-mortalité (Classification de Dindo-Clavien) à 3 mois.

**Résultats :** Les patients sarcopéniques ( $n=69$ ) et non sarcopéniques ( $n=56$ ), étaient comparables en dehors d'un âge plus élevé, d'un IMC inférieur et de cancers plus fréquents chez les patients sarcopéniques. En postopératoire, les patients sarcopéniques avaient plus d'IHC ISGLS (24.6% contre 10.9% pour les patients non sarcopéniques;  $p=0.05$ ), d'IHC cliniquement significative selon le pic de bilirubinémie  $> 70 \text{ mg/L}$  (14.5% contre 1.8%  $p=0.02$ ), et de décès par IHC (8.7% contre 1.8%;  $p=0.09$ ). Après appariement des patients sur l'étendue de la résection (ratio FFR/poids du corps  $\pm 0.03\%$ ; 40 patients chacun), les patients sarcopéniques avaient

un gain volumétrique inférieur en valeur absolue à J7 (+287cc [0-783] vs. +335cc [36-1046] pour les patients non sarcopéniques ; p=0.044) mais un gain de fonction comparable. Par ailleurs, les PS présentaient une morbidité sévère (>IIIa, 23.2% contre 16.4%; p=0.35) et une mortalité globale (8.7% contre 3.6%; p=0.3) supérieure sans atteindre le seuil de significativité.

**Conclusion :** Cette étude originale comportant une analyse séquentielle par scanner et scintigraphie du (futur) foie restant montre que la sarcopénie est un facteur prédictif de morbi-mortalité par IHC après hépatectomie majeure, indépendamment de la qualité de la régénération hépatique.

## INTRODUCTION

L'incidence des tumeurs hépatiques malignes, qu'elles soient primitives ou secondaires, est en augmentation depuis plus de trente ans (1). Le traitement chirurgical est le plus souvent le seul traitement à visée curative, nécessitant fréquemment une résection hépatique majeure. Cependant ce type d'intervention présente une morbi-mortalité demeurant élevée malgré les progrès chirurgicaux et réanimatoires, avec un taux de mortalité à 90 jours de 4 à 5%(2). La principale cause de décès postopératoire est l'insuffisance hépatocellulaire (IHC) post-hépatectomie survenant dans 1 à 7% des hépatectomies majeures(3) en fonction de la définition utilisée. Elle correspond à une défaillance d'une ou plusieurs fonctions hépatiques de synthèse et d'excrétion(4,5). Plusieurs définitions biologiques ont été proposées dans la littérature(6–8). Il existe par ailleurs plusieurs facteurs de risques d'insuffisance hépatocellulaire identifiés, comme les facteurs intrinsèques au patient (hépatopathie sous-jacente, sexe masculin, âge, comorbidités, diabète), liés à la chirurgie (durée opératoire, pertes sanguines, volume du foie restant) et/ou les facteurs postopératoires (complications, infections)(9). La dénutrition est également un facteur connu de morbi-mortalité en chirurgie(10) en raison notamment d'une baisse des mécanismes d'immunité et des capacités de cicatrisation. Cependant aucune corrélation n'a encore été établie entre le statut nutritionnel et les suites opératoires des résections hépatiques, notamment quant au risque d'insuffisance hépatocellulaire.

La chirurgie hépatique lourde est suivie d'une régénération hépatique responsable d'un état de catabolisme. Ainsi, les besoins en acides aminés augmentent(11,12) pour permettre la régénération hépatique. L'accélération du renouvellement

protéique hépatique entraîne une accélération du renouvellement protéique global(13). Le muscle, principale réserve protéique, devient alors un organe principalement producteur d'acides aminés(14). Or, la dénutrition est caractérisée par une perte de masse grasse mais aussi de masse maigre. Cette perte musculaire spécifique appelée sarcopénie a été définie de manière consensuelle en 2010 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 »(15). Il existe de nombreux mécanismes impliqués dans la sarcopénie. Elle est le plus souvent observée chez les personnes âgées mais elle peut également se développer chez des sujets plus jeunes secondairement à une pathologie inflammatoire, une néoplasie ou une dénutrition par exemple.

Récemment, la sarcopénie a été identifiée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic dans de nombreux cancers(16–18) et comme facteur de mauvaise tolérance à la chimiothérapie(16). En chirurgie, la sarcopénie est aussi un facteur de risque associé à une morbidité postopératoire augmentée dans les cancers du pancréas(19,20), colo-rectal(21,22), oeso-gastrique(23,24), mais également en chirurgie hépatique pour carcinome hépatocellulaire(25) ou métastases colo-rectale(26). Toutefois la relation spécifique entre la sarcopénie et le risque d'insuffisance hépatocellulaire post-hépatectomie n'a jamais été étudiée.

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'impact de la sarcopénie sur les capacités de régénération hépatique et sur la morbi-mortalité après hépatectomie majeure, afin de déterminer s'il est possible de mieux sélectionner les patients et d'optimiser leur prise en charge avant la chirurgie.

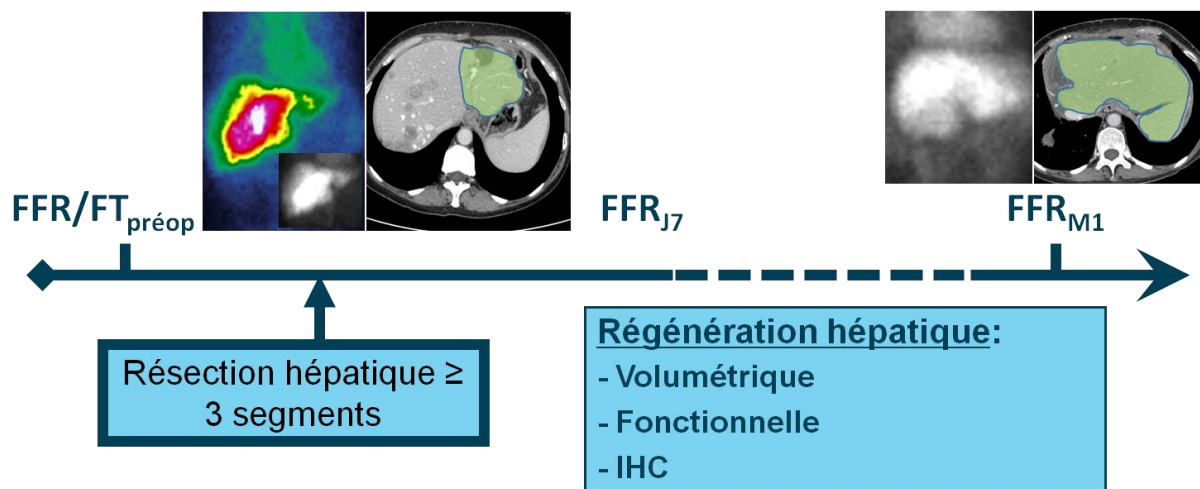


# PATIENTS ET METHODES

## 1. Protocole de l'étude.

D'Octobre 2011 à Décembre 2015, 125 patients consécutifs non cirrhotiques, opérés d'hépatectomie majeure anatomique ( $\geq 3$  segments) dans le service de Chirurgie Digestive et Transplantation du Pr PRUVOT, ont été inclus prospectivement après obtention d'un consentement éclairé et approbation du « Comité de Protection des Personnes ». Un scanner abdomino-pelvien injecté avec volumétrie ainsi qu'une scintigraphie hépatique à la  $^{99m}\text{Tc}$ -mébrofénine ont été systématiquement réalisés sur site, en pré-opératoire (<1 mois) et en postopératoire à J7 et à 1 mois (Figure 1). Toutes les données concernant les patients ont été recueillies dans une base de données informatisée appelée PROMETHEE. Le critère de jugement principal était la régénération hépatique en termes de gains de volume et de fonction et de taux de survenue d'une insuffisance hépatocellulaire postopératoire.

**Figure 1** : Illustration schématique du protocole de l'étude



**FFR** : Futur foie restant, **FT** : Foie Total, **IHC** : Insuffisance hépatocellulaire

## 1.1 Population de l'étude.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age  $\geq$  18 ans
- Tumeur hépatique bénigne ou maligne
- Hépatectomie majeure ( $\geq$  3 segments selon Couinaud(27)) et anatomique pour pouvoir faire des études volumétriques et fonctionnelles segmentaires selon un plan prédéfini de parenchymotomie
- Foie non cirrhotique
- Consentement écrit
- Scanner abdomino-pelvien avec temps portal dans le mois précédant la résection hépatique

Les critères d'exclusion étaient :

- Cirrhose
- Technique d'hépatectomie en deux temps avec ligature portale et *split in situ* (ALPPS : Associating Liver Partition and Portal ligation for Staged hepatectomy)
- Absence de drainage biliaire en cas d'ictère pré opératoire. En effet, en cas d'augmentation de la bilirubinémie, il existe une inhibition compétitive avec la mébrofénine pouvant altérer l'évaluation de la scintigraphie hépatique à la  $^{99m}\text{Tc}$ -mébrofénine(28).
- Allergie connue à l'HIDA et ses dérivés
- Allergie aux produits de contraste iodé
- Poids  $>$  230 kg
- Refus du patient

- Absence de prise en charge par la sécurité sociale

## 1.2 Tomodensitométrie.

Un scanner abdomino-pelvien injecté systématique a été réalisé chez tous les patients dans le service de Radiologie et d'Imagerie du Pr ERNST en pré-opératoire et en postopératoire à J7 et à 1 mois. Les mesures volumétriques ont été effectuées grâce au logiciel CT Liver Analysis (Philips®), permettant de calculer le volume du foie total (FT) et du futur foie restant (FFR).

Une embolisation portale pré-opératoire était réalisée lorsque le volume du futur foie restant était  $\leq 25\%$  du foie total (29) ou lorsque le ratio au poids du corps était  $\leq 0,5\%$  (30) .

Pour évaluer la sarcopénie, nous avons réalisé une mesure rétrospective, selon les recommandations actuelles(31), établie à partir du même scanner pré-opératoire datant de moins d'un mois pour tous les patients inclus. Un contourage manuel a permis un calcul automatisé de la surface musculaire totale ( $\text{cm}^2$ ) au niveau de la vertèbre L3, à savoir les muscles de la ceinture abdominale : muscle grand droit, muscle transverse, muscles obliques internes et externes, muscles psoas et paraspinaux. La surface musculaire totale a été rapportée à la taille du patient au carré, permettant de calculer l'index de masse musculaire squelettique (IMS) en  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ . Cette mesure manuelle a été répétée trois fois par patient, afin de réaliser une moyenne pour réduire sa variabilité. Le seuil de définition de la sarcopénie était un IMS  $< 52,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  chez l'homme et  $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  chez la femme.

### 1.3 Scintigraphie hépatique à la <sup>99m</sup>Tc-mébrofénine

La mébrofénine est un dérivé de l'HIDA ayant le même métabolisme que la bilirubine, et marquée au Technetium 99m. Cet examen permet d'évaluer la fonction hépatique globale et segmentaire(32,33). Après injection intraveineuse de 130 MBq de <sup>99m</sup>Tc-mébrofénine, une acquisition dynamique des images a été réalisée par une gamma-caméra à deux têtes de détection (SYMBIA S, Siemens<sup>®</sup>), permettant la visualisation de l'aire cardiaque et du foie intégralement.

La scintigraphie se déroule en trois phases :

- Première phase dynamique : il s'agit de la phase de captation du traceur permettant de calculer la clairance du foie total. Elle est réalisée en projection antérieure et postérieure.
- Phase tomoscintigraphique : elle permet de déterminer la fonction segmentaire hépatique (Cette phase n'était donc réalisée qu'en pré-opératoire). Le FFR était déterminé selon le tracé de l'hépatectomie envisagée, en s'aidant du scanner préopératoire et des contourages de la volumétrie.
- Deuxième phase dynamique : il s'agit de la phase d'élimination biliaire du traceur, évaluant l'excrétion hépatique.

Entre 150 et 350 secondes après l'injection du traceur, la clairance du foie total est calculée(34), ainsi que la clairance du futur foie restant dans le tracé d'hépatectomie envisagée. La clairance était ensuite normalisée à la surface corporelle pour tenir compte des variations inter-individuelles (exprimée en %/min/m<sup>2</sup>). Enfin, nous avons également évalué la fonction hépatique intrinsèque, correspondant à la fonction par unité de volume de foie et exprimée en taux de captation par 100g de foie. Ceci

permet de normaliser les calculs au volume du foie restant car la régénération hépatique dépend du volume du foie restant.

Par ailleurs, la captation hépatique de la mébrofénine peut être altérée en cas de bilirubinémie augmentée à cause d'une inhibition compétitive entre leur transporteur(28,35). Ainsi, en cas d'ictère, nous n'avons inclus que les patients nécessitant un drainage biliaire pré-opératoire (voie endoscopique ou trans-pariétotomique) ayant permis d'obtenir un taux de bilirubinémie < 75mg/L.

#### 1.4 Résection hépatique

Il s'agissait d'hépatectomie majeure, c'est-à-dire emportant au moins 3 segments hépatiques. Nous n'avons inclus que des résections anatomiques pour permettre les études volumétriques et de fonction segmentaires selon un tracé de parenchymotomie bien défini.

Une technique d'hépatectomie standardisée était réalisée, avec le plus souvent un contrôle premier extraparenchymateux de l'artère hépatique, de la veine porte et des veines sus-hépatiques des segments à réséquer(36). La transection parenchymateuse était réalisée à l'aide d'un dissecteur ultrasonique, dans des conditions de pression veineuse centrale basse < 5mmHg. L'hémostase et la biliostase étaient obtenues par clips ou ligatures non résorbables. Un clampage intermittent était réalisé si nécessaire, en cas de saignement ou pour obtenir un champ opératoire exsangue, durant 15 minutes avec 5 minutes de déclampage.

Les différentes données opératoires recueillies ont été obtenues à partir du logiciel DIANE, et notamment celles identifiées comme facteur de risque d'insuffisance hépatocellulaire post-hépatectomie(37) :

- La quantité de saignement
- La durée d'intervention
- La durée et le nombre de clampages
- La nécessité de transfusion per-opératoire

A la fin de l'intervention, la pièce opératoire a été envoyée en analyse anatomopathologique dont les données ont été recueillies pour chaque patient, permettant d'obtenir le diagnostic étiologique final de la tumeur hépatique mais également d'étudier le parenchyme hépatique non tumoral dont la qualité est corrélée au risque d'insuffisance hépatocellulaire(38). Le parenchyme hépatique était considéré comme pathologique en cas de :

- Stéatose hépatique : cliniquement significative si  $\geq 30\%$ .
- Fibrose : évaluée selon le score de METAVIR(39)
- Lésions de chimiothérapie néoadjuvante :
  - o Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) lié surtout à l'utilisation de sels de platine, classé en 3 grades de sévérité(40).
  - o La stéatohépatite liée à l'utilisation d'irinotécan. Elle est gradée selon le score de NAS (Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score)(41), basé sur le degré de stéatose, d'inflammation et de ballonnisation des hépatocytes.

## 2. Critères de jugements

### 2.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal retenu était la régénération hépatique en termes de volume, de fonction et du taux de survenue d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire chez les patients sarcopéniques comparés aux patients non sarcopéniques.

Pour évaluer la régénération hépatique volumétrique et fonctionnelle, nous avons apparié les patients sur l'étendue de la résection, car le taux de régénération hépatique est proportionnel au taux de résection. 40 patients ont été ainsi appariés dans chaque groupe selon le ratio du FFR au poids du corps(30), avec un écart toléré  $\Delta = \pm 0,03\%$  entre deux patients appariés.

#### 2.1.1 Régénération hépatique volumétrique

La régénération hépatique en termes de volume a été étudiée grâce aux données de volumétrie. En postopératoire à J7 et à un mois, l'augmentation absolue et relative de volume, étaient calculées suivant les formules :

- Augmentation absolue :  $\Delta v \text{ FFR} = \text{FR J7} - \text{FFR}$  exprimée en cc
- Augmentation relative :  $\Delta v \text{ FFR}\% = (\text{FR J7} - \text{FFR}) / \text{FFR}$  exprimée en %

### 2.1.2 Régénération hépatique fonctionnelle

La régénération hépatique en terme de fonction était évaluée à J7 et un mois en scintigraphie par :

- L'augmentation absolue de la clairance hépatique du FR :  
$$\Delta \text{ft FFR J7} = \text{Clairance J7} - \text{Clairance FFR}$$
- L'augmentation relative de la clairance hépatique du FR :  
$$\Delta \text{ft FFR\% J7} = (\text{Clairance J7} - \text{Clairance FFR}) / \text{Clairance FFR} \text{ exprimée en \%}$$
- La fonction intrinsèque, c'est-à-dire la clairance par unité de volume de foie :  
(Clairance non normalisée à la surface corporelle / Volume hépatique correspondant) x 100 exprimée en %/min
- Le taux d'excrétion hépatique

### 2.1.3 Insuffisance hépatocellulaire (IHC)

Pour définir l'insuffisance hépatocellulaire, trois scores biologiques ont été utilisés :

- ISGLS(6) : Il s'agit de la définition internationale de l'IHC post hépatectomie établie lors d'un consensus en 2011. Il correspond à la non normalisation concomitante de la bilirubinémie et de l'INR suivant les normes du laboratoire à partir de J5 et au-delà. La sévérité clinique est classée en 3 grades (A, B et C) selon la prise en charge.

Il existe 2 autres scores qui sont plus discriminants cliniquement pour prédire le risque de complications sévères et la mortalité liées à l'IHC(42) :

- 50/50(7) : les patients avec TP < 50% et bilirubinémie > 50  $\mu\text{mol/L}$  (ou 29 mg/L) à partir de J5 et au-delà.



- Pic Bilirubine(8) : les patients ayant un pic de bilirubinémie > 70 mg/L à partir de J0 et au-delà.

## 2.2 Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires étaient la morbi-mortalité évaluée selon le score de Dindo-Clavien(43) à 90 jours, permettant de les classer suivant leur gravité.

Nous avons étudié :

- La morbidité globale comprenant les complications hémorragiques, les fistules biliaires, les complications infectieuses, pulmonaires, cardio-vasculaires, rénales, neurologiques et thromboemboliques.
- Les complications sévères, définies par un score  $\geq$  III c'est-à-dire nécessitant une intervention endoscopique ou radiologique (Clavien IIIa) voire chirurgicale (Clavien IIIb), pouvant s'associer à une défaillance uni ou multiviscérale (Clavien IV) (Annexe 1).
- La mortalité postopératoire survenant dans les 90 jours après l'intervention (Clavien V).
- La mortalité spécifique par insuffisance hépatocellulaire, c'est-à-dire la mortalité survenant dans les 90 jours, secondaire à une insuffisance hépatocellulaire post-hépatectomie sans autre étiologie.

## 3. Etude statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel SPSS version 24.0 (SPSS, Chicago, IL). Les variables continues étaient exprimées en valeur médiane

[extrêmes] et comparées par un test de Mann-Whitney U ou Kruskal-Wallis. Les variables binaires étaient comparées par un test exact de Fischer ou par un test de Chi2. Pour la comparaison des patients appariés, nous avons effectué un test non paramétrique de Wilcoxon. Le risque  $\alpha$  était fixé à 0,05.

# RESULTATS

## 1. Population de l'étude

L'étude a inclus 125 patients, opérés dans le service de Chirurgie Digestive et Transplantation du CHRU de Lille, entre Octobre 2011 et Décembre 2015. Il s'agissait d'homme dans 58% des cas, avec un âge médian de 65 ans [19-84]. 69 patients (55,2%) étaient jugés sarcopéniques (Tableau 1).

La principale indication d'hépatectomie était une tumeur maligne chez 94% dont 62 (50%) étaient des métastases hépatiques de cancer colorectal. Parmi ces patients, 46 (36,8%) avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante. L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire révélait un foie non tumoral pathologique chez 61 patients (49%) : 12% avec stéatose  $\geq$  30%, 28% avec fibrose (de F1 à F3) et 33,6% avec lésions de chimiothérapie (16 lésions de SOS et 35 lésions NAS) (Tableau 2). Dix-huit patients (14,4%) présentaient au moins 2 des 3 critères de foie non tumoral pathologique.

Concernant les suites opératoires, la mortalité à 90 jours était de 6,4% avec un taux de complications globales de 58,4% dont 20% de complications sévères (Clavien  $\geq$  III) (Tableau 3).

**Tableau 1 : Données préopératoires des groupes sarcopéniques et non sarcopéniques**

	125 Patients	Sarcopéniques (n=69)	Non sarcopéniques (n=56)	p
<b>Age (années)</b>	65 [19-84]	66 [25-84]	61 [19-80]	<b>0,003</b>
<b>Sexe</b>				<b>0,004</b>
<b>Homme</b>	72 (58%)	48 (69%)	24 (43%)	
<b>Femme</b>	53 (42%)	21 (31%)	32 (57%)	
<b>Score ASA, n (%)</b>				0,65
<b>1</b>	18 (14%)	11 (16%)	7 (13%)	
<b>2</b>	82 (66%)	46 (67%)	36 (64%)	
<b>3</b>	25 (20%)	12 (17%)	13 (23%)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25 [17-50]	24 [17-31]	27,8 [18-50,2]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>IMC &lt; 20, n (%)</b>	10 (8%)	9 (13%)	1 (1,8%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>IMS (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	44,9 [23,5-73,2]	40,7 [23,5-52,4]	52,7 [38,54-73,2]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tumeur maligne, n (%)</b>	117 (94%)	68 (99%)	49 (88%)	<b>0,01</b>
<b>Métastases, n (%)</b>	62 (49,6%)	32 (46,4%)	30 (53,6%)	0,36
<b>Cholangiocarcinome, n (%)</b>	25 (20%)	17 (24,6%)	8 (14,5%)	0,16
<b>Carcinome hépatocellulaire, n (%)</b>	28 (22,4%)	17 (24,6%)	11 (19,6%)	0,54
<b>Cancer vésicule biliaire, n (%)</b>	2 (1,6%)	2 (2,9%)	0	
<b>Biologie préopératoire</b>				
<b>Albuminémie (g/L)</b>	41 [23-52]	40,5 [23-50]	42 [31-52]	<b>0,02</b>
<b>Albuminémie &lt;35g/L, n(%)</b>	15 (12%)	12 (17%)	3 (5%)	<b>0,04</b>
<b>TP (%)</b>	100 [58-100]	98,5 [69-100]	100 [58-100]	0,19
<b>TP &lt; 70%, n (%)</b>	4 (3,2%)	2 (2,9%)	2 (3,6%)	0,8
<b>Bilirubinémie (mg/L)</b>	5 [1-74]	5 [2-74]	4 [1-54]	0,09
<b>Bilirubinémie &gt; 10mg/L, n (%)</b>	14 (11,2%)	10 (14,5%)	4 (7,1%)	0,21
<b>ASAT (UI/L)</b>	29 [3-200]	32 [14-127]	26 [3-200]	<b>0,01</b>
<b>ASAT &gt; 3N, n(%)</b>	4 (3,2%)	2 (2,9%)	2 (3,6%)	0,08
<b>ALAT (UI/L)</b>	27 [6-413]	32 [6-154]	26 [8-413]	<b>0,03</b>

<b>ALAT &gt; 3N, n (%)</b>	5 (4%)	4 (5,8%)	1 (1,8%)	0,14
<b>Chimiothérapie néoadjuvante, n (%)</b>	46 (36,8%)	23 (33%)	23 (41%)	0,33
<b>Nombre de cures, n</b>	9 [3-30]	6 [3-30]	12 [3-30]	0,2
<b>Embolisation portale, n (%)</b>	33 (26,4%)	20 (29%)	13 (23%)	0,50
<b>Drainage biliaire, n (%)</b>	9 (7,2%)	6 (9%)	3 (5%)	0,51
<b>Volume pré-opératoire</b>				
<b>Volume FT (cc)</b>	1739 [505-3300]	1697 [505-3300]	1787 [949-2977]	0,24
<b>Volume FFR (cc)</b>	650 [199-1869]	631 [199-1800]	704 [245-1869]	0,18
<b>Volume FFR/FT (%)</b>	37 [15,6-80,5]	36,8 [16,2-80,5]	37,4 [15,6-80]	0,75
<b>Ratio FFR / Poids corporel</b>	0,93 [0,35-2,53]	0,93 [0,35-2,54]	0,91 [0,47-2,44]	0,96
<b>Fonction pré-opératoire</b>				
<b>Clairance FT</b>	10,2 [3,2-26,5]	10,4 [4,8-26,5]	9,6 [3,2-17,2]	0,45
<b>Clairance FFR</b>	4,4 [1,2-11,6]	4,0 [1,4-10,1]	3,6 [1,2-11,6]	0,46
<b>Fonction intrinsèque</b>	1,07 [0,32-4,99]	1,19 [0,51-4,99]	1,04 [0,32-2,23]	0,09
<b>Taux d'excrétion</b>	63 [5-87]	65 [13-87]	62 [5-86]	0,89

Résultats exprimés en médiane [extrêmes]

ASA : American Society of Anesthesiologists, IMC : index masse corporel, IMS : index masse musculaire squelettique, FT : foie total, FFR : futur foie restant

## 2. Comparaison des groupes sarcopéniques et non sarcopéniques

### 2.1 Données péri-opératoires

On observait 69 patients sarcopéniques (55,2%), avec en comparaison au groupe non sarcopénique, un âge plus important, un IMC plus faible (dont plus d'IMC<20) et une fréquence plus importante de tumeur maligne de manière significative. Par

ailleurs les deux groupes étaient comparables en terme de score ASA, de traitement néoadjuvant, d'étendue de la résection, et de données per-opératoires (Tableau 1 et 2).

**Tableau 2** : Données peropératoires des groupes sarcopéniques et non sarcopéniques

	125 Patients	Sarcopéniques (n=69)	Non sarcopéniques (n=56)	p
<b>Données peropératoires</b>				
Nombre de segments réséqués, n (%)	4 [3-6]	4 [3-6]	4 [3-6]	0,79
Nombre de segments réséqués ≥ 4, n (%)	105 (84%)	58 (84%)	47 (84%)	0,95
Pertes sanguines (cc)	600 [150-3000]	500 [150-2200]	600 [150-3000]	0,28
Nombre de clampage(s), n	1,0 [0-9]	1 [0-7]	1 [0-8]	0,46
Temps ischémie (min)	12,5 [0-137]	13 [0-99]	10,5 [0-137]	0,67
Durée opératoire (minutes)	336,5 [121-1267]	333 [121-840]	340 [145-1267]	0,53
<b>Anatomopathologie</b>				
Stéatose ≥ 30%	15 (12%)	2 (3%)	13 (23%)	0,06
Fibrose, n(%)	35 (28%)	22 (32%)	13 (23%)	0,31
≥ F2, n (%)	12 (9,6%)	8 (11%)	4 (7%)	0,13
SOS, n (%)	16 (12,8%)	11 (15,9%)	5 (8,9%)	0,07
SOS 2-3, n (%)	5 (4%)	5 (7,2%)	0 (0%)	<b>0,04</b>
NAS, n (%)	35 (28%)	14 (20%)	21 (37,5%)	0,45
NAS 2-5, n (%)	18 (14,4%)	6 (8,7%)	12 (21,4%)	<b>0,04</b>

Résultats exprimés en médiane [extrêmes]

SOS : syndrome obstruction sinusoidale, NAS : Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score

## 2.2 Régénération hépatique

Le critère de jugement principal de l'étude était la régénération hépatique qui a été évaluée en termes de taux de survenue d'insuffisance hépatocellulaire, de gain de volume et de fonction du FFR.

### 2.2.1 Insuffisance hépatocellulaire

Le taux d'insuffisance hépatocellulaire a été évalué selon 3 scores(6–8)(Tableau 3). Il était significativement plus élevé dans le groupe sarcopénique selon les scores de l'ISGLS et du Pic de bilirubinémie ( $p=0,05$  et  $0,01$  respectivement). Le délai de survenue d'une IHC selon le pic de bilirubinémie était de 7 jours postopératoires en médiane chez les patients sarcopéniques. En revanche, la différence observée selon le score du 50-50 n'était pas statistiquement significative ( $p=0,49$ ).

**Tableau 3 : Données postopératoires des groupes sarcopéniques et non sarcopéniques**

	125 Patients	Sarcopéniques (n=69)	Non sarcopéniques (n=56)	p
<b>Complications globales, n (%)</b>	73 (58,4%)	39 (56,5%)	33 (58,9%)	0,7
<b>Complications infectieuses, n (%)</b>	34 (27%)	21 (30%)	13 (24%)	0,37
<b>Complications hémorragiques, n (%)</b>	7 (5,6%)	4 (5,8%)	3 (5,4%)	0,35
<b>Fistules biliaires, n (%)</b>	23 (18,4%)	14 (20%)	9 (16,4%)	0,55
<b>Complications pulmonaires, n (%)</b>	29 (23,2%)	15 (22%)	14 (27,3%)	0,66
<b>Complications cardio-vasculaires, n (%)</b>	2 (1,6%)	1 (1,4%)	1 (1,8%)	0,88
<b>Complications rénales, n (%)</b>	8 (6,4%)	6 (8,7%)	2 (3,6%)	0,26
<b>Complications neurologiques, n (%)</b>	5 (4%)	4 (5,8%)	1 (1,8%)	0,26
<b>Complications thrombo-emboliques, n (%)</b>	11 (8,8%)	5 (7,2%)	6 (10,9%)	0,49
<b>Complications sévères, n (%)</b>	25 (20%)	16 (23,2%)	9 (16,1%)	0,35
<b>IHC</b>				
<b>IHC ISGLS, n (%)</b>	23 (18,4%)	17 (24,6%)	6 (10,9%)	<b>0,05</b>
<b>IHC 50-50, n (%)</b>	9 (7,2%)	6 (8,7%)	3 (5,5%)	0,49
<b>IHC Pic bili, n (%)</b>	11 (8,8%)	10 (14,5%)	1 (1,8%)	<b>0,01</b>
<b>Délai de Pic bili &gt; 70mg/L (jours)</b>	7 [1-30]	7 [1-30]	15	
<b>Biologie J7</b>				
<b>Albuminémie (g/L)</b>	31,5 [23-43]	34 [29-36]	31,5 [23-43]	0,46
<b>TP (%)</b>	81 [30-100]	74 [30-100]	85 [51-100]	0,23
<b>Bilirubinémie (mg/L)</b>	14 [2-182]	13,5 [5-182]	11 [2-60]	0,65
<b>ASAT (UI/L)</b>	47 [24-2344]	56 [24-2344]	45[27-109]	0,78
<b>ALAT (UI/L)</b>	79 [18-1140]	59 [18-1140]	53 [35-183]	0,56



<b>Biologie M1</b>				
<b>Albuminémie (g/L)</b>	36 [23-55]	35 [29-55]	38 [23-48]	0,54
<b>TP (%)</b>	91 [45-100]	99 [46-100]	85 [45-98]	0,055
<b>Bilirubinémie (mg/L)</b>	6 [2-406]	6 [2-406]	5 [2-126]	0,16
<b>ASAT (UI/L)</b>	54 [20-331]	50 [21-331]	63 [20-123]	0,54
<b>ALAT (UI/L)</b>	55 [21-239]	56 [21-237]	56 [24-239]	0,99
<b>Mortalité globale, n (%)</b>	8 (6,4%)	6 (8,7%)	2 (3,6%)	0,26
<b>Mortalité / IHC, n (%)</b>	7 (5,6%)	6 (8,7%)	1 (1,8%)	0,09
<b>Durée hospitalisation globale (jours)</b>	10 [5-109]	10 [5-109]	11 [5-46]	0,77
<b>Durée hospitalisation soins intensifs (jours)</b>	3 [0-109]	3 [1-109]	4 [0-24]	0,8

Résultats exprimés en médiane [extrêmes]

IHC : Insuffisance hépatocellulaire

Le taux de régénération hépatique étant proportionnel au taux de résection, nous avons ensuite apparié les groupes selon l'étendue de la résection, en termes de FFR au poids du corps(30) ( $\Delta$ +/- 0,03%) pour pouvoir les comparer en termes de gains de volume et de fonction.

### 2.2.2 Régénération hépatique en termes de gain de volume

40 patients ont pu être ainsi appariés dans chaque groupe avec un ratio moyen du FFR au poids du corps de  $0,89 \pm 0,303$  pour les patients sarcopéniques et  $0,89 \pm 0,304$  pour les patients non sarcopéniques sans différence statistique, ce qui est en faveur d'un appariement approprié.

Dans le groupe des patients sarcopéniques, nous avons observé une augmentation significativement moins importante du volume de foie restant à J7 en valeur absolue. Cette différence persistait mais n'était plus statistiquement significative à un mois (Tableau 4).

En revanche, il n'existait pas de différence significative concernant l'augmentation relative de volume ou du ratio du FR rapporté au poids du corps à J7 ou 1 mois.

**Tableau 4 :** Régénération hépatique en termes de gain volumétrique dans les deux groupes appariés sur l'étendue de la résection

	Sarcopéniques (n=40)	Non sarcopéniques (n=40)	p
<b>Pré-opératoire</b>			
Ratio FFR/ Poids	0,87 [0,46-1,75]	0,87 [0,47-1,77]	0,43
Volume FFR (cc)	575 [199-1629]	681 [342-1387]	0,47
Volume FT (cc)	1707 [505-2750]	1791 [1001-2977]	0,15
Volume FFR/FT (%)	37,2 [19,8-95,3]	34% [18,6-92,8]	0,33
<b>J7</b>			
$\Delta v$ FFR J7 (cc)	+287 [0-783]	+335 [36-1046]	<b>0,044</b>
$\Delta v$ FFR% J7 (%)	+49,2 [0-177,3]	+50,5 [5,0-135,3]	0,51
Ratio FFR/Poids J7	1,29 [0,77-2,15]	1,32 [0,81-2,28]	0,40
<b>M1</b>			
$\Delta v$ FFR M1 (cc)	+398,5 [0-907]	+511 [60-947]	0,09
$\Delta v$ FFR% M1 (%)	+80,1 [0-224]	+76,2 [8,6-185]	0,51
Ratio FFR/Poids M1	1,52 [0,38-2,53]	1,50 [0,9-2,51]	0,75

Résultats exprimés en médiane [extrêmes]

FFR : Futur foie restant, FT : Foie total,  $\Delta v$  FFR : augmentation en valeur absolue du volume,  $\Delta v$  FFR% : augmentation relative du volume

### 2.2.3 Régénération hépatique en termes de gain de fonction

Après appariement sur l'étendue de la résection, les deux groupes étaient comparables en termes de fonction hépatique du FFR ou du FT en préopératoire quel que soit le paramètre de fonction utilisé (valeur absolue ou fonction intrinsèque rapportée au volume). En postopératoire, il n'existait pas de différence en termes de gain de fonction à J7 et à un mois (augmentation absolue ou relative de la clairance) ( $p=0,96$  et  $p=0,40$ ). On observait une diminution de la fonction intrinsèque du foie restant à J7 sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. A un

mois postopératoire, la valeur de fonction intrinsèque revenait aux seuils pré-opératoires (Tableau 5).

**Tableau 5 :** Régénération hépatique en termes de gain de fonction dans les deux groupes appariés sur l'étendue de la résection

	Sarcopéniques (n=40)	Non sarcopéniques (n=40)	p
<b>Pré-opératoire</b>			
Clairance FT pré-op	10,4 [4,8-26,5]	9,45 [3,2-17,2]	0,52
Clairance FFR pré-op	3,4 [1,4-9,0]	4,55 [1,2-11,0]	0,93
Fonction intrinsèque pré-op	1,18 [0,51-4,99]	1,04 [0,32-2,23]	0,22
Taux d'excrétion pré-op	62,0% [13-84]	61,5% [5-86]	0,71
<b>J7</b>			
Clairance FR J7	4,65 [0,29-13,0]	5,30 [1,80-12,20]	0,61
Δft FFR J7	+1,4 [-2,4-6,3]	1,45 [-1,6-3,8]	0,36
Δft FFR% J7	+42,2% [-89-139]	+36,4% [-39-181]	0,96
Fonction intrinsèque J7	1,04 [0,07-2,72]	0,91 [0,41-1,77]	0,30
Taux d'excrétion J7	43,0% [0-85]	48,0 [0-82]	0,84
<b>M1</b>			
Clairance FR J30	7,10 [0-17,3]	6,7 [2,8-11,30]	0,70
Δft FFR M1	+3,3 [-3,8-8,3]	3 [-0,3-6,1]	0,87
Δft FFR% M1	+88,3% [-82,2-236,4]	+79,4% [-7,3-433,3]	0,40
Fonction intrinsèque M1	1,24 [0,12-5,34]	1,04 [0,53-2,05]	0,08
Taux d'excrétion M1	65,0% [1-92]	68,0% [0-87]	0,54

Résultats exprimés en médiane [extrêmes]

FFR : Futur foie restant, FT : Foie total, Δft FFR : augmentation absolue de la clairance hépatique du foie restant, Δft FFR% : augmentation relative de la clairance hépatique du foie restant

On remarquait que les patients qui présentaient les taux de clairance du foie restant les plus bas à J7 ( $<1,5 \text{ \%}/\text{min}/\text{m}^2$ ) étaient sarcopéniques (3 patients) et présentaient tous une IHC selon les critères ISGLS et du Pic de bilirubinémie. Cependant, nous n'avons pas observé d'impact de la sarcopénie sur la régénération hépatique fonctionnelle. Nous avons alors analysé plusieurs seuils de fonction postopératoire à J7 :  $2,5 \text{ \%}/\text{min}/\text{m}^2$  ;  $2,7 \text{ \%}/\text{min}/\text{m}^2$  et  $3 \text{ \%}/\text{min}/\text{m}^2$ . Au seuil de  $2,7 \text{ \%}/\text{min}/\text{m}^2$ , on observait un nombre similaire de patients présentant une clairance inférieure ou égale dans les groupes sarcopénique ( $n=7$  ; 10,1%) et non sarcopénique ( $n=6$  ; 10,7%,  $p=0,96$ ). En dessous de ce seuil à J7, les patients sarcopéniques présentaient des valeurs de clairance particulièrement basse avec un nombre plus important d'IHC selon les critères de l'ISGLS et du Pic de bilirubinémie ainsi que de mortalité par IHC, sans atteindre le seuil de significativité (Figure 2 ; Tableau 6). En revanche, au-dessus du seuil de clairance du FFR à J7, il n'existait pas de différence de taux d'IHC ou de mortalité par IHC entre les deux groupes (Tableau 6).

**Tableau 6 :** Morbi-mortalité par IHC dans les groupes sarcopénique et non sarcopénique, selon le seuil de clairance du FFR à J7 :

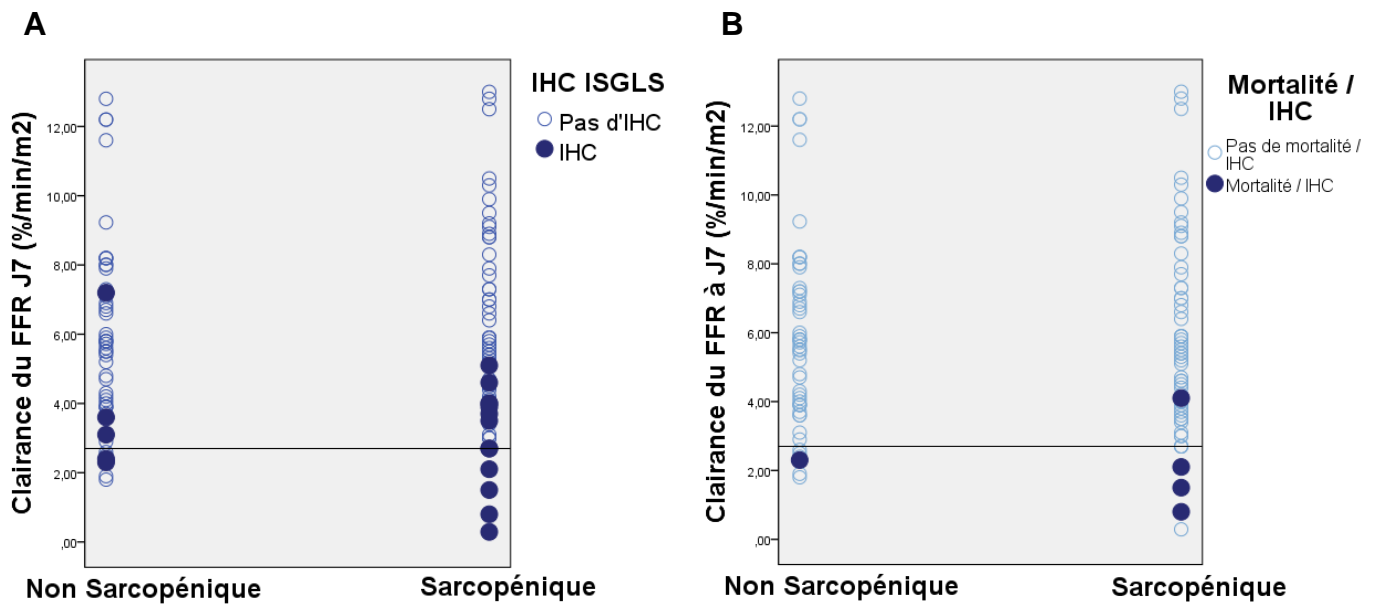
**A. Clairance FFR J7  $\geq 2,7 \text{ \%}/\text{min}/\text{m}^2$  (Médiane=5,8 [2,9-17,1])**

	Sarcopéniques (n=54)	Non sarcopéniques (n=45)	p
Clairance FFR J7	5,6 [3-13]	5,8 [2,9-17,1]	
<b>IHC</b>			
IHC ISGLS, n (%)	7 (13%)	3 (6,7%)	0,34
IHC 50-50, n (%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0,45
IHC Pic bili, n (%)	1 (1,9%)	0 (0%)	1
Mortalité / IHC, n (%)	1 (1,9%)	0 (0%)	1

**B. Clairance FFR J7  $\leq 2,7$  %/min/m<sup>2</sup> (Médiane = 2,3 [0,29-2,7])**

	Sarcopéniques (n=7)	Non sarcopéniques (n=6)	p
Clairance FFR J7	2,1 [0,29-2,7]	2,3 [1,8-2,6]	
<b>IHC</b>			
IHC ISGLS, n (%)	6 (85,7%)	2 (33,3%)	0,09
IHC 50-50, n (%)	3 (42,9%)	1 (16,7%)	0,34
IHC Pic bili, n (%)	5 (71,4%)	1 (16,7%)	0,08
Mortalité / IHC, n (%)	3 (42,9%)	1 (16,7%)	0,56

FFR : Futur foie restant, IHC : Insuffisance hépatocellulaire



**Figure 2 :** Graphique de dispersion de la Clairance du FFR à J7 chez les patients sarcopénique, selon la survenue d'IHC selon les critères de l'ISGLS (A) et selon le taux de mortalité / IHC (B). Seuil de clairance = 2,7 %/min/m<sup>2</sup>

### 2.3 Morbi-mortalité

Les taux de complications globales à 90 jours étaient comparables entre les deux groupes (56,5% dans le groupe sarcopénique versus 58,9% dans le groupe non sarcopénique avec  $p=0,7$ ) (Tableau 3). Les taux de complications sévères ainsi que le taux de mortalité étaient plus élevés chez les patients sarcopéniques mais sans différence statistiquement significative (23,2% versus 16,4%,  $p=0,35$  et 8,7% versus 3,6%,  $p=0,26$ , respectivement).

De plus, on observait une mortalité spécifique par insuffisance hépatocellulaire plus importante dans le groupe sarcopénique avec une tendance vers la significativité (8,7% pour les patients sarcopéniques versus 1,8% pour les non sarcopéniques ;  $p=0,09$ ). Enfin, la durée d'hospitalisation globale ou en soins intensifs n'était pas différente entre les deux groupes.

## DISCUSSION

L'objectif de cette étude monocentrique prospective était de déterminer l'impact de la sarcopénie sur la régénération hépatique et les suites opératoires après une résection hépatique majeure. La qualité de la régénération hépatique a été étudiée chez 125 patients non cirrhotiques consécutifs, en termes de gains de volume, de gains de fonction et de survenue d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire. Les résultats suggèrent que la sarcopénie est associée à un risque plus important d'insuffisance hépatocellulaire post-hépatéctomie et de mortalité par insuffisance hépatocellulaire dans les premières semaines postopératoires, indépendamment de la qualité de la régénération hépatique.

La chirurgie hépatique reste le plus souvent le seul traitement curatif de référence des tumeurs primitives ou secondaires du foie(44,45), avec des indications de plus en plus larges et des résections de plus en plus complexes(46). La morbi-mortalité, notamment par insuffisance hépatocellulaire qui est la première cause de décès reste élevée(3), d'où la nécessité d'identifier les facteurs de risque pour mieux sélectionner les patients et optimiser leur prise en charge en vue d'un traitement chirurgical. De nombreuses études ont montré que la dénutrition augmentait significativement la morbi-mortalité après chirurgie(10). Malgré sa prévalence importante et son rôle pronostic, elle demeure souvent sous-évaluée ou négligée(47). La dénutrition affecte la masse grasse mais aussi la masse maigre, c'est-à-dire le muscle squelettique. Ce dernier représente environ 40% du poids du corps chez les patients non obèses et constitue donc l'organe le plus volumineux chez ces patients(48). Récemment il a été démontré que le muscle squelettique exerce non seulement un rôle dans la motricité mais aussi un rôle endocrine(48) au



travers de la production de cytokines. Pedersen et al ont proposé que les cytokines et autres peptides produits par les fibres musculaires et exerçant un effet endocrine soient classées comme des myokines(49). De nombreuses myokines ont été identifiées comme la myostatine, LIF, Interleukine-6 (IL-6), Interleukine-7, BDNF, IGF1, FGF2, FSTL1 mais dont les rôles exacts restent à préciser. En particulier, les cellules musculaires ont été démontrées comme étant les cellules principalement productrices d'IL-6 dans certaines circonstances(50); or cette cytokine est classiquement impliquée dans la régénération hépatique (51,52). Par ailleurs, les patients cirrhotiques décompensés présentent fréquemment une amyotrophie et plusieurs études ont identifié la sarcopénie comme un facteur prédictif indépendant de mortalité chez ces patients(53,54). Il semble donc exister une intrication étroite entre la masse musculaire et le métabolisme hépatique pouvant impacter les suites d'une hépatectomie et qui nécessite donc d'être approfondie.

La sarcopénie est définie par une « diminution progressive et généralisée de la masse musculaire, de la force et des fonctions musculo-squelettiques »(15). Plusieurs techniques d'évaluation de la sarcopénie ont été rapportées. L'absorption biphotonique est actuellement la technique de référence(55), avec pour seuil une perte de deux dérivations standard de la masse musculaire des quatre membres mesurés. Cette technique est limitée par son coût et sa disponibilité ne permettant pas d'être utilisée couramment, contrairement au scanner réalisé systématiquement en pré-opératoire et qui permet une mesure rapide et reproductible de la masse musculaire en pratique clinique. Ainsi nous avons utilisé la mesure de la surface des muscles de la ceinture abdominale au niveau de la vertèbre L3 qui est une méthode précise, consensuelle et validée dans la littérature(16,31), avec une marge d'erreur d'environ 1,3% par rapport à la technique de référence et avec une variabilité de la

mesure de 1,6%(56). Pour minimiser la variabilité des mesures manuelles, nous avons répété ces mesures trois fois par patient. D'autres méthodes existent pour évaluer la sarcopénie comme la mesure de la surface ou du volume seul du psoas, mais il a été récemment démontré qu'elles n'étaient pas corrélées à la surface musculaire totale(57).

Dans notre étude comprenant 125 patients candidats à une résection hépatique majeure, la prévalence de la sarcopénie était de 55,2%, en accord avec les données de la littérature(18), pouvant varier de 38,9% à 57% avec la même méthode de mesure utilisée pour quantifier la sarcopénie(58). Les deux groupes étaient comparables à l'exception de l'âge et de l'IMC, ce qui est attendu puisque la sarcopénie survient plus fréquemment chez le sujet âgé et/ou dénutri. Nous avons observé chez les patients sarcopéniques une augmentation significative du taux d'IHC après hépatectomie selon les critères de l'ISGLS(6) et du Pic de Bilirubinémie(8) ; cette différence n'était pas significative selon les critères du 50-50(7). Cela peut s'expliquer tout d'abord par la typologie des patients au sein de ces études. En effet, nous avons sélectionné des patients non cirrhotiques opérés d'une hépatectomie majeure comme pour l'étude de Mullen et al(8) ayant décrit le Pic de Bilirubinémie, et contrairement à l'étude de Balzan et al(7) définissant le critère du 50-50, qui regroupait une population plus large de patients avec 12% de cirrhose et 40% d'hépatectomie mineure. Toutefois, Skrzypczyk et al(42) ont montré que le critère du 50-50 était le plus pertinent cliniquement (valeur prédictive positive de complications sévères et de mortalité) chez les patients non cirrhotiques. La deuxième hypothèse est qu'il existe deux formes d'IHC postopératoire décrites dans deux études(59,60), l'une secondaire à des lésions sévères d'ischémie-reperfusion, se traduisant par un ictère associé à une coagulopathie, et l'autre cholestatique sous

forme d'un ictère prolongé isolé, d'origine probablement infectieuse. Ces deux formes présentent des différences de cinétique de la bilirubinémie et des paramètres de la coagulation, pouvant modifier la détection d'IHC suivant les définitions utilisées. La sarcopénie prédisposerait ainsi à la forme ictérique.

Concernant la régénération hépatique, nous avons constaté une augmentation significativement moins importante du volume du foie restant dans le groupe sarcopénique à J7, mais uniquement en valeur absolue. Sur le plan fonctionnel, il n'existait aucune différence entre les deux groupes, que ce soit en termes de clairance ou de fonction intrinsèque, contrastant avec le taux d'IHC postopératoire plus important dans le groupe sarcopénie. La sarcopénie ne semble donc pas altérer la qualité de la régénération hépatique. Il n'existe aucune autre donnée dans la littérature sur la relation entre sarcopénie et régénération hépatique. Une seule étude s'est intéressée chez les patients sarcopéniques au volume fonctionnel du foie total (VFFT), c'est-à-dire le volume du foie total soustrait du volume tumoral (61). Dello et al ont comparé le VFFT rapporté au poids du corps en pré-opératoire chez 40 patients dont 27 sarcopéniques. Ils ont observé un VFFT rapporté au poids du corps statistiquement plus faible dans le groupe de patients sarcopéniques ( $p < 0,05$ ) d'où l'hypothèse initiale que le muscle squelettique pourrait jouer un rôle de réserve physiologique dans la régénération hépatique. Nous n'avons toutefois pas vérifié cette diminution du VFFT/poids du corps chez nos patients sarcopéniques. Une deuxième hypothèse serait que le volume de foie nécessaire au patient et donc le taux de régénération dépendrait de la masse musculaire et non du poids corporel qui comprend à la fois la masse maigre et la masse grasse. En faveur de cette seconde hypothèse, Truant et al(62) ont retrouvé un gain volumétrique plus faible après hépatectomie majeure chez les patients obèses ( $IMC > 30$ ) par rapport à des patients

non obèses appariés sur l'étendue de la résection, alors que la fonction hépatocellulaire était normale dans les deux groupes : la régénération hépatique serait chez ces patients obèses adaptée à la masse maigre plutôt qu'à la masse grasse qui est inerte d'un point de vue métabolique. Cette hypothèse pourrait ainsi expliquer le gain volumétrique plus faible en valeur absolue et non en valeur relative chez les patients sarcopéniques observé dans notre étude, sans incidence sur la fonction hépatique. Enfin, en cas de fonction hépatique basse à J7 (clairance du foie restant  $\leq 2,7\%/min/m^2$ ), les patients sarcopéniques présentaient un nombre plus important d'IHC et de mortalité par IHC que les patients non sarcopéniques, sans atteindre le seuil de significativité en raison d'un probable manque de puissance. En revanche, au-dessus du seuil, il n'existait pas de différence entre les deux groupes. Chez les patients présentant une fonction hépatique basse, la sarcopénie semble donc constituer un facteur de gravité supplémentaire, responsable d'une sur-morbimortalité par IHC par des mécanismes qui restent à préciser, possiblement d'origine systémique et indépendants de la qualité de la régénération hépatique. L'absence de coagulopathie et la prédominance des formes ictériques lentement progressives d'IHC chez ces patients sarcopéniques évoquent une étiologie principalement infectieuse comme mentionnée ci-dessus(60), en rapport avec une possible dysfonction immunitaire chez ces patients. En effet, il a été démontré le rôle immunomodulateur de certains acides aminés spécifiques (glutamine, arginine), notamment sur la prolifération lymphocytaire et l'activité macrophagique, le métabolisme de ces acides aminés étant altéré dans les situations de catabolisme important et de sarcopénie(63). Ces résultats corroborent également le rôle de réserve physiologique de la masse maigre.

La mortalité à 90 jours était très importante chez les patients sarcopéniques (8,7%) comparée aux données habituelles dans la littérature < 5%(2), et multipliée par 2,4 par rapport au groupe non sarcopénique (3,6%) dans notre étude. Le taux de complications sévères était également plus élevé dans le groupe de patients sarcopéniques sans atteindre le seuil de significativité, résultat retrouvé dans plusieurs études concernant les résections hépatiques pour carcinome hépatocellulaire ou pour métastases de cancer colo-rectal(25,26).

L'évaluation et la prise en charge de la sarcopénie paraît donc indispensable en chirurgie hépatique. La physiopathologie de la sarcopénie chez les patients atteints de cancer est multifactorielle mais essentiellement liée à une dénutrition protéique et à un catabolisme augmenté. Des stratégies de suppléments nutritionnelles notamment hyperprotéinées ont été proposées(64,65). Cependant les mesures nutritionnelles classiques seules ne semblent pas être suffisantes. Plusieurs études ont montré que l'activité physique jouait également un rôle primordial et pouvait ralentir l'évolution de la sarcopénie et même retarder son apparition(66,67). Récemment dans une méta-analyse sur 22 essais randomisés, Cermak et al ont confirmé l'effet synergique de l'activité physique et de la supplémentation protéique sur la masse maigre et la force musculaire(68). L'activité physique semble aussi améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients opérés pour cancer(69,70). Par ailleurs, l'utilisation de certains acides-aminés spécifiques a été évaluée en association, avec des résultats partagés. Zdzieblik et al(71) ont évalué la supplémentation de peptides de collagène associée à un programme d'exercices physiques dans un essai randomisé de 53 patients sarcopéniques. Ils ont constaté une augmentation significativement plus importante de la masse maigre et de la force musculaire avec diminution de la masse grasse chez les patients

sarcopéniques recevant des suppléments de peptides de collagène. La prise en charge de la sarcopénie semble donc multimodale et pourrait s'intégrer dans des programmes de pré-habilitation comme ceux proposés dans certaines chirurgies(72,73), leurs effets restant à évaluer en chirurgie hépatique.

Il existe plusieurs limites à notre étude. Tout d'abord, pour évaluer la sarcopénie, nous avons utilisé, une mesure volumétrique de la masse musculaire par contourage manuel réalisé par une seule personne. Cette mesure est habituellement automatisée par un logiciel (Slice-O-Matic<sup>®</sup>, Myrian<sup>®</sup>, Osirix<sup>®</sup> ...), permettant une meilleure reproductibilité. Pour atténuer la marge d'erreur de reproductibilité nous avons cependant répété la mesure pour chaque patient. De plus, cette méthode ne prend pas en compte la composante fonctionnelle de la définition de la sarcopénie. Son évaluation repose aussi sur des tests fonctionnels comme le grip test et des tests de performance physique (« get up and go test ») mais qui n'ont pas été réalisés en préopératoire dans cette étude. La prévalence de la sarcopénie étant relativement élevée dans notre étude, il est possible que la mesure de la masse musculaire seule surévalue la fréquence de la sarcopénie et limite la puissance de notre étude, certains patients classés sarcopéniques ayant probablement une masse musculaire diminuée mais restant fonctionnelle (état de présarcopénie(15)). La sévérité de la sarcopénie n'a ainsi pas été évaluée. Enfin, les effectifs dans cette étude restent restreints, limitant ainsi la puissance de l'étude et ne permettant pas une analyse fine des sous-groupes de patients.

## CONCLUSION

La sarcopénie est un facteur prédictif de morbi-mortalité par IHC après hépatectomie majeure, indépendamment de la qualité de la régénération hépatique. Son évaluation est simple et pourrait permettre de sélectionner les patients à risque afin d'optimiser leur prise en charge. La mise en place d'un programme de pré-habilitation multimodale, en associant des exercices physiques à un support nutritionnel adapté, est à évaluer.

Ainsi nous allons mettre en place un Programme hospitalier de recherche clinique qui a été accepté par la Direction générale de l'offre de soins (PHRCI-16-091 : PSOAS), visant à évaluer un programme préopératoire de préhabilitation chez les patients sarcopéniques opérés de tumeurs malignes hépatobiliopancréatiques.

Un deuxième axe d'étude sera poursuivi au sein d'un programme de recherche de l'ACHBT pour approfondir le lien entre l'inflammation, l'immunité et la sarcopénie, et son impact sur la régénération hépatique, avec notamment l'évaluation des marqueurs d'inflammation systémique comme la CRP, le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR), le ratio plaquettes/lymphocytes, l'albuminémie, le TNF $\alpha$  et l'IL-6.

## Références bibliographiques

1. Les cancers en France en 2015. Données de L'Institut national du cancer (INCa).
2. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, Ramacciato G, Ercolani G, Ravaioli M, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg.* 2009 Jun;249(6):995–1002.
3. Vibert E, Pittau G, Gelli M, Cunha AS, Jamot L, Faivre J, et al. Actual incidence and long-term consequences of posthepatectomy liver failure after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Surgery.* 2014 Jan;155(1):94–105.
4. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002 Oct;236(4):397-406-407.
5. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg.* 2006 Mar;243(3):373–9.
6. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011 May;149(5):713–24.
7. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005 Dec;242(6):824–8, NaN-829.
8. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):854-862-864.
9. Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, Moench C. Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg.* 2012;29(1):79–85.
10. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2003 Jun;22(3):235–9.
11. Le Cam A, Rey JF, Fehlmann M, Kitabgi P, Freychet P. Amino acid transport in isolated hepatocytes after partial hepatectomy in the rat. *Am J Physiol.* 1979 Jun;236(6):E594-602.
12. Nelsen CJ, Rickheim DG, Tucker MM, McKenzie TJ, Hansen LK, Pestell RG, et al. Amino acids regulate hepatocyte proliferation through modulation of cyclin D1 expression. *J Biol Chem.* 2003 Jul 11;278(28):25853–8.
13. Swick RW, Ip MM. Measurement of protein turnover in rat liver with (14C)carbonate. Protein turnover during liver regeneration. *J Biol Chem.* 1974 Nov 10;249(21):6836–41.
14. Métabolisme protéique. Collège des Enseignants de Nutrition 2011.



15. 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 Jul;39(4):412–23.
16. Prado CMM, 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 Jul;9(7):629–35.
17. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Apr;91(4):1133S–1137S.
18. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31(12):1539–47.
19. 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 Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2012 Aug;16(8):1478–86.
20. 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 Jun;157(6):1088–98.
21. 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 surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2015 Nov;17(11):O256-264.
22. 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 Aug;22(8):2663–8.
23. 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 Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2016 Aug;29(6):627–33.
24. Wang S-L, Zhuang C-L, Huang D-D, Pang W-Y, Lou N, Chen F-F, et al. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb;23(2):556–64.
25. 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*. 2015 Jun;261(6):1173–83.
26. van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, Verhoef C, Tran TCK, Ijzermans JNM. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012 Apr;99(4):550–7.
27. Couinaud C. *Etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris, Masson, 1957.

28. Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: review of biokinetics and clinical application in hepatology. *Hepatol Baltim Md.* 1989 Jan;9(1):139–53.
29. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* 2009 Oct;250(4):540–8.
30. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg.* 2007 Jan;204(1):22–33.
31. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* 2008 Oct;33(5):997–1006.
32. Erdogan D, Heijnen BHM, Bennink RJ, Kok M, Dinant S, Straatsburg IH, et al. Preoperative assessment of liver function: a comparison of 99mTc-Mebrofenin scintigraphy with indocyanine green clearance test. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2004 Apr;24(2):117–23.
33. Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, Heijnen BH, Straatsburg IH, van Vliet AK, et al. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2004 Jun;45(6):965–71.
34. Ekman M, Fjälling M, Holmberg S, Person H. IODIDA clearance rate: a method for measuring hepatocyte uptake function. *Transplant Proc.* 1992 Feb;24(1):387–8.
35. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GAA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, et al. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg.* 2013 Jan;257(1):27–36.
36. Boleslawski E, Decanter G, Truant S, Bouras AF, Sulaberidze L, Oberlin O, et al. Right hepatectomy with extra-hepatic vascular division prior to transection: intention-to-treat analysis of a standardized policy. *HPB.* 2012 Oct;14(10):688–99.
37. Nanashima A, Abo T, Arai J, Matsumoto H, Kudo T, Nagayasu T. Functional liver reserve parameters predictive for posthepatectomy complications. *J Surg Res.* 2013 Nov;185(1):127–35.
38. van den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2008 Jul;28(6):767–80.
39. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatol Baltim Md.* 1994 Jul;20(1 Pt 1):15–20.
40. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2004 Mar;15(3):460–6.

41. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* Baltim Md. 2005 Jun;41(6):1313–21.
42. Skrzypczyk C, Truant S, Duhamel A, Langlois C, Boleslawski E, Koriche D, et al. Relevance of the ISGLS definition of posthepatectomy liver failure in early prediction of poor outcome after liver resection: study on 680 hepatectomies. *Ann Surg*. 2014 Nov;260(5):865–870; discussion 870.
43. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
44. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg*. 1999 Nov;230(5):663–71.
45. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1208–15.
46. Torzilli G, Adam R, Viganò L, Imai K, Goransky J, Fontana A, et al. Surgery of Colorectal Liver Metastases: Pushing the Limits. *Liver Cancer*. 2016 Nov;6(1):80–9.
47. Spiro A, Baldwin C, Patterson A, Thomas J, Andreyev HJN. The views and practice of oncologists towards nutritional support in patients receiving chemotherapy. *Br J Cancer*. 2006 Aug 21;95(4):431–4.
48. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Apr 3;8(8):457–65.
49. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2–3):113–9.
50. Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, Steensberg A, Keller C, Krstrup P, et al. Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Aug;285(2):E397-402.
51. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*. 1996 Nov 22;274(5291):1379–83.
52. Clavien PA. IL-6, a key cytokine in liver regeneration. *Hepatology* Baltim Md. 1997 May;25(5):1294–6.
53. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):193–9.
54. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7637–47.
55. 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 Aug;52(2):214–8.

56. 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 Bethesda Md* 1985. 1998 Jul;85(1):115–22.
57. Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen RFPM, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM, Van Gorp T. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 May 16;
58. 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 Nov;102(12):1448–58.
59. Truant S, El Amrani M, Skrzypczyk C, Boleslawski E, Sergent G, Hebbar M, et al. Factors associated with fatal liver failure after extended hepatectomy. *HPB*. 2017 Apr 29;
60. Takeda K, Togo S, Kunihiro O, Fujii Y, Kurosawa H, Tanaka K, et al. Clinicohistological features of liver failure after excessive hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2002 Apr;49(44):354–8.
61. Dello SAWG, Lodewick TM, van Dam RM, Reisinger KW, van den Broek MAJ, von Meyenfeldt MF, et al. Sarcopenia negatively affects preoperative total functional liver volume in patients undergoing liver resection. *HPB*. 2013 Mar;15(3):165–9.
62. Truant S, Bouras AF, Petrovai G, Buob D, Ernst O, Boleslawski E, et al. Volumetric gain of the liver after major hepatectomy in obese patients: a case-matched study in 84 patients. *Ann Surg*. 2013 Nov;258(5):696-702-704.
63. Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2007 Oct;26(5):535–44.
64. Phillips SM, Tang JE, Moore DR. The role of milk- and soy-based protein in support of muscle protein synthesis and muscle protein accretion in young and elderly persons. *J Am Coll Nutr*. 2009 Aug;28(4):343–54.
65. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jan;14(1):10–7.
66. Pillard F, Laoudj-Chenivesse D, Carnac G, Mercier J, Rami J, Rivière D, et al. Physical activity and sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011 Aug;27(3):449–70.
67. Peterson MD, Gordon PM. Resistance exercise for the aging adult: clinical implications and prescription guidelines. *Am J Med*. 2011 Mar;124(3):194–8.
68. Cermak NM, Res PT, de Groot LCPGM, Saris WHM, van Loon LJC. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Dec;96(6):1454–64.
69. Strasser B, Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich CM. Impact of resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Nov;45(11):2080–90.
70. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol*. 2009 Jun;10(6):598–605.

71. Zdzieblik D, Oesser S, Baumstark MW, Gollhofer A, König D. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly sarcopenic men: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2015 Oct 28;114(8):1237–45.
72. Rumstadt B, Guenther N, Wendling P, Engemann R, Germer CT, Schmid M, et al. Multimodal perioperative rehabilitation for colonic surgery in the elderly. *World J Surg.* 2009 Aug;33(8):1757–63.
73. Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J, Missel M, Christensen M, Larsen KR, et al. Perioperative rehabilitation in operation for lung cancer (PROLUCA) - rationale and design. *BMC Cancer.* 2014 Jun 4;14:404.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Classification des complications postopératoires selon Dindo-Clavien(43)

<b>Grade I</b>	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs such as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
<b>Grade II</b>	Requiring pharmacological treatment with drugs other than allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
<b>Grade IIIa</b>	Surgical, endoscopic, or radiological intervention that is not under general anesthesia
<b>Grade IIIb</b>	Surgical, endoscopic, or radiological intervention that is under general anesthesia
<b>Grade IVa</b>	Life-threatening complication requiring intermediate care or intensive care unit management, single organ dysfunction (including dialysis, brain hemorrhage, ischemic stroke, and subarachnoidal bleeding)
<b>Grade IVb</b>	Life-threatening complication requiring intermediate care or intensive care unit management, multi-organ dysfunction (including dialysis)
<b>Grade V</b>	Death of a patient
<b>Suffix "d"</b>	If the patient suffers from a complication at the time of discharge, the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication

**AUTEUR : Nom : FULBERT**

**Prénom : Maxence**

**Date de Soutenance : 30 juin 2017**

**Titre de la Thèse : Impact de la sarcopénie sur la régénération hépatique après hépatectomie majeure. Etude prospective chez 125 patients avec analyse séquentielle par scanner et scintigraphie du (futur) foie restant**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : Chirurgie**

**DES de Chirurgie générale, DESC de Chirurgie Viscérale et digestive**

**Mots-clés : Régénération hépatique, sarcopénie, scintigraphie, hépatectomie**

**Résumé :**

**Contexte :** L'insuffisance hépatocellulaire (IHC) est la principale cause de décès postopératoire après hépatectomie. L'impact de la sarcopénie sur les capacités de régénération hépatique reste inconnu. L'objectif de ce travail était d'étudier si le volume et la fonction d'un foie en régénération après hépatectomie majeure (HM) sont influencés par la composition corporelle.

**Patients et méthodes :** Entre 2011 et 2015, 125 patients consécutifs opérés d'HM ( $\geq 3$  segments) avaient un scanner et une scintigraphie à l'HIDA en pré et postopératoire à J7 et un mois (M1) pour mesures de volume (V) et fonction du foie total (FT) et restant (FFR). La sarcopénie était recherchée par mesure de l'index de masse musculaire squelettique (IMS) au niveau de L3 (homme/femme: IMS  $< 52,5/38,5 \text{cm}^2/\text{m}^2$ ). Son impact était analysé en termes de gains de volume/fonction et de taux d'IHC (selon les définitions de l'ISGLS, du 50-50 et du pic de bilirubinémie  $> 70 \text{mg/L}$ ). Le critère de jugement secondaire était la morbi-mortalité (Classification de Dindo-Clavien) à 3 mois.

**Résultats :** Les patients sarcopéniques ( $n=69$ ) et non sarcopéniques ( $n=56$ ), étaient comparables en dehors d'un âge plus élevé, d'un IMC inférieur et de cancers plus fréquents chez les patients sarcopéniques. En postopératoire, les patients sarcopéniques avaient plus d'IHC ISGLS (24.6% contre 10.9% pour les patients non sarcopéniques;  $p=0.05$ ), d'IHC cliniquement significative selon le pic de bilirubinémie  $> 70 \text{mg/L}$  (14.5% contre 1.8%  $p=0.02$ ), et de décès par IHC (8.7% contre 1.8%;  $p=0.09$ ). Après appariement des patients sur l'étendue de la résection (ratio FFR/poids du corps  $\pm 0.03\%$ ; 40 patients chacun), les patients sarcopéniques avaient un gain volumétrique inférieur en valeur absolue à J7 (+287cc [0-783] contre +335cc [36-1046] pour les patients non sarcopéniques ;  $p=0.044$ ) mais un gain de fonction comparable. Par ailleurs, les patients sarcopéniques présentaient une morbidité sévère ( $> \text{IIIa}$ , 23.2% contre 16.4%;  $p=0.35$ ) et une mortalité globale (8.7% contre 3.6%;  $p=0.3$ ) supérieure sans atteindre le seuil de significativité.

**Conclusion :** Cette étude originale comportant une analyse séquentielle par scanner et scintigraphie du (futur) foie restant montre que la sarcopénie est un facteur prédictif de morbi-mortalité par IHC après hépatectomie majeure, indépendamment de la qualité de la régénération hépatique.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur FR. PRUVOT**

**Asseseurs : Professeur O.ERNST, Professeur D.HUGLO, Professeur A.LOUVET, Professeur S.TRUANT**