



**HAL**  
open science

# La sarcopénie est-elle un facteur de morbi-mortalité dans le traitement des tumeurs localisées de la vessie infiltrant le muscle ?

Guillaume Fraisse

## ► To cite this version:

Guillaume Fraisse. La sarcopénie est-elle un facteur de morbi-mortalité dans le traitement des tumeurs localisées de la vessie infiltrant le muscle ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02052122

**HAL Id: dumas-02052122**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02052122>**

Submitted on 28 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 163

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

La sarcopénie est-elle un facteur de morbi-mortalité  
dans le traitement des tumeurs localisées  
de la vessie infiltrant le muscle ?

Présentée et soutenue publiquement  
le 24 septembre 2018

Par

**Guillaume FRAISSE**  
Né le 28 août 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Thomas Bessedé, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jacques Irani, PU-PH..... Président

M. Le Professeur François Desgrandchamps, PU-PH

M. Le Professeur Christophe Hennequin, PU-PH

M. Le Docteur Alberto Bossi, PH

## **REMERCIEMENTS**

### **Monsieur le Professeur Jacques IRANI**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse.  
Merci pour votre aide et votre soutien dans l'écriture de ce manuscrit, ainsi que pour la confiance que vous me portez. J'ai hâte de travailler à vos côtés.

### **Monsieur le Docteur Thomas BESSEDE**

Cher Thomas, merci pour ton aide et ton temps accordés à la rédaction de cette thèse. Je compte également sur ton expérience clinique et chirurgicale pour les deux années à venir !

### **Monsieur le Professeur François DESGRANDCHAMPS**

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'accordez en ayant accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci également pour les six mois passés dans votre service et l'expérience que j'ai pu en tirer.

### **Messieurs le Professeur Christophe HENNEQUIN et le Docteur Alberto BOSSI**

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'accordez en ayant accepté de faire partie de mon jury de thèse.

### **Monsieur le Docteur Yohann RENARD**

Cher Yohann, merci pour ton aide apportée à ce travail et la rapidité avec laquelle tu as analysé tous ces scanners. Ce travail n'aurait pas été possible sans toi.

**Madame le Docteur Alexandra MASSON-LECOMTE**

Alexandra, un grand merci pour ta contribution à cette thèse. Je tiens également à te remercier pour toutes les choses que tu m'as apprises au bloc comme en salle. Egalement merci pour notre article !

Merci aux Docteurs **Hélène CORTE et Alexandre INGELS** pour leur relecture et leur apprentissage chirurgical.

**Je remercie mes plus fidèles amis**, Anthony, Simon, Antoine et Fabien. Vous m'avez toujours soutenu, j'ai de la chance de vous avoir.

**Je remercie également mes co-internes**, actuels et passés, pour m'avoir supporté dans mes bons mais aussi mes mauvais moments.

**Julie**, je suis très heureux de t'avoir rencontré, tu m'apportes du bonheur chaque jour et j'ai envie que cela continue.

Je tiens à terminer par les 2 personnes que j'aime le plus, **mes parents**. Vous m'avez toujours soutenu et écouté. J'ai énormément de chance d'être votre fils. Je vous aime !

## TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>MOTS CLES</b> .....	<b>5</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>9</b>
Population .....	9
Mesure de l'indice de masse musculaire striée .....	9
Définition de la sarcopénie.....	10
Traitement par cystectomie .....	11
Traitement par radio-chimiothérapie .....	11
Recueil des données.....	12
Critères de jugement.....	12
Analyses statistiques .....	13
<b>RESULTATS</b> .....	<b>14</b>
Caractéristiques des patients .....	14
Association entre SMI et survies : survie globale, survie sans progression et survie sans ré-hospitalisation .....	19
Association entre sarcopénie ajustée et survies : survie globale, survie sans progression et survie sans ré-hospitalisation.....	21
Complications.....	24
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>28</b>
Comparaison de nos résultats à la littérature :.....	28
Comment expliquer la différence de résultat entre le SMI et la sarcopénie ajustée ?.....	32
Points forts de notre étude .....	33
Limites de notre étude .....	34
La sarcopénie ne se résume pas à la simple mesure du SMI .....	34
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>36</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>37</b>

## ABREVIATIONS

**ASA** : score de la société américaine d'anesthésie

**BCG** : bacilles de Calmette et Guérin

**BIA** : impédance bioélectrique

**CIS** : carcinome *in situ*

**DXA** : absorptiométrie par photon X à deux longueurs d'onde

**EWGSOP** : groupe d'étude européen sur la sarcopénie

**IMC** : indice de masse corporelle

**OMS** : organisme mondial de la santé

**PMI** : indice de masse musculaire des muscles psoas

**RTUV** : résection trans-urétrale de la vessie

**SMI** : indice de masse musculaire striée totale

**TDM** : tomodensitométrie

**TPA** : aire musculaire totale des psoas

**TTM** : traitement tri-modal

**TVIM** : tumeurs de la vessie infiltrant le muscle

## MOTS CLES

Cystectomie

Radio-chimiothérapie

Sarcopénie

Traitement tri-modal

Tumeur de la vessie infiltrant le muscle

## RESUME

**Introduction :** La sarcopénie évaluée à partir de la mesure de l'indice de masse musculaire striée (SMI) a été étudiée comme facteur prédictif de morbi-mortalité en chirurgie. L'objectif de cette étude était d'évaluer si elle était prédictive de la morbi-mortalité chez les patients pris en charge par cystectomie ou par traitement tri-modal (TTM), associant radiothérapie et chimiothérapie après résection endoscopique de la tumeur, pour une TVIM localisée.

**Matériels et méthodes :** Les patients consécutifs de 2 centres hospitalo-universitaires traités par cystectomie ou par TTM ont été inclus. Le SMI était calculé à partir de coupes axiales en L3 sur les scanners pré-thérapeutiques. La sarcopénie a été évaluée de deux façons : soit par le SMI sans ajustement de la masse musculaire, soit en utilisant la définition de Martin prenant en compte le sexe et l'IMC des patients, alors appelée « sarcopénie ajustée ». Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) en fonction de la sarcopénie. Les critères secondaires étaient la SG, la survie sans progression (SSP) et la survie sans ré-hospitalisation (SSR) pour la population totale et pour chaque groupe de traitement. Les analyses de survie ont été réalisées selon le modèle de Cox. L'association entre sarcopénie et complications a été recherchée par le test du Chi-2.

**Résultats :** Les caractéristiques des patients sarcopéniques et non sarcopéniques étaient comparables excepté pour 2 critères : patients plus âgés dans le groupe sarcopénique et proportion plus importante de chimiothérapie néo-adjuvante chez les patients non sarcopéniques. La sarcopénie ajustée n'était significativement associée à aucun type de survie contrairement au SMI qui était associé à la SG et à la SSR dans la population totale ( $p = 0.01$  et  $p = 0.02$ ) et à la SG dans le groupe de patients traités par cystectomie ( $p = 0.02$ ). La sarcopénie n'était associée ni à la proportion ni à la sévérité des complications.

**Conclusion :** Le SMI calculé avant la prise en charge des TVIM était associé à la survie dans notre étude contrairement à la sarcopénie ajustée. Le choix d'un seuil de SMI faciliterait son utilisation par le praticien mais se heurte à la définition d'un seuil applicable à toutes les populations.

## INTRODUCTION

Les carcinomes urothéliaux se situent au 4<sup>e</sup> rang des cancers les plus fréquents. Les cancers de la vessie représentent 90% à 95% de l'ensemble de ces tumeurs<sup>1</sup>. Le traitement de référence des tumeurs localisées de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) ou des tumeurs de la vessie de haut risque non infiltrant le muscle mais réfractaires aux instillations est la cystectomie associée à un curage pelvien après chimiothérapie néo-adjuvante<sup>2,3</sup>. Cependant, la morbi-mortalité liée à cette intervention reste élevée, avec un taux de complication entre 40% et 60% et un taux de mortalité de 9% dans les trois premiers mois postopératoires<sup>4,5</sup>. De plus, les patients ayant eu une cystectomie souffrent d'une altération de la qualité de vie quel que soit le mode de dérivation urinaire, tant sur le plan urinaire que sur les plans digestif ou sexuel<sup>6</sup>. Lorsque les patients ne sont pas opérables en raison de leur comorbidités associées ou parce qu'ils refusent l'intervention, un traitement tri-modal (TTM), incluant une chimiothérapie radio-sensibilisante concomitante à une radiothérapie après une résection complète par voie trans-urétrale de vessie (RTUV), peut être discuté comme alternative thérapeutique, bien qu'aucune étude randomisée ne compare le TTM et la chirurgie radicale.<sup>2</sup>

La sarcopénie est un excellent marqueur de la fragilité des patients<sup>7,8</sup>. C'est un syndrome gériatrique défini par une diminution de la masse musculaire striée associée à une diminution de la force musculaire et de la performance physique, en rapport avec l'avancée en âge<sup>9</sup>. Dans les études, la mesure tomodensitométrique de l'aire musculaire striée est souvent utilisée pour déterminer la sarcopénie. L'indice de masse musculaire striée (SMI) est calculé à partir de l'aire musculaire striée rapportée à la taille élevée au carré. Afin de simplifier son utilisation, un seuil de SMI peut être choisi pour définir une variable binaire souvent appelée « sarcopénie » dans la littérature. La prévalence de la sarcopénie chez les sujets âgés de 60 à 70 ans est déclarée comme étant de 5% à 13% alors qu'elle varie de 11% à 50% chez les personnes de plus de 80 ans<sup>10</sup>.

Plusieurs auteurs ont montré que la perte de masse musculaire était associée à une augmentation de la morbi-mortalité postopératoire après chirurgie, comme la transplantation hépatique<sup>11,12</sup> ou la chirurgie oncologique : cancers de l'appareil respiratoire,

du tube digestif ou mélanome<sup>13-15</sup>. Le rôle de la sarcopénie comme facteur prédictif indépendant de mortalité ainsi que son association à un taux de complication plus élevé après cystectomie radicale a aussi été observé<sup>16-21</sup>.

Il n'existe à notre connaissance aucune étude évaluant l'impact de la sarcopénie sur la morbi-mortalité après traitement par radio-chimiothérapie pour une TVIM non métastatique. Cependant, il a été montré que la sarcopénie était associée à une moins bonne survie globale chez les patients traités par chimiothérapie pour un carcinome urothélial métastatique<sup>22</sup>.

Les études analysant la sarcopénie comme facteur de mauvais pronostic après cystectomie ont toutes été menées rétrospectivement et sur de petits effectifs. De plus, le rôle de la sarcopénie après TTM n'a à notre connaissance jamais été étudié. L'objectif de ce travail était d'évaluer si la sarcopénie était prédictive de la morbi-mortalité au cours de la prise en charge des patients ayant une TVIM localisée.

## MATERIELS ET METHODES

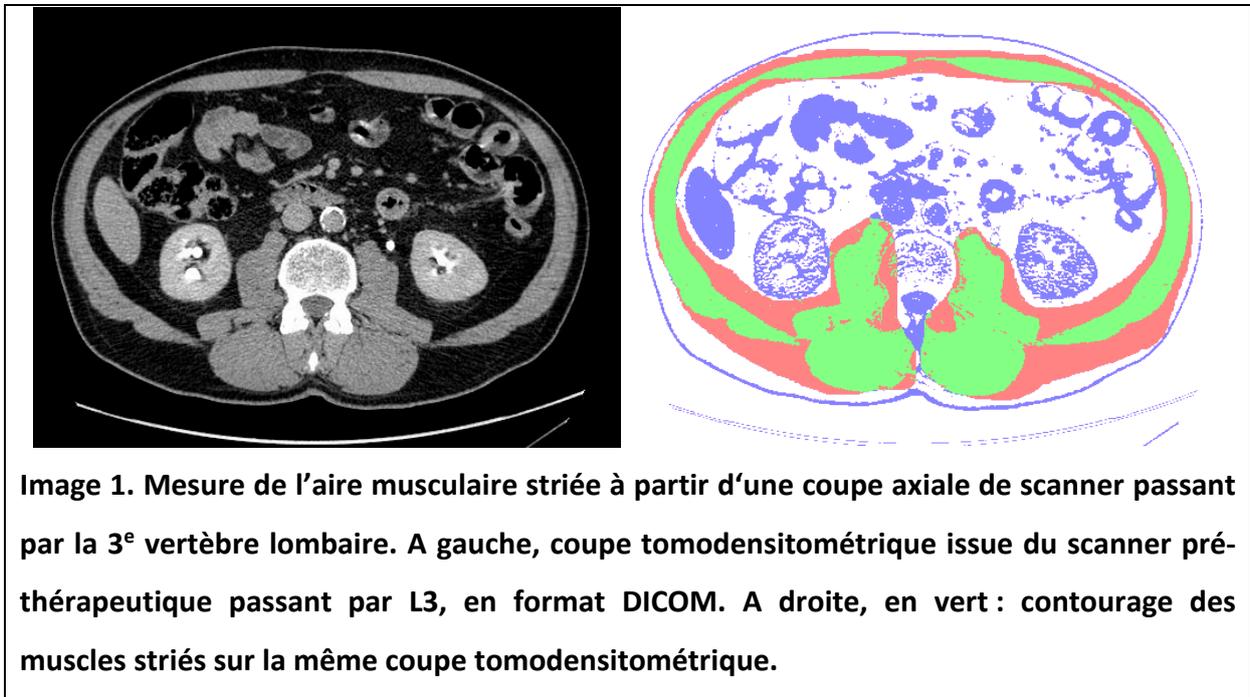
### Population

Nous avons inclus rétrospectivement tous les patients traités par cystectomie radicale entre janvier 2012 et avril 2017 à l'hôpital de Bicêtre ou par radio-chimiothérapie après RTUV macroscopiquement complète entre octobre 2008 et octobre 2014 à l'hôpital Saint-Louis, pour une tumeur urothéliale de la vessie infiltrant le muscle ou de haut grade réfractaire aux instillations par BCG, non métastatique, et dont le diagnostic était confirmé par examen anatomopathologique après RTUV. L'absence de scanner avant traitement était un critère d'exclusion car la mesure du SMI était faite sur cet examen.

### Mesure de l'indice de masse musculaire striée

L'indice de masse musculaire striée a été évalué par des mesures morphométriques à partir de coupes axiales issues de scanners pré-thérapeutiques, réalisés dans les 90 jours précédant la cystectomie ou à partir du scanner de repérage réalisé la veille ou le jour même de la radio-chimiothérapie. Une coupe tomодensitométrique passant par le bord supérieur de la 3<sup>e</sup> vertèbre lombaire a été sélectionnée pour chaque patient, en format natif : DICOM. Le scanner était injecté ou non, le format DICOM tenant compte de l'injection pour les mesures de densité tissulaire et le calcul des surfaces. L'ensemble des muscles striés (incluant les muscles psoas, les muscles grands droits, les muscles abdominaux transverses, obliques internes et obliques externes, les muscles carrés des lombes et les muscles érecteurs de la colonne vertébrale) a été délimité par un radiologue qui ne connaissait pas le traitement réalisé. L'aire musculaire striée totale a ensuite été calculée informatiquement par le logiciel Dicom Area-calculator (DicomAC®). Le brevet de ce logiciel a été déposé et est en cours de validation à l'aide d'une étude bicentrique. La méthode est semi-manuelle : un contourage grossier des muscles est réalisé et les pixels retenus sont ceux qui sont inclus à l'intérieur de l'intervalle de densité du tissu musculaire (entre -30 et 110 UH), afin d'exclure des mesures les éléments vasculaires, osseux et graisseux. L'indice de masse musculaire striée a été obtenu en normalisant l'aire musculaire striée totale (cm<sup>2</sup>) à la taille (m) élevée

au carré, et s'exprime en  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ . Un exemple de mesure de l'aire musculaire striée totale est présenté Image 1.



### Définition de la sarcopénie

Nous avons utilisé 2 méthodes d'évaluation de la sarcopénie :

- 1- L'évaluation sans ajustement de la masse musculaire, soit l'indice de masse musculaire striée (SMI) tel que décrit ci-dessus.
- 2- La définition de Martin<sup>23</sup> prenant en compte le SMI mais également le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC). Les seuils définissant la sarcopénie étaient les suivants :
  - un SMI  $< 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  chez les hommes dont l'IMC était strictement inférieur à  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ,
  - un SMI  $< 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  chez les hommes dont l'IMC était supérieur ou égal à  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ,
  - un SMI  $< 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  chez les femmes.

Nous avons utilisé les termes « SMI » pour désigner la première définition et « sarcopénie ajustée » pour désigner la deuxième. Les patients ont été divisés entre « sarcopéniques » et « non sarcopéniques » selon la définition de Martin<sup>23</sup>.

## **Traitement par cystectomie**

Toutes les cystectomies ont été réalisées dans le service d'Urologie de l'Hôpital de Bicêtre. Les décisions de chimiothérapie néo-adjuvante étaient prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients étaient installés en décubitus dorsal, jambes légèrement écartées. Une laparotomie médiane allant de l'ombilic au bord supérieur de la symphyse pubienne était réalisée, permettant un abord extra et trans-péritonéal. Une exploration première des cavités abdominale et pelvienne était réalisée pour éliminer des localisations secondaires non détectées lors du bilan pré-thérapeutique. La face antérieure de la vessie était ensuite disséquée jusqu'à ouvrir l'espace de Retzius puis la dissection était poursuivie jusqu'aux faces latérales de la vessie en identifiant les deux uretères. Un examen extemporané était réalisé de façon systématique pour chaque recoupe urétérale. La face postérieure de la vessie était disséquée jusqu'aux conduits déférents chez l'homme ou une colpectomie antérieure était réalisée chez la femme, puis le cul de sac de Douglas était incisé. L'urètre était sectionné et la pièce de cystoprostatectomie chez l'homme ou de pelvectomie antérieure chez la femme était envoyée en monobloc pour examen anatomopathologique.

Le curage pelvien bilatéral comprenait un curage iliaque externe, un curage ilio-obturateur, un curage iliaque interne et inconstamment un curage pré-sacré.

Une dérivation urétéro-transiléale non continente de type Bricker ou une dérivation continente par entérocytoplastie étaient ensuite réalisées selon le souhait du patient et les possibilités chirurgicales et oncologiques. Pour chaque type de dérivation, des sondes urétérales étaient mises en place. Elles étaient retirées entre J11 et J13 en postopératoire. En cas d'entérocytoplastie, la sonde vésicale était retirée à J14. Les redons étaient retirés au 3<sup>e</sup> jour si leur débit était inférieur à 50 mL/24 heures.

## **Traitement par radio-chimiothérapie**

L'ensemble des patients traités par radio-chimiothérapie a été suivi à l'hôpital Saint-Louis. Le protocole de radiothérapie comprenait 2 séquences d'irradiations quotidiennes en hypofractionné. La dose par fraction allait de 2 Gy à 20 Gy. Un boost tumoral de 12 Gy à 70

Gy a été réalisé chez 4 patients. Un boost ganglionnaire de 44 Gy a été réalisé chez 2 patients. La dose totale d'irradiation vésicale était comprise entre 20 Gy et 85 Gy. La chimiothérapie était réalisée en hôpital de jour. 14 patients ont reçu un protocole à base de 5-FU et cisplatine, 4 patients ont reçu un protocole à base de 5-FU et carboplatine, 5 patients ont reçu un protocole à base de xeloda, 2 patients ont reçu un protocole à base de 5-FU et mito-mycine C, 1 patient a reçu un protocole à base de 5-FU, taxol et paclitaxel, 1 patient a reçu un protocole à base de cisplatine et gemzar, 1 patient a reçu un protocole à base de carboplatine et gemzar. Une biologie était réalisée avant la chimiothérapie et une autre après la chimiothérapie pour évaluer la tolérance du traitement. La réponse au traitement était évaluée à 45Gy par un scanner avec injection de produit de contraste.

### **Recueil des données**

Les caractéristiques clinico-pathologiques des patients (âge, sexe, comorbidités évaluées sur l'index de comorbidités de Charlson<sup>24</sup>, le score ASA<sup>25</sup>, l'indice de masse corporelle (IMC), l'hémoglobiniémie, la créatininémie et la présence d'une dilatation des cavités pyélocalicielles préopératoire), les caractéristiques de la tumeur (stade TNM, caractère uni ou multifocal, taille de la plus grosse tumeur, histologie de la dernière RTUV, le caractère complet ou non de la dernière RTUV, la présence de carcinome *in situ*, la réalisation d'instillations endovésicales par améticine ou BCG) ainsi que les données thérapeutiques (date du traitement, voie d'abord, type de dérivation et histologie de la pièce opératoire pour la cystectomie, type de chimiothérapie, nombre de séances et dose de rayonnement en Gy pour la radio-chimiothérapie) et les éléments du suivi (les complications évaluées en fonction du score de Clavien-Dindo<sup>26</sup>, rémission ou date de décès) ont été recueillis rétrospectivement.

### **Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la survie globale en fonction de la sarcopénie pour l'ensemble de la population.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- les survies :
  - sans progression
  - sans ré-hospitalisation

en fonction de la sarcopénie, pour l'ensemble de la population.

- les survies :
  - globale
  - sans progression
  - sans ré-hospitalisation

en fonction de la sarcopénie, pour chaque groupe de traitement.

- L'évaluation de l'association entre sarcopénie et la proportion et la sévérité des complications.

### **Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel StatView 5.0®. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne (DS) ou médiane (IQ) en fonction des distributions. Un test du Chi-2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Les différentes survies (survie globale, survie sans progression et survie sans ré-hospitalisation) ont été évaluées et comparées à l'aide des courbes de Kaplan-Meier et du modèle de Cox.

## RESULTATS

### Caractéristiques des patients

Cent soixante-huit patients ont été traités pour une tumeur urothéliale de la vessie localisée infiltrant le muscle ou de haut grade résistante aux installations par BCG, soit par cystectomie (n = 137), soit par TTM comprenant une radio-chimiothérapie après RTUV macroscopiquement complète (n = 31). Après exclusion de 22 patients (20 dans le groupe cystectomie et 2 dans le groupe radio-chimiothérapie) pour lesquels le scanner préopératoire n'était pas disponible, nous avons analysé les données recueillies pour 146 patients dont 117 (80%) dans le groupe cystectomie et 29 (20%) dans le groupe radio-chimiothérapie.

Les caractéristiques clinico-pathologiques de la population de l'étude sont présentées dans le Tableau 1. La prévalence de la sarcopénie était de 45.9% dans la population totale de l'étude, 46.2% dans le groupe cystectomie et 44.8% dans le groupe radio-chimiothérapie sans différence significative dans les proportions ( $p > 0.9$ ). Les patients sarcopéniques étaient comparables aux patients non sarcopéniques pour les critères suivants :

- Sexe
- Ethnie
- Score OMS
- Score de Charlson
- Score ASA
- Présence d'une dilatation des cavités pyélocalicielles avant traitement
- Stade T
- Stade ganglionnaire
- Présence de carcinome in situ (CIS) associé
- Réalisation d'instillations endovésicales
- Marges chirurgicales
- Boost tumoral et boost ganglionnaire

Ceci était vrai dans la population totale et dans les sous-groupes en fonction de la prise en charge thérapeutique (groupe cystectomie ou groupe radio-chimiothérapie). La seule différence retrouvée concernait l'âge. Les patients traités par radio-chimiothérapie étaient significativement plus âgés dans la population totale et dans le sous-groupe de patients traités chirurgicalement. Dans le groupe traité par radio-chimiothérapie, les patients sarcopéniques étaient également plus âgés mais la différence n'atteignait pas la significativité statistique ( $p = 0,06$ ). La question de la puissance ou d'une véritable absence de différence significative reste posée.

La durée moyenne de suivi était de 20,4 mois pour le groupe cystectomie et de 39,2 mois pour le groupe radio-chimiothérapie, la différence étant significative ( $p < 0,001$ ).

Le SMI médian était de  $46.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  dans la population totale de l'étude. Il était de  $46.3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  et de  $48.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  dans le groupe cystectomie et dans le groupe radio-chimiothérapie respectivement. La différence n'était pas significative ( $p = 0,4$ ).

**Tableau 1. Caractéristiques des patients en fonction du seuil de sarcopénie ajustée selon Martin, pour la population totale, le groupe cystectomie et le groupe radio-chimiothérapie**

<b>Population totale n = 146</b>	<b>Patients non sarcopéniques n = 79 (54%)</b>	<b>Patients sarcopéniques n = 67 (46%)</b>	<b>Total n = 146</b>	<b>p</b>
<b>Age</b> (moyenne en années)	66.3	73.3	-	<b>0,0003</b>
<b>Sexe</b>	n = 79	n = 67	n = 146	0,63
Masculin	67 (85%)	59 (88%)	126 (86%)	
Féminin	12 (15%)	8 (12%)	20 (14%)	
<b>Ethnie</b>	n = 78	n = 67	n = 145	0,32
Caucasienne	60 (77%)	57 (85%)	117 (81%)	
Africaine	1 (1%)	1 (1,5%)	2 (1%)	
Maghrébine	17 (22%)	8 (12%)	25 (17%)	
Asiatique	0 (0%)	1 (1,5%)	1 (1%)	
<b>OMS</b>	n = 74	n = 65	n = 139	0.30
0 - 1	63 (85%)	50 (77%)	113 (81%)	
2 - 3	11 (15%)	15 (23%)	26 (19%)	
<b>Score de Charlson</b>	n = 78	n = 67	n = 145	0.70
< 3	25 (32%)	18 (27%)	43 (30%)	
3-6	50 (64%)	45 (67%)	95 (65%)	
>6	3 (4%)	4 (6%)	7 (5%)	
<b>Score ASA</b>	n = 64	n = 57	n = 121	0.56
1 - 2	50 (78%)	41 (72%)	91 (75%)	
3 - 4	14 (22%)	16 (28%)	30 (25%)	
<b>Dilatation des cavités pyélocalicielles</b>	n = 77	n = 65	n = 142	0.32
Oui	18 (23%)	21 (32%)	39 (27%)	
Non	59 (77%)	44 (68%)	103 (73%)	
<b>Groupe cystectomie n = 117</b>	<b>Patients non sarcopéniques n = 63 (54%)</b>	<b>Patients sarcopéniques n = 54 (46%)</b>	<b>Total n = 117</b>	<b>p</b>
<b>Age</b> (moyenne en années)	64.7	71.7	-	<b>0.0009</b>
<b>Sexe</b>	n = 63	n = 54	n = 117	0.43
Masculin	53 (84%)	49 (91%)	102 (87%)	
Féminin	10 (16%)	5 (9%)	15 (13%)	
<b>OMS</b>	n = 62	n = 54	n = 116	0.08
0 - 1	54 (87%)	39 (72%)	93 (80%)	
2 - 3	8 (13%)	15 (28%)	23 (20%)	
<b>Score de Charlson</b>	n = 62	n = 54	n = 116	0.48
< 3	20 (32%)	12 (22%)	32(28%)	
3-6	39 (63%)	39 (72%)	78 (67%)	
>6	3 (5%)	3 (6%)	6 (5%)	

<b>Score ASA</b>	n = 62	n = 53	n = 115	
1 - 2	49 (79%)	39 (74%)	88 (77%)	0.64
3 - 4	13 (21%)	14 (26%)	27 (23%)	
<b>Dilatation des cavités pyélocalicielles</b>	n = 61	n = 52	n = 113	
Oui	15 (25%)	19 (37%)	34 (30%)	0.24
Non	46 (75%)	33 (63%)	79 (70%)	
<b>RTUV complète avant cystectomie</b>	n = 55	n = 44	n = 99	
Oui	42 (76%)	26 (59%)	68 (69%)	0.10
Non	13 (24%)	18 (41%)	31 (31%)	
<b>Instillation endovésicale</b>	n = 61	n = 51	n = 112	
Oui	19 (31%)	15 (29%)	34 (30%)	0.99
Non	42 (69%)	36 (71%)	78 (70%)	
<b>Chimiothérapie néo-adjuvante</b>	n = 61	n = 53	n = 114	
Oui	14 (23%)	4 (8%)	18 (16%)	<b>0.04</b>
Non	47 (77%)	49 (92%)	96 (84%)	
<b>pT total</b>	n = 61	n = 53	n = 114	
T0	9 (15%)	3 (6%)	12 (11%)	0.20
Ta – T4	52 (85%)	50 (94%)	102 (89%)	
<b>pT Total</b>	n = 61	n = 53	n = 114	
T0 – T1	23 (38%)	16 (30%)	39 (34%)	0.52
T2 – T4	38 (62%)	37 (70%)	75 (66%)	
<b>Stade ganglionnaire</b>	n = 62	n = 54	n = 116	
N0	50 (81%)	46 (85%)	96 (83%)	0.69
N+	12 (19%)	8 (15%)	20 (17%)	
<b>CIS associé sur la RTUV</b>	n = 56	n = 51	n = 107	
Oui	18 (32%)	15 (29%)	33 (31%)	0.92
Non	38 (68%)	36 (71%)	74 (69%)	
<b>Type de dérivation</b>	n = 61	n = 53	n = 114	
Bricker	42 (69%)	35 (66%)	77 (68%)	0.85
Entérocystoplastie	17 (28%)	13 (25%)	30 (26%)	
Urétérostomie bilatérale	2 (3%)	5 (9%)	7 (6%)	
<b>Marges chirurgicales</b>	n = 61	n = 53	n = 114	
R0	52 (85%)	41 (77%)	93 (82%)	0.40
R1	9 (15%)	12 (23%)	21 (18%)	
<b>Groupe radio-chimiothérapie</b>	<b>Patients non sarcopéniques</b>	<b>Patients sarcopéniques</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
<b>n = 29</b>	<b>n = 16 (55%)</b>	<b>n = 13 (45%)</b>	<b>n = 29</b>	
<b>Age (moyenne en années)</b>	72.7	79.9	-	0.06

<b>Sexe</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
Masculin	14 (88%)	10 (77%)	24 (83%)	NS
Féminin	2 (12%)	3 (23%)	5 (17%)	
<b>OMS</b>	n = 12	n = 11	n = 23	
0 - 1	9 (75%)	11 (100%)	20 (87%)	NS
2 - 3	3 (25%)	0 (0%)	3 (13%)	
<b>Score de Charlson</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
< 3	5 (31%)	6 (46%)	11 (38%)	NS
3-6	11 (69%)	6 (46%)	17 (59%)	
>6	0 (0%)	1 (8%)	1 (3%)	
<b>Dilatation des cavités pyélocalicelles</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
Oui	3 (19%)	2 (15%)	5 (17%)	NS
Non	13 (81%)	11 (85%)	24 (83%)	
<b>Instillation endovésicale</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
Oui	5 (31%)	2 (15%)	7 (24%)	NS
Non	11 (69%)	11 (85%)	22 (76%)	
<b>Stade tumoral</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
T1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
T2	16 (100%)	13 (100%)	29 (100%)	
<b>Stade ganglionnaire</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
N0	15 (94%)	12 (92%)	27 (94%)	NS
N+	1 (6%)	1 (8%)	2 (6%)	
<b>CIS associé sur la RTUV</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
Oui	2 (13%)	2 (15%)	4 (14%)	NS
Non	14 (87%)	11 (85%)	25 (86%)	
<b>Boost tumoral</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
Oui	2 (12%)	2 (5%)	4 (14%)	NS
Non	14 (88%)	11 (85%)	25 (86%)	
<b>Boost ganglionnaire</b>	n = 16	n = 13	n = 29	
Oui	1 (6%)	1 (8%)	2 (7%)	NS
Non	15 (94%)	12 (92%)	27 (93%)	

NS = non significatif

## **Association entre SMI et survies : survie globale, survie sans progression et survie sans ré-hospitalisation**

Les résultats sont présentés dans le Tableau 2 et la Figure 1.A.

Dans la population totale de l'étude le SMI était significativement associé :

- à la survie globale (HR = 0.94 ; IC95% = 0.89-0.99 ; p = 0.01)
- à la survie sans ré-hospitalisation (HR = 0.96 ; IC95% = 0.92-0.99 ; p = 0,02)

Dans le sous-groupe des patients traités par cystectomie, le SMI était significativement associé :

- à la survie globale (HR = 0.94 ; IC95% = 0.89-0.99 ; p = 0.02).

Aucune autre association n'a été retrouvée entre le SMI et la survie globale, la survie sans progression ou la survie sans ré-hospitalisation.

Dans l'ensemble de la population, en analyse multivariée, le SMI n'était plus significatif après ajustement sur l'âge pour la survie globale (HR = 0.95 ; IC95% = 0.90-1.00 ; p = 0.07). L'explication la plus probable est l'existence d'une corrélation entre âge et SMI.

**Tableau 2. Analyse de l'association entre SMI et survie globale, survie sans progression et survie sans ré-hospitalisation dans la population globale et par sous-groupe selon la prise en charge thérapeutique**

<b>Population totale</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Survie globale	0.94	0.89-0.99	<b>0.01</b>
Survie sans progression	0.96	0.92-1.01	0.11
Survie sans ré-hospitalisation	0.96	0.92-0.99	<b>0.02</b>
<b>Groupe cystectomie</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Survie globale	0.94	0.89-0.99	<b>0.02</b>
Survie sans progression	0.96	0.91-1.01	0.11
Survie sans ré-hospitalisation	0.96	0.93-1.00	0.06
<b>Groupe radio-chimiothérapie</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Survie globale	0.95	0.84-1.07	0.38
Survie sans progression	0.98	0.90-1.07	0.72
Survie sans ré-hospitalisation	0.94	0.85-1.04	0.24

## **Association entre sarcopénie ajustée et survies : survie globale, survie sans progression et survie sans ré-hospitalisation**

Les résultats sont présentés dans le Tableau 3 et la Figure 1.B.

### *Population totale*

La sarcopénie n'était associée à aucun type de survie :

- Survie globale (HR = 0.80 ; IC95% = 0.38-1.67 ; p = 0.55)
- Survie sans progression (HR = 0.92 ; IC95% = 0.47-1.78 ; p = 0.80)
- Survie sans ré-hospitalisation (HR = 0.92 ; IC95% = 0.52-1.60 ; p = 0.76).

### *Patients traités par cystectomie*

La sarcopénie n'était associée à aucun type de survie :

- Survie globale (HR = 0.78 ; IC95% = 0.34-1.82 ; p = 0.57)
- Survie sans progression (HR = 0.76 ; IC95% = 0.34-1.74 ; p = 0.52)
- Survie sans ré-hospitalisation (HR = 0.98 ; IC95% = 0.53-1.83 ; p = 0.95)

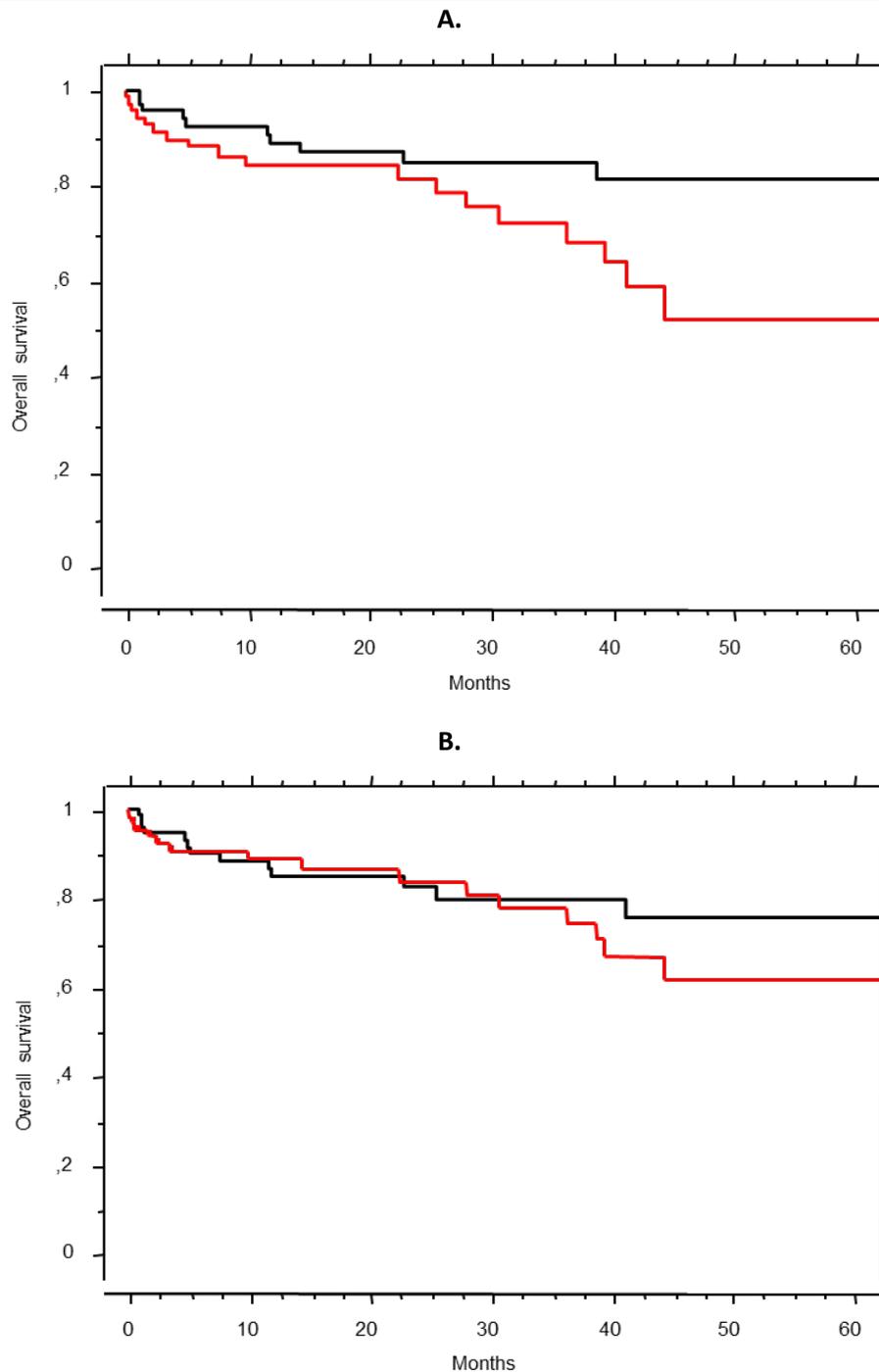
### *Patients traités par radio-chimiothérapie*

La sarcopénie n'était associée à aucun type de survie :

- Survie globale (HR = 0.89 ; IC95% = 0.18-4.45 ; p = 0.89)
- Survie sans progression (HR = 1.22 ; IC95% = 0.38-3.88 ; p = 0.74)
- Survie sans ré-hospitalisation (HR = 0.67 ; IC95% = 0.18-2.50 ; p = 0.55)

**Tableau 3. Analyse de l'association entre sarcopénie ajustée et survie globale, survie sans progression et survie sans ré-hospitalisation dans la population globale et par sous-groupe selon la prise en charge thérapeutique**

<b>Population totale</b>	<b>Patients non sarcopéniques n = 79</b>	<b>Patients sarcopéniques n = 67</b>	<b>Total n = 146</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Survie globale</b>	n = 77	n = 67	n = 144			
- Patients décédés	13 (17%)	15 (22%)	28 (19%)	0.80	0.38-1.67	0.55
- Patients vivants	64 (83%)	52 (78%)	116 (81%)			
<b>Survie sans progression</b>	n = 64	n = 61	n = 125			
- Patients en progression	17 (27%)	18 (30%)	35 (28%)	0.92	0.47-1.78	0.80
- Patients en rémission	47 (73%)	43 (70%)	90 (72%)			
<b>Survie sans ré-hospitalisation</b>	n = 72	n = 63	n = 135			
- Patients ré-hospitalisés	24 (33%)	26 (41%)	50 (37%)	0.92	0.52-1.60	0.76
- Patients non ré-hospitalisés	48 (67%)	37 (59%)	85 (63%)			
<b>Groupe cystectomie</b>	<b>Patients non sarcopéniques n = 63</b>	<b>Patients sarcopéniques n = 54</b>	<b>Total n = 117</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Survie globale</b>	n = 62	n = 54	n = 116			
- Patients décédés	10 (16%)	12 (22%)	22 (19%)	0.78	0.34-1.82	0.57
- Patients vivants	52 (84%)	42 (78%)	94 (81%)			
<b>Survie sans progression</b>	n = 49	n = 48	n = 97			
- Patients en progression	10 (20%)	13 (27%)	23 (24%)	0.76	0.34-1.74	0.52
- Patients en rémission	39 (80%)	35 (73%)	74 (76%)			
<b>Survie sans ré-hospitalisation</b>	n = 56	n = 50	n = 106			
- Patients ré-hospitalisés	20 (36%)	20 (40%)	40 (38%)	0.98	0.53-1.83	0.95
- Patients non ré-hospitalisés	36 (64%)	30 (60%)	66 (62%)			
<b>Groupe radio-chimiothérapie</b>	<b>Patients non sarcopéniques n = 16</b>	<b>Patients sarcopéniques n = 13</b>	<b>Total n = 29</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Survie globale</b>	n = 15	n = 13	n = 28			
- Patients décédés	3 (20%)	3 (23%)	6 (21%)	0.89	0.18-4.45	0.89
- Patients vivants	12 (80%)	10 (77%)	22 (79%)			
<b>Survie sans progression</b>	n = 12	n = 13	n = 25			
- Patients en progression	7 (58%)	5 (38%)	12 (48%)	1.22	0.38-3.88	0.74
- Patients en rémission	5 (42%)	8 (62%)	13 (52%)			
<b>Survie sans ré-hospitalisation</b>	n = 16	n = 13	n = 29			
- Patients ré-hospitalisés	4 (25%)	6 (46%)	10 (34%)	0.67	0.18-2.50	0.55
- Patients non ré-hospitalisés	12 (75%)	7 (54%)	19 (66%)			



**Figure 1. Courbes de survie selon Kaplan-Meier dans la population totale.**

**A : Survie globale en fonction du SMI (en noir : patients dont SMI > SMI médian ; en rouge : patients dont SMI < SMI médian ;  $p = 0.01$ ).**

**B : Survie globale en fonction de la sarcopénie ajustée (en noir : patients non sarcopéniques ; en rouge : patients sarcopéniques ;  $p = 0.55$ ).**

## Complications

L'ensemble des résultats est présenté dans les Tableaux 4 et 5.

Quatre-vingt-cinq sur 146 patients (58%) ont présenté une complication. Dans le groupe des patients traités par cystectomie, la morbidité était de 57% (66/146). Quarante-quatre patients (67%) ont eu une complication sévère (score de Clavien-Dindo > 3). Dans le groupe des patients traités par TTM, la morbidité était de 70% (19/27). Six patients (32%) ont eu une complication sévère.

Après cystectomie :

- Les proportions de complications chez les patients sarcopéniques (34/54 soit 63%) et non sarcopéniques (32/61 soit 52%) étaient similaires ( $p = 0.27$ ).
- La sarcopénie n'était pas associée à une augmentation du nombre de complications globales, chirurgicales ou médicales ( $p = 0.27$ ,  $p = 0.36$  et  $p = 0.60$  respectivement). L'incidence des complications sévères et des transfusions n'était pas significativement différente chez les patients sarcopéniques et chez les patients non sarcopéniques ( $p = 0.28$  et  $p = 0.89$  respectivement).
- La liste des différentes complications observées après cystectomie est présentée Tableau 4. En cas de survenue de plusieurs complications après une même chirurgie, seule la plus sévère a été conservée.

Après radio-chimiothérapie :

- Neuf patients non sarcopéniques sur 16 (56%) vs 10 patients sarcopéniques sur 11 (91%) ont eu une complication.
- Parmi les patients ayant présentés une complication, 11% ont eu une complication sévère chez les patients non sarcopéniques vs 50% chez les patients sarcopéniques.
- La sarcopénie semble associée à une augmentation de la proportion de complications ainsi qu'à leur sévérité après TTM mais notre effectif de

patients ayant reçu un TTM étant très faible, nous ne pouvons pas conclure à une différence significative.

- La liste des différentes complications observées après TTM est présentée Tableau 5. Un patient a eu une pancytopenie sévère. Deux patients ont eu une neutropénie de grade 3 et un patient une thrombopénie de grade 3. Un patient a présenté une cystite radiculaire sévère.

**Tableau 4. Principales complications après cystectomie**

	<b>Patients non sarcopéniques</b> n = 63	<b>Patients sarcopéniques</b> n = 54	<b>Total</b> n = 117	<b>p</b>
<b>Complications (nombre)</b>	n = 61	n = 54	n = 115	
Oui	32 (52%)	34 (63%)	66 (57%)	0.27
Non	29 (48%)	20 (37%)	49 (43%)	
<b>Complications chirurgicales</b>	n = 62	n = 53	n = 115	
Oui	29 (47%)	29 (55%)	58 (50%)	0.36
Non	33 (53%)	24 (45%)	57 (50%)	
<b>Complications médicales</b>	n = 62	n = 50	n = 112	
Oui	3 (5%)	5 (10%)	8 (7%)	0.60
Non	59 (95%)	45 (90%)	104 (93%)	
<b>Complications sévères</b>	n = 32	n = 34	n = 66	
Clavien-Dindo ≤ 2	9 (28%)	13 (38%)	22 (33%)	0.28
Clavien-Dindo ≥ 3	23 (72%)	21 (62%)	44 (67%)	
<b>Transfusion</b>	n = 58	n = 52	n = 110	
Oui	43 (74%)	37 (71%)	80 (73%)	0.89
Non	15 (26%)	15 (29%)	30 (27%)	
<b>Type de complications</b>				
Iléus réflexe	3	2		0.49
Abcès de paroi	2	3		
Eviscération	4	3		
Eventration	1	7		
Sténose du Bricker	5	2		
Nécrose du Bricker	2	1		
Fistule urinaire	4	2		
Plaie digestive	2	2		
Colite ischémique	1	1		
Lâchage d'anastomose	2	4		
Pneumopathie d'inhalation	0	1		
Infection urinaire	2	2		
Hémorragie	2	0		
Embolie pulmonaire	0	1		
Arrêt cardiorespiratoire	1	1		

**Tableau 5. Principales complications après radio-chimiothérapie**

	<b>Patients non sarcopéniques</b> n = 16	<b>Patients sarcopéniques</b> n = 13	<b>Total</b> n = 29
<b>Complications (nombre)</b>	n = 16	n = 11	n = 27
Oui	9 (56%)	10 (91%)	19 (70%)
Non	7 (44%)	1 (9%)	8 (30%)
<b>Complications sévères</b>	n = 9	n = 10	n = 19
Clavien-Dindo ≤ 2	8 (89%)	5 (50%)	13 (68%)
Clavien-Dindo ≥ 3	1 (11%)	5 (50%)	6 (32%)
<b>Type de complications</b>			
Anémie	9	9	18
Neutropénie	9	9	18
Thrombopénie	9	9	18
Troubles digestifs	9	10	19
Troubles urinaires	9	10	19

## DISCUSSION

La sarcopénie définie par le SMI était associée à la survie globale et à la survie sans ré-hospitalisation dans l'ensemble de la population ainsi qu'à la survie globale dans le groupe cystectomie. Par contre, la sarcopénie ajustée au sexe et à l'âge selon Martin<sup>23</sup> n'était significativement associée à aucun type de survie. Nous allons discuter des hypothèses ci-dessous pour tenter d'expliquer cette différence de résultats entre sarcopénie ajustée et SMI.

### Comparaison de nos résultats à la littérature :

Le Tableau 6 recense l'ensemble des études évaluant la sarcopénie comme facteur de morbi-mortalité après cystectomie. Bien que toutes ces études aient utilisé le scanner pour la mesure de la masse musculaire striée, les définitions de la sarcopénie utilisées par chaque auteur diffèrent.

Psutka, Hirasawa et Mayr<sup>17-20</sup> ont calculé le SMI à partir de la mesure de l'aire musculaire striée totale sur des coupes tomodensitométrique en L3 rapportée à la taille élevée au carré.

- Psutka et al. ont montré une survie globale de 70% vs 39% pour les patients non sarcopéniques versus sarcopéniques ( $p = 0.003$ )<sup>17</sup>. Ils avaient défini la sarcopénie selon les critères de Fearon<sup>27</sup>.
- Hirasawa et al. ont également trouvé une survie spécifique plus élevée chez les patients non sarcopéniques que chez les patients sarcopéniques après cystectomie ( $p = 0.0045$ )<sup>18</sup>. La définition de la sarcopénie utilisée était celle de Martin<sup>23</sup>.
- Mayr et al. ont montré dans une étude évaluant 500 patients atteints de TVIM que la survie globale après cystectomie était plus élevée chez les patients non sarcopéniques que chez les patients sarcopéniques (38.3% vs 50.5%,  $p = 0.002$ )<sup>19</sup> et dans une deuxième étude évaluant chez 327 patients le taux de mortalité à 90 jours après cystectomie que celui-ci était significativement plus

élevé chez les patients sarcopéniques que chez les patients non sarcopéniques ( $p = 0.025$ )<sup>20</sup>. La définition de la sarcopénie utilisée était aussi celle de Martin<sup>23</sup>.

Saitoh-Maeda et Smith n'ont pas utilisé l'aire totale des muscles striés mais ils n'ont mesuré que l'aire des muscles psoas pour calculer la masse musculaire totale de chaque patient.

- L'étude de Saitoh-Maeda montre que la sarcopénie est corrélée à la survie globale chez l'homme ( $p = 0.023$ ) avec un seuil choisi d'indice de masse musculaire des muscles psoas (PMI = équivalent du SMI mais ne prenant en compte que les muscles psoas) de  $400\text{cm}^2/\text{m}^{221}$ .
- Smith et al. ont calculé leur propre seuil d'indice de masse musculaire des muscles psoas, à partir de courbes ROC, pour classer les patients en « sarcopéniques » versus « non sarcopéniques ». Pour l'ensemble de leur population, la sarcopénie n'était pas corrélée à la survie globale ( $p = 0.36$ )<sup>16</sup>. Cette étude est la seule à ne pas montrer de corrélation entre la sarcopénie et la mortalité après cystectomie. La mesure de l'aire des muscles psoas pour calculer la sarcopénie a été montrée comme non représentative de la masse musculaire striée totale<sup>28</sup> et pourrait expliquer ces résultats. Leur faible durée de suivi (16 mois) pourrait également expliquer un manque de puissance de l'étude.

Au total, excepté l'étude de Smith, toutes les études évaluant la sarcopénie comme facteur de mortalité après cystectomie montrent que la sarcopénie est associée au risque de mortalité post-opératoire bien que la méthode d'évaluation de la sarcopénie n'était pas la même. Dans notre étude, le SMI était associé à la survie globale dans la population totale et dans le sous-groupe cystectomie mais la sarcopénie ajustée, définie selon Martin, ne l'était pas, contrairement aux études de Hirasawa et Mayr<sup>18-20</sup>. Ces résultats montrent l'importance de la définition préalable de la sarcopénie et de sa méthode d'évaluation.

Nous n'avons pas montré d'association entre la sarcopénie et la proportion ou la sévérité des complications. Ces résultats ne sont pas en accord avec les études précédentes<sup>21,29</sup>, excepté celle de Smith qui n'avait pas observé plus de complications après cystectomie chez les patients sarcopéniques<sup>16</sup>.

**Tableau 6. Résumé des études antérieures évaluant l'association entre sarcopénie et cystectomie**

Auteurs	Année	Nombre de patients	Type d'étude Durée de suivi	Définition de la sarcopénie	Résultats
Smith et al [16]	2014	200	Rétrospectif 16 mois	Calcul de l'aire musculaire des psoas sur coupe TDM en L3 Détermination du seuil par courbe ROC (Seuil TPA = 523 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; AUC = 0.70)	Sarcopénie non corrélée à la survie globale (p = 0.36) Sarcopénie non corrélée aux complications dans la population totale (p = 0.36)
Wan et al [29]	2014	247	Rétrospectif NA	Calcul de la masse musculaire striée totale sur coupe TDM en L4 ou L5 SMI comme variable continue	SMI corrélé à la sévérité des complications (p = 0.017)
Psutka et al [17]	2014	205	Rétrospectif 6.7 ans	Calcul de la masse musculaire striée totale sur coupe TDM en L3 Critères de Fearon : SMI < 55 chez l'homme et > 39 chez la femme	Sarcopénie corrélée à la survie globale (p = 0.003) Sarcopénie corrélée à la survie spécifique (0.003)
Hirasawa et al [18]	2016	136	Rétrospectif 46.7 mois	Calcul de la masse musculaire striée totale sur coupe TDM en L3 Critère de Martin : SMI < 43 si IMC < 25 ou SMI < 53 si IMC > 25 chez l'homme et > 41 chez la femme	Sarcopénie corrélée à la survie spécifique (p = 0.0045)
Saitoh-Maeda et al [21]	2017	78	Rétrospectif 24.6 mois (femmes) 30.9 mois (hommes)	Calcul de l'aire musculaire des psoas sur coupe TDM en L3 Seuil PMI > ou < 400	Sarcopénie corrélée à la survie globale chez l'homme (p = 0.023) Sarcopénie corrélée aux complications chez l'homme (p < 0.001)
Mayr et al [19]	2018	500	Rétrospectif 22 mois	Calcul de la masse musculaire striée totale sur coupe TDM en L3 Critère de Martin : SMI < 43 si IMC < 25 ou SMI < 53 si IMC > 25 chez l'homme et > 41 chez la femme	Sarcopénie corrélée à la survie globale (p = 0.002) Sarcopénie corrélée à la survie spécifique (0.016)

## Comment expliquer la différence de résultat entre le SMI et la sarcopénie ajustée ?

La majorité des études précédemment citées montre que la masse musculaire striée est corrélée à la survie globale après cystectomie<sup>17-21</sup>. Nous avons décidé d'utiliser, en plus du SMI, un seuil pour définir la sarcopénie afin d'utiliser plus facilement dans notre pratique clinique la sarcopénie comme facteur de morbi-mortalité après cystectomie. Cependant aucun seuil de sarcopénie n'a fait consensus au cours de ces études. Nous avons choisi la définition de la sarcopénie selon Martin pour ses points forts :

- Elle tient compte du sexe et de l'IMC des patients.
- Ce seuil a été déterminé à partir des données de 1473 patients atteints de cancer, ce qui est la plus grande cohorte disponible<sup>23</sup>.
- L'applicabilité de ce seuil à une cohorte de patients atteints de cancer de la vessie a été confirmée par Mayr et al<sup>19</sup>. Dans leur étude comprenant 500 patients atteints de TVIM, les auteurs ont calculé leur propre seuil de définition de la sarcopénie et ont trouvé un seuil très proche de celui de Martin et al<sup>19</sup>.
- Elle a déjà été utilisée par deux auteurs qui évaluaient la sarcopénie comme facteur de morbi-mortalité après cystectomie<sup>18,19</sup>.

Mais cette définition présente aussi des limites :

- Le caractère rétrospectif de leur étude.
- La population de Martin n'est pas comparable à la nôtre. Il s'agissait de patients canadiens, atteints de cancer gastro-intestinaux ou pulmonaires. L'applicabilité de leur seuil n'est donc pas valable pour notre cohorte française de patients atteints de TVIM.

De plus, le choix d'un seuil pour une variable appauvrit la portée de celle-ci, même si elle permet une utilisation plus simple de cette variable en pratique clinique courante. La négativité de la sarcopénie ajustée pourrait être due à cet effet statistique.

Le choix du seuil du SMI pour répartir les patients comme sarcopéniques ou non sarcopéniques apparaît être un facteur influant sur le résultat des études évaluant la sarcopénie comme facteur de morbi-mortalité après traitement oncologique.

### **Points forts de notre étude**

La validité externe de notre étude était bonne.

- La prévalence de la sarcopénie dans notre étude (45.9%) était proche de celle des études de Mayr et de Hirasawa (respectivement 37.8% et 47.3%), qui ont également utilisé la définition de Martin pour définir la sarcopénie.
- L'IMC médian de notre population était de 24.7 kg/m<sup>2</sup>, ce qui est compatible avec un poids normal selon l'organisation mondiale de la santé et représentatif de la population générale française selon les données de l'INSEE<sup>30</sup>.
- Nous avons suivi les recommandations des sociétés savantes française et européenne d'urologie pour la prise de décision thérapeutique des patients atteints de TVIM (ou de tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle mais de haut grade et réfractaires aux instillations de BCG) localisées lors des réunions de concertation pluridisciplinaires. Cependant, le taux de chimiothérapie néo-adjuvante avant cystectomie apparaît faible dans notre cohorte et le fait que les patients non sarcopéniques aient reçu plus de chimiothérapie néo-adjuvante que les patients sarcopéniques peut constituer un biais en sous évaluant l'efficacité du traitement chirurgical chez les patients sarcopéniques n'ayant pas bénéficié de la chimiothérapie néo-adjuvante.

Comme toutes les études précédentes étudiant la sarcopénie comme facteur de morbi-mortalité après cystectomie<sup>16-18,31,32</sup>, nous avons choisi une méthode de mesure de la masse musculaire striée totale basée sur le scanner, méthode recommandée par l'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)<sup>9</sup>. Ce choix est renforcé par l'étude de Mourtzakis et al qui ont comparé les 3 méthodes d'évaluation de la composition

corporelle utilisée en oncologie (DXA, impédance bioélectrique (BIA) et scanner) et ont montré que la BIA surestimait ou sous-estimait la masse maigre avec une différence pouvant atteindre 9.3 kg. Le scanner ou la DXA permettaient une bonne évaluation locale de la masse de tissus adipeux ou de la masse maigre ( $p < 0.001$ ). Les images fournies par le scanner procuraient des informations précieuses sur des muscles spécifiques, des tissus adipeux et des organes, ce que ne pouvaient donner la DXA ou la BIA. Les auteurs ont conclu que le scanner était un bon outil de l'évaluation de la masse musculaire car il procurait des résultats quantitatifs précis au sujet de certains tissus et de la composition corporelle globale<sup>33</sup>.

### **Limites de notre étude**

Son caractère rétrospectif est responsable d'un manque de données important. Par exemple, nous n'avons pas pu intégrer les paramètres biologiques préopératoires, notamment la CRP, l'hémoglobémie et l'albuminémie. Or il a été montré que l'inflammation<sup>34</sup> et le taux d'hémoglobine préopératoire<sup>35</sup> jouaient un rôle dans la morbi-mortalité après cystectomie. La dénutrition objectivée par une hypo-albuminémie est également un facteur de morbi-mortalité après chirurgie<sup>36</sup>.

Notre durée de suivi était de 20.4 mois. Cette courte période est liée à un nombre de perdus de vue important après chirurgie. Elle est responsable, avec le faible effectif de notre groupe TTM ( $n = 29$ ), d'un manque de puissance par manque d'événements observés. Ils peuvent expliquer l'absence d'association entre sarcopénie ajustée et survie globale, survie sans progression et survie sans ré-hospitalisation ainsi qu'avec le nombre de complications et leur sévérité. Smith aussi avait obtenu des résultats négatifs avec un suivi moyen qui n'était que de 16 mois.

### **La sarcopénie ne se résume pas à la simple mesure du SMI**

La sarcopénie est plus complexe que la simple mesure de la masse musculaire. La sarcopénie est définie par l'EWGSOP comme une perte de la masse musculaire associée à une perte de la fonction musculaire (diminution de la force musculaire et/ou de la

performance physique)<sup>9</sup>. Or aucune des études ayant évalué la sarcopénie comme facteur de morbi-mortalité après cystectomie n'a pris en compte la performance musculaire en plus de la mesure de l'aire musculaire striée sur les scanners.

Dans notre étude, nous avons seulement mesuré la masse musculaire de nos patients sur des coupes TDM. Le manque de données sur l'évaluation de la force musculaire et de la performance physique dans notre cohorte est bien évidemment une limite à notre étude. L'évaluation de la performance physique est le plus souvent faite par l'évaluation de la vitesse de marche<sup>9</sup>. Un seuil inférieur à 0,8 m/s a été proposé et était corrélé à une plus grande morbi-mortalité<sup>37</sup>. L'évaluation de la force musculaire peut être mesurée par un test de force de préhension<sup>9</sup>. Le dynamomètre de Jamar est le dispositif le plus utilisé dans les études<sup>38</sup>. Il existe une corrélation entre force de préhension et taux de mortalité : une méta-analyse de 14 études montrait une relation graduelle entre prise plus faible et risque accru de mortalité. Le risque de mortalité accrue entre le quartile le plus bas et le quartile le plus haut pour le test de force de préhension était de 1.67 (IC 95% = 1.45 - 1.93)<sup>39</sup>. La simple utilisation du SMI dans notre étude n'est donc pas entièrement représentative de la sarcopénie, même si il a été montré que le SMI était fortement associé à une faible performance physique<sup>40</sup>.

La détection de la sarcopénie permettrait d'optimiser la prise en charge nutritionnelle chez les patients souffrant de TVIM avant traitement radical par cystectomie ou TTM afin d'améliorer leur survie, mais l'impact de la sarcopénie sur la prise en charge thérapeutique des TVIM reste à déterminer de manière plus précise par un essai prospectif de grande taille avec une évaluation complète de la sarcopénie par mesure du SMI et des autres paramètres de la définition de la sarcopénie selon l'EWGSOP.

## CONCLUSION

La sarcopénie était associée à la survie globale dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe de patients traités par cystectomie. Le choix d'un seuil de SMI permettrait d'utiliser en pratique courante la sarcopénie comme facteur de risque de mortalité après traitement oncologique d'un cancer de la vessie. Cependant, le choix de ce seuil est difficile. Dans notre étude, le seuil choisi selon la définition de la sarcopénie par Martin n'était pas corrélé aux résultats obtenus avec le SMI.

Un essai prospectif de grande taille avec une évaluation complète de la sarcopénie par mesure du SMI et des autres paramètres de la définition de la sarcopénie selon l'EWGSOP, comme la force musculaire, serait utile pour définir plus précisément les patients sarcopéniques et déterminer l'importance exacte de la sarcopénie dans le traitement des TVIM.

## REFERENCES

1. Rouprêt, M. *et al.* European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur. Urol.* (2017). doi:10.1016/j.eururo.2017.07.036
2. Rouprêt, M. *et al.* [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer]. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* **27 Suppl 1**, S67–S91 (2016).
3. Yin, M. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist* **21**, 708–715 (2016).
4. Froehner, M., Brausi, M. A., Herr, H. W., Muto, G. & Studer, U. E. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur. Urol.* **56**, 443–454 (2009).
5. Aziz, A. *et al.* Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur. Urol.* **66**, 156–163 (2014).
6. Ziouziou, I. *et al.* Ileal conduit vs orthotopic neobladder: Which one offers the best health-related quality of life in patients undergoing radical cystectomy? A systematic review of literature and meta-analysis. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* (2018). doi:10.1016/j.purol.2018.02.001
7. Cawthon, P. M. *et al.* Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *J. Am. Geriatr. Soc.* **57**, 1411–1419 (2009).
8. Weber, J., Gillain, S. & Petermans, J. [Sarcopenia: a physical marker of frailty]. *Rev. Med. Liege* **65**, 514–520 (2010).
9. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **39**, 412–423 (2010).

10. Morley, J. E. Sarcopenia in the elderly. *Fam. Pract.* **29 Suppl 1**, i44–i48 (2012).
11. Englesbe, M. J. *et al.* Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* **211**, 271–278 (2010).
12. Krell, R. W. *et al.* Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* **19**, 1396–1402 (2013).
13. Peng, P. D. *et al.* Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *HPB* **13**, 439–446 (2011).
14. Sabel, M. S. *et al.* Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* **18**, 3579–3585 (2011).
15. Shoji, F. *et al.* Relationship Between Preoperative Sarcopenia Status and Immunonutritional Parameters in Patients with Early-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* **37**, 6997–7003 (2017).
16. Smith, A. B. *et al.* Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. *J. Urol.* **191**, 1714–1720 (2014).
17. Psutka, S. P. *et al.* Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer* **120**, 2910–2918 (2014).
18. Hirasawa, Y. *et al.* Sarcopenia as a Novel Preoperative Prognostic Predictor for Survival in Patients with Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 1048–1054 (2016).
19. Mayr, R. *et al.* Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* (2018).

doi:10.1002/jcsm.12279

20. Mayr, R. *et al.* Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer. *World J. Urol.* (2018). doi:10.1007/s00345-018-2259-x
21. Saitoh-Maeda, Y. *et al.* A low psoas muscle volume correlates with a longer hospitalization after radical cystectomy. *BMC Urol.* **17**, 87 (2017).
22. Kasahara, R. *et al.* A Low Psoas Muscle Index before Treatment Can Predict a Poorer Prognosis in Advanced Bladder Cancer Patients Who Receive Gemcitabine and Nedaplatin Therapy. *BioMed Res. Int.* **2017**, 7981549 (2017).
23. Martin, L. *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.* **31**, 1539–1547 (2013).
24. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
25. Owens, W. D., Felts, J. A. & Spitznagel, E. L. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* **49**, 239–243 (1978).
26. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* **240**, 205–213 (2004).
27. Fearon, K. *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* **12**, 489–495 (2011).
28. Rutten, I. J. G. *et al.* Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **8**, 630–638 (2017).

29. Wan, F. *et al.* Lower skeletal muscle index and early complications in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *World J. Surg. Oncol.* **12**, 14 (2014).
30. Detournay, B. *et al.* [Obesity in France: contribution of the INSEE-CREDES survey on health and medical care]. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **47**, 385–388 (1999).
31. Payton, S. Bladder cancer: Sarcopenia predicts cystectomy complications in women. *Nat. Rev. Urol.* **11**, 125 (2014).
32. Ahmadi, H. *et al.* Patient Psoas Muscle Mass as a Predictor of Complications and Survival After Radical Cystectomy. *Curr. Urol. Rep.* **16**, 79 (2015).
33. Mourtzakis, M. *et al.* 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.* **33**, 997–1006 (2008).
34. Yoshida, T. *et al.* Prognostic impact of perioperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.* **37**, 10067–10074 (2016).
35. Hara, T. *et al.* Use of preoperative performance status and hemoglobin concentration to predict overall survival for patients aged  $\geq 75$  years after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* **21**, 139–147 (2016).
36. Lohsiriwat, V. *et al.* Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. *World J. Gastroenterol.* **14**, 1248–1251 (2008).
37. Studenski, S. *et al.* Gait speed and survival in older adults. *JAMA* **305**, 50–58 (2011).

38. Roberts, H. C. *et al.* A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing* **40**, 423–429 (2011).
39. Cooper, R., Kuh, D., Hardy, R., Mortality Review Group & FALCon and HALCyon Study Teams. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **341**, c4467 (2010).
40. Meng, N.-H. *et al.* Sarcopenia Defined by Combining Height- and Weight-Adjusted Skeletal Muscle Indices is Closely Associated With Poor Physical Performance. *J. Aging Phys. Act.* **23**, 597–606 (2015).

**LA SARCOPENIE EST-ELLE UN FACTEUR DE MORBI-MORTALITE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS LOCALISEES DE LA VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE ?**  
**IS SARCOPENIA A MORBI-MORTALITY FACTOR IN THE TREATMENT OF LOCALIZED MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER?**

**Introduction :** La sarcopénie évaluée à partir de la mesure de l'indice de masse musculaire striée (SMI) a été étudié comme facteur prédictif de morbi-mortalité en chirurgie. L'objectif de cette étude était d'évaluer si elle était prédictive de la morbi-mortalité chez les patients pris en charge par cystectomie ou par traitement tri modal (TTM), associant radiothérapie et chimiothérapie après résection endoscopique de la tumeur, pour une TVIM localisée.

**Matériels et méthodes :** Les patients consécutifs de 2 centres hospitalo-universitaires traités par cystectomie ou par TTM ont été inclus. Le SMI était calculé à partir de coupes axiales en L3 sur les scanners pré-thérapeutiques. La sarcopénie a été évaluée de deux façons : soit par le SMI sans ajustement de la masse musculaire, soit en utilisant la définition de Martin prenant en compte le sexe et l'IMC des patients, alors appelée « sarcopénie ajustée ». Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) en fonction de la sarcopénie. Les critères secondaires étaient la SG, la survie sans progression (SSP) et la survie sans ré-hospitalisation (SSR) pour la population totale et pour chaque groupe de traitement. Les analyses de survie ont été réalisées selon le modèle de Cox. L'association entre sarcopénie et complications a été recherchée par le test du Chi 2.

**Résultats :** Les caractéristiques des patients sarcopéniques et non sarcopéniques étaient comparables excepté pour 2 critères : patients plus âgés dans le groupe sarcopénique et proportion plus importante de chimiothérapie néo-adjuvante chez les patients non sarcopéniques. La sarcopénie ajustée n'était significativement associée à aucun type de survie contrairement au SMI qui était associé à la SG et à la SSR dans la population totale ( $p = 0.01$  et  $p = 0.02$ ) et à la SG dans le groupe de patients traités par cystectomie ( $p = 0.02$ ). La sarcopénie n'était associée ni à la proportion ni à la sévérité des complications.

**Conclusion :** Le SMI calculé avant la prise en charge des TVIM était associé à la survie dans notre étude contrairement à la sarcopénie ajustée. Le choix d'un seuil de SMI faciliterait son utilisation par le praticien mais se heurte à la définition d'un seuil applicable à toutes les populations.

**Mots-clés :** Cystectomie ; Radio-chimiothérapie ; Sarcopénie ; Traitement tri-modal ; Tumeur de la vessie infiltrant le muscle

**Keywords :** Cystectomy ; Radio-chemotherapy ; Sarcopenia ; Tri-modality therapy ; Muscle-invasive bladder cancer