

LA SARCOPÉNIE DANS LA CIRRHOSE

Nicolas Lanthier

Chef de clinique associé & clinicien chercheur (FNRS), Service d'Hépatogastroentérologie, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain, Bruxelles

La sarcopénie, définie comme une réduction de la masse et de la fonction musculaires, est fréquente en cas de cirrhose. Elle est associée à une mortalité accrue, notamment chez les patients en attente de transplantation. Son développement est lié à de nombreux mécanismes, dont la dénutrition liée à des apports alimentaires insuffisants et à un hypermétabolisme associé à la maladie hépatique, à une hyperammoniémie, à une baisse des réserves en glycogène hépatique et à une modification des acides biliaires circulants. Il est aisé et recommandé de la dépister à l'aide d'outils simples. Les techniques les plus répandues sont le calcul de la surface musculaire squelettique au niveau de la 3^e vertèbre lombaire sur une coupe de scanner et la mesure de la force du poignet à l'aide d'un dynamomètre. Une prise en charge nutritionnelle visant un apport énergétique et protéique adéquat avec une collation vespérale et de l'activité physique adaptée au patient sont recommandées.

LA DÉNUTRITION EN CAS DE CIRRHOSE

La dénutrition dépistée par des mesures anthropométriques, des questionnaires sur les apports alimentaires ou l'établissement de scores est fréquente dans les maladies chroniques du foie, quelle qu'en soit la cause: maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique, maladie du foie liée à l'alcool, hépatites virales chroniques B ou C, hépatites ou cholangites auto-immunes... Environ

30% des patients atteints de cirrhose présentent une dénutrition, d'autant plus fréquente que la maladie du foie est avancée. En effet, 20% des patients sont dénutris en cas de cirrhose Child A et 60% en cas de cirrhose Child C. En cas de cirrhose liée à l'alcool, la dénutrition est encore plus marquée par rapport aux autres causes.

Ce phénomène est à prendre en compte car la dénutrition constitue un facteur indépendant de mortalité (**Figure 1**).

Figure 1: Lien entre dénutrition et mortalité.

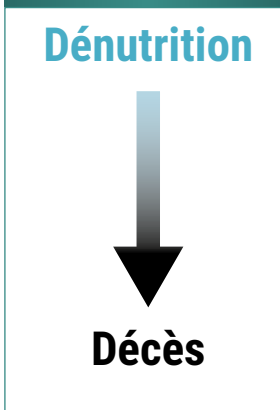
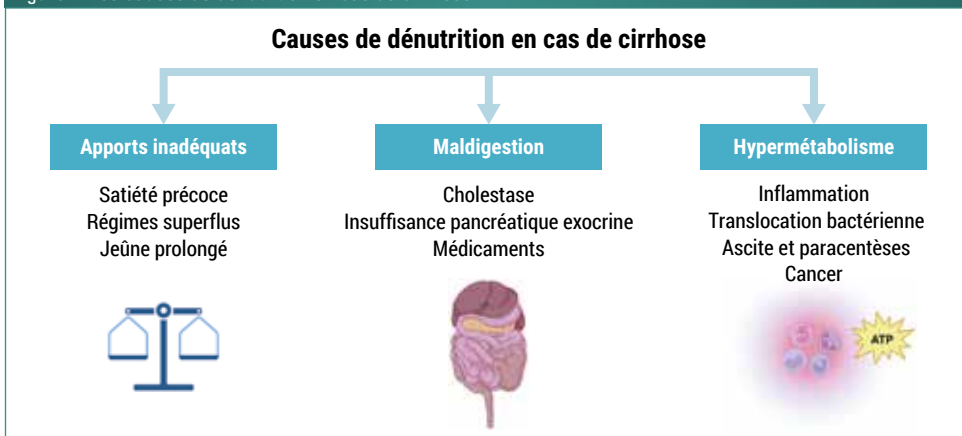


Figure 2: Les causes de dénutrition en cas de cirrhose.



En effet, il est notamment associé à une diminution des défenses immunitaires et à une augmentation du taux de complications (infections notamment). La mortalité est également augmentée en période post-opératoire en cas de cirrhose et de dénutrition.

Les raisons de la dénutrition au cours des hépatopathies chroniques sont multiples et peuvent être regroupées en 3 catégories (**Figure 2**):

- un apport insuffisant en nutriments en raison des phénomènes de satiété précoce, de régimes anorexigènes parfois imposés (exemple: sans sel) ou d'hospitalisations fréquentes avec mises à jeun pour des examens médicaux;
- une maldigestion en raison de la cholestase, de l'insuffisance pancréatique exocrine ou de l'utilisation de médicaments (lactulose, cholestyramine);
- un hypermétabolisme qui caractérise la cirrhose.

En effet, en cas de cirrhose, le métabolisme de base est majoré en raison du processus inflammatoire sous-jacent à la maladie hépatique et à la présence d'ascite par exemple (qui doit être maintenue à température corporelle ou qui constitue une perte protéique en cas de paracentèse). La dépense énergétique mesurée par calorimétrie indirecte est multipliée par 1,2 à 1,4. Le cancer compliquant la cirrhose (hépatocarcinome) est également une cause d'hypermétabolisme.

QU'EST-CE QUE LA SARCOPÉNIE?

La sarcopénie est définie comme une réduction de la masse et de la fonction musculaires. Elle a initialement été décrite comme une modification liée à l'âge. Le terme est désormais utilisé en cas de présence de plusieurs maladies, dont la cirrhose. En effet, les anomalies musculaires (dont la perte de masse et la perte de force) sont fréquemment observées en cas de cirrhose. La dénutrition, fréquente en cas de cirrhose, peut être responsable de sarcopénie. Plusieurs autres causes que la dénutrition peuvent également expliquer une sarcopénie en cas de cirrhose (**Figure 3**):

- une baisse des réserves en glycogène hépatique (induisant l'utilisation des protéines musculaires comme substrat de la gluconéogenèse pour maintenir la production hépatique de glucose);
- une modification des acides biliaries circulants (régulés par certains récepteurs situés au niveau musculaire);
- une insulino-résistance musculaire (propre à la cirrhose);
- une baisse des taux de testostérone (liée à un hypogonadisme);

Figure 3: Les causes de sarcopénie en cas de cirrhose.

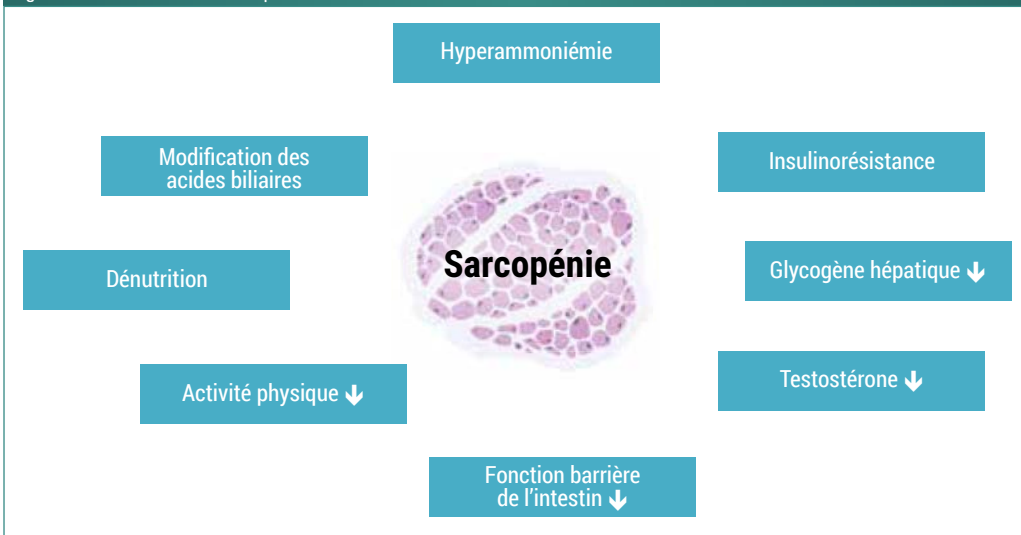
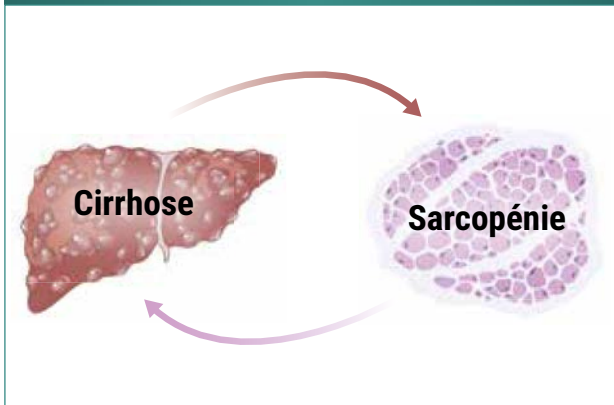


Figure 4: Communication bidirectionnelle entre le foie et le muscle en cas de cirrhose.



- une réduction de l'activité physique (en raison de l'altération de l'état général);
- une altération de la fonction barrière de l'intestin (participant à l'inflammation systémique et à l'hypermétabolisme);
- une hyperammoniémie (liée à un défaut de clairance hépatique de l'ammoniac toxique pour le muscle).

Réciproquement, des facteurs produits par le muscle endommagé peuvent également participer à la détérioration de l'état hépatique, comme une augmentation de la myostatine. Ceci montre donc qu'il existe un axe bidirectionnel «foie-muscle» dans le domaine de la cirrhose, chaque organe pouvant interagir avec l'autre dans un cercle vicieux (**Figure 4**). Dès lors, mesurer la sarcopénie en cas de cirrhose peut s'avérer utile comme reflet de la sévérité de la situation hépatique et comme cible thérapeutique.

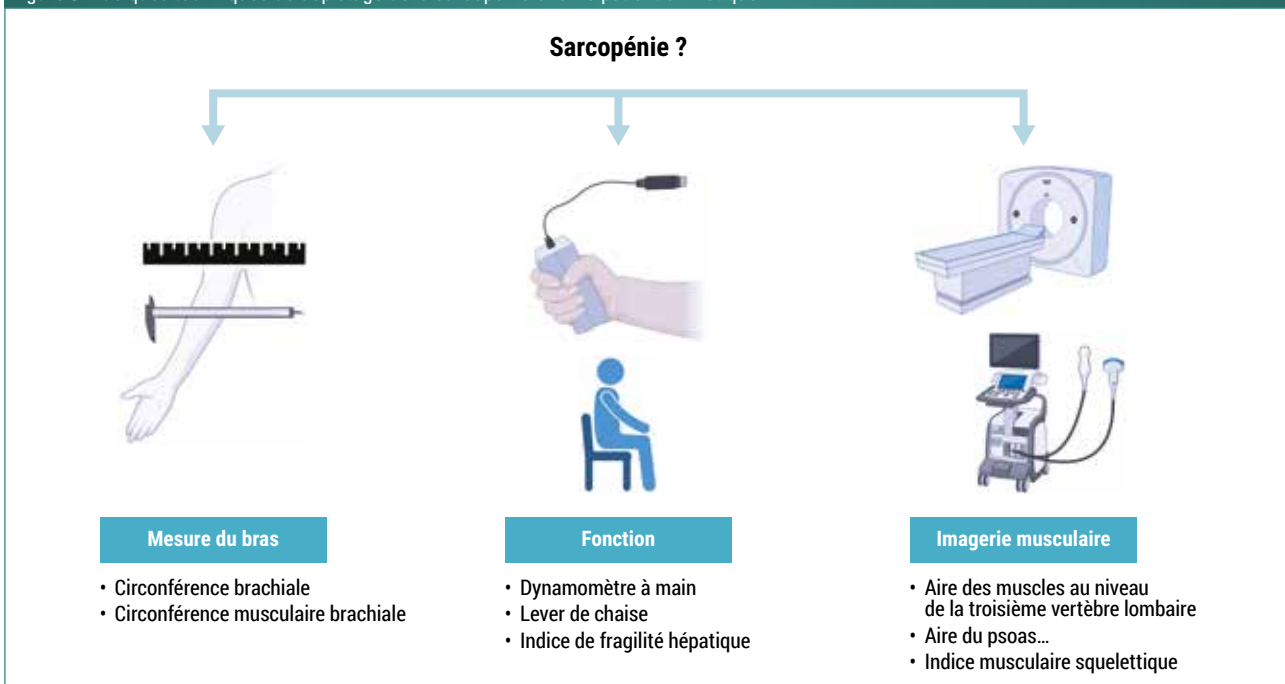
COMMENT MESURER LA SARCOPÉNIE EN PRATIQUE?

Comme la dénutrition et la sarcopénie jouent un rôle majeur dans le pronostic du patient cirrhotique, il semble logique d'évaluer tous les patients présentant une maladie chronique du foie et de répéter cette évaluation dans le cadre du suivi. Ces paramètres nutritionnels ou musculaires ne donnent actuellement pas de priorité à une transplantation hépatique chez des patients qui seraient considérés comme fragiles mais pourraient être considérés dans le futur.

Le dépistage de la sarcopénie nécessite théoriquement une évaluation simultanée de la masse et de la fonction musculaires (**Figure 5**). Le moyen idéal n'est pas connu, et chaque technique d'investigation possède des avantages et des inconvénients.

L'examen clinique (mesure de la circonférence du bras ou idéalement de la circonférence musculaire brachiale, à savoir la circonférence brachiale soustraite par le pli cutané tricipital) et les techniques d'imagerie (échographie, scanner ou imagerie par résonance magnétique) permettent d'évaluer la masse musculaire. Une circonférence du bras inférieure à 26cm chez l'homme et à 24cm chez la femme sont des indices de faible masse musculaire. Le scanner est l'instrument à la fois le plus utilisé, le plus reproductible et le plus aisé. Une simple coupe à blanc au niveau de la 3^e vertèbre lombaire (souvent déjà disponible chez un patient cirrhotique) permet d'évaluer la surface des muscles à ce niveau (dont le psoas) et de calculer l'indice de masse musculaire squelettique en rapportant la

Figure 5: Quelques techniques de dépistage de la sarcopénie chez le patient cirrhotique.



surface musculaire (en cm^2) à la taille de l'individu (en m^2). Des indices $< 50\text{cm}^2/\text{m}^2$ pour un homme et $< 29\text{cm}^2/\text{m}^2$ pour une femme sont compatibles avec une myopénie. Par rapport au scanner, l'échographie n'est pas irradiante, mais elle est dépendante de l'opérateur et des conditions techniques (changement des mesures en fonction de la pression de la sonde ou de son inclinaison).

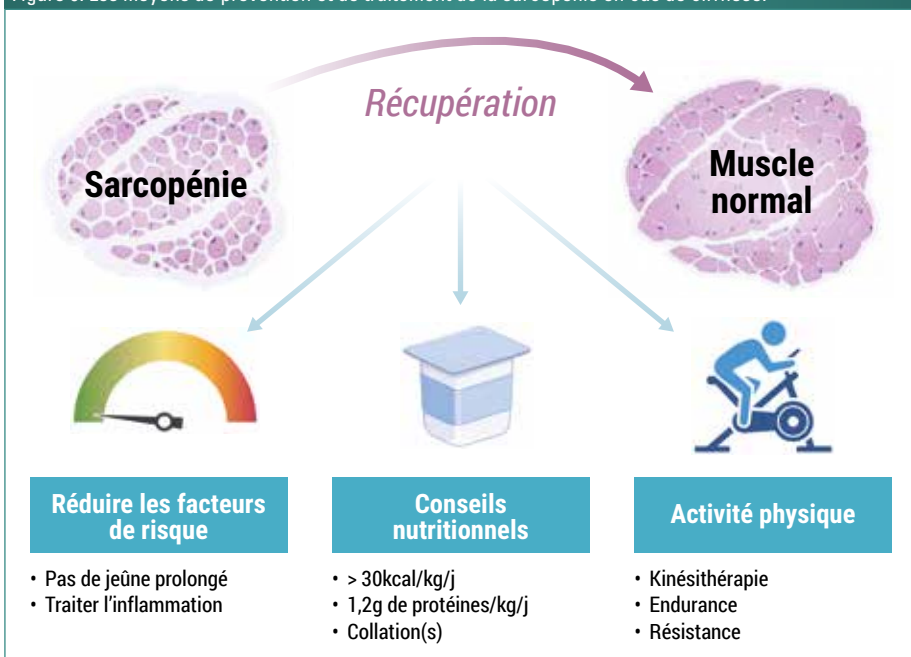
Parmi les tests de fonction musculaire, le dynamomètre à main permet de mesurer la force du poignet. Il est aisé à réaliser en consultation ou en hospitalisation et est considéré comme la technique de référence. Des valeurs seuils existent selon l'âge et l'avant-bras évalué (dominant ou non dominant). De manière simplifiée, une force inférieure à 27kg chez un homme et 16kg chez une femme est acceptée comme critère de sarcopénie. Le test de marche de 6 minutes (faible en cas d'une distance parcourue inférieure à 250 mètres) et le test de relevé de chaise (faible en cas de nécessité de plus de 15 secondes pour 5 relevés de chaise) sont également possibles. Un index validé dans la population de patients avec une maladie hépatique terminale, appelé indice de fragilité hépatique combine le genre, la force du poignet, le test de relevé de chaise et le temps nécessaire pour maintenir 3 positions. Il se calcule à l'aide d'un programme (Liverfrailtyindex.ecsf.edu). Le patient est considéré comme fragile pour un score entre 4,5 et 6.

D'autres examens ou mesures sont parfois proposés pour évaluer la sarcopénie dans d'autres domaines (bio-impédancemétrie, absorptiométrie biphotonique) mais ne sont pas conseillés en cas de cirrhose (en raison des modifications par la rétention hydro-sodée). Une myostéatose (définie comme un excès de graisse dans le muscle) est également suggérée comme un marqueur musculaire de sévérité de la cirrhose, évalué sur la base d'une baisse de densité musculaire sur une coupe de scanner ou d'une hyperéchogénicité à l'échographie. Des études en cours permettront de déterminer si ce paramètre est plus robuste que la sarcopénie pour évaluer le pronostic du patient.

COMMENT CIBLER LE MUSCLE? AVEC QUELS RÉSULTATS?

L'objectif comme médecin est de pouvoir, grâce au dépistage de la sarcopénie, prévenir l'apparition de complications

Figure 6: Les moyens de prévention et de traitement de la sarcopénie en cas de cirrhose.



qui peuvent en résulter. Néanmoins, il n'existe pas d'évidence claire pour une ligne directrice standardisée pour les patients à l'heure actuelle, et il n'est pas encore prouvé que l'on puisse ralentir la progression des complications ou inverser les situations avancées par des interventions ciblant les muscles. Celles-ci peuvent cependant être résumées en 3 grands chapitres (**Figure 6**).

Premièrement, il est important, en tant que médecin, de réduire les facteurs de risque: traiter la maladie sous-jacente (responsable d'inflammation), traiter tôt les épisodes infectieux et l'ascite efficacement (diurétiques, shunt porto-systémique), ne pas instaurer de régime superflu (sans sel anorexigène, pauvre en protéines...), réduire ou rassembler les périodes de jeûne fréquentes pour des examens médicaux répétés à l'hôpital par exemple (échographie, endoscopie...).

Deuxièmement, il faut proposer un traitement nutritionnel pour éviter un état catabolique, délétère. Comme les périodes de jeûne prolongées doivent impérativement être évitées, il est important de favoriser les repas fractionnés associés à une collation en fin de soirée et à un petit-déjeuner tôt le matin (souvent négligé par les patients). Les recommandations nutritionnelles actuelles préconisent un apport calorique quotidien basé sur le poids d'au moins 30kcal/kg/j avec un apport en protéines de $1,2$ à $1,5\text{g/kg/j}$, basé sur des données évaluant la dépense énergétique par calorimétrie indirecte. En pratique courante, ces apports sont difficiles à atteindre. L'apport en protéines peut être trouvé dans les aliments de base tels que la viande, les produits laitiers et les légumes. À noter que, chez un sujet sain, $0,8\text{g/kg/j}$

de protéines suffit pour couvrir les besoins estimés et maintenir une balance azotée positive. Plusieurs études ont analysé le bénéfice d'une supplémentation en acides aminés à chaîne ramifiée (*branched-chain amino acid*, BCAA), mais les résultats de ces données sont contradictoires. Alors que certains auteurs suggèrent que les BCAA améliorent l'encéphalopathie hépatique et la masse musculaire, une méta-analyse montre qu'il n'y a pas d'effet sur la mortalité et les paramètres nutritionnels. En raison de ces contradictions et des limites des études cliniques, la supplémentation en BCAA n'est actuellement pas recommandée. Dans tous les cas, la voie d'abord orale sera préférée. En effet, cette voie d'abord est physiologique et respecte la trophicité intestinale, en diminuant le risque de pullulation et de translocation digestive. Si les apports sont insuffisants par rapport aux besoins calculés, des compléments nutritionnels oraux devront être prescrits. L'ajout de la collation dans la soirée permettra d'améliorer la balance azotée en luttant contre le mécanisme de jeûne accéléré et de catabolisme protéique. Les compléments nutritionnels oraux administrés avant le coucher ont montré un bénéfice musculaire chez les patients Child A, mais pas chez les patients Child B ou C, insistant sur le fait que la prise en charge doit être instaurée tôt. Un apport nutritionnel entéral par sonde peut être envisagé pour atteindre les objectifs insuffisants par voie orale. La présence d'une cirrhose ou de varices œsophagiennes ne contre-indique pas la mise en place d'une sonde d'alimentation gastrique ou jéjunale.

Troisièmement, l'instauration d'une activité physique (avec une combinaison d'exercices aérobiques qui améliorent l'endurance cardiorespiratoire et d'exercices de résistance qui améliorent la force et la masse musculaires squelettiques) est également importante, de manière personnalisée, adaptée au profil du patient. Malheureusement, les données issues d'études contrôlées randomisées actuelles sont limitées par de petits échantillons de patients. Il n'est donc pas possible actuellement de conclure si un programme d'activité physique personnalisé améliorerait les résultats dans la liste d'attente pour greffe hépatique. À l'avenir, plusieurs essais contrôlés randomisés évaluant le bénéfice d'interventions nutritionnelles et physiques combinées sur la masse musculaire, la fragilité et le risque de complications et de mortalité permettront de répondre à ces questions capitales. Enfin, des traitements pharmacologiques sont également à l'étude pour traiter la sarcopénie (traitement hormonal substitutif comme la testostérone, réduction de l'ammoniac, inhibition de la myostatine).

L'objectif comme médecin est de pouvoir, grâce au dépistage de la sarcopénie, prévenir l'apparition de complications qui peuvent en résulter.

CONCLUSION

La sarcopénie est très fréquente chez les patients atteints de cirrhose, et il existe des liens physiopathologiques bidirectionnels entre le muscle et le foie qui sous-tendent cette association délétère, responsable de mortalité. Le dépistage de la sarcopénie permet d'être conscient de la sévérité de la situation et d'agir à ce niveau. Connaître les causes permet également d'agir en évitant les périodes de jeûne, en conseillant la prise d'une collation vespérale et en stimulant l'activité physique. Les études en cours permettront d'identifier le paramètre musculaire le plus robuste comme indicateur de mortalité (surface musculaire au scanner, indice de fragilité, mesure de la graisse musculaire...), d'identifier des patients à mettre en priorité pour la transplantation sur la base de ces indicateurs, et de mettre en place des programmes spécifiques de support nutritionnel et d'activité physique ayant un impact sur les complications.

Références

- Dumont C, Wuestenberghs F, Lanthier N, Plesseaux H, Dahlqvist G. Malnutrition is highly prevalent in hospitalized cirrhotic patients and associates with a poor outcome. *Acta Gastroenterol Belg* 2022. <https://doi.org/10.51821/85.2.9016>.
- Henin G, Lanthier N, Dahlqvist G. Pathophysiological changes of the liver-muscle axis in end-stage liver disease: what is the right target? *Acta Gastroenterol Belg* 2022;85:611-24.
- Goffaux A, Delorme A, Dahlqvist G, Lanthier N. Improving the prognosis before and after liver transplantation: Is muscle a game changer? *World J Gastroenterol* 2022;28:5807-17.
- Lanthier N, Stärkel P, Dahlqvist G. Frailty, sarcopenia and mortality in cirrhosis: what is the best assessment, how to interpret the data correctly and what interventions are possible? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101661.
- Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-93.
- Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition* 2019;38:485-521.
- Lanthier N, Lefere S, De Schepper H, Reenaers C. Clinical nutrition, skeletal muscle and liver disease: linking the dots for good management. *Acta Gastro Enterologica Belgica* 2023;86:267-8.
- Trovato FM, Artru F. Nutritional optimization in liver transplant patients: from the pre-transplant setting to post-transplant outcome. *Acta Gastro Enterologica Belgica* 2023;86:335-42.
- Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1611-44.
- Mazumder N, Rinella M. Editorial: sarcopenia in liver transplantation—our weakest patients may need the strongest push. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1100-1.