

État nutritionnel des patients avec maladies du foie : épidémiologie et pronostic

Lorenza Caregaro, Franca Alberino, Angelo Gatta

Département de médecine clinique et expérimentale, polyclinique, 2 Via Giustiniani, 35128 Padoue, Italie

(Reçu et accepté le 21 juin 1999)

Résumé

La malnutrition est généralement qualifiée de malnutrition protéino-énergétique chez les patients atteints de maladie hépatique chronique à cause de la déplétion de la masse musculaire et de la masse grasse associée au déficit protéique.

Les carences en vitamines et en oligoéléments coexistent souvent. La malnutrition protéino-énergétique représente une complication fréquente des hépatopathies à un stade avancé, qu'elle soit d'origine alcoolique ou non. Elle est liée davantage à la sévérité de la maladie qu'à son étiologie.

La malnutrition influence négativement la fonction hépatique, les complications inhérentes et la survie des patients. Les malades dénutris ont un risque chirurgical accru et une survie diminuée après transplantation hépatique. L'évaluation de l'état nutritionnel des patients avec hépatopathie chronique peut être utile pour prédire le pronostic et mieux définir le support nutritionnel adéquat.

© 1999 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

anthropométrie / cirrhose hépatique / hépatopathie / survie

Summary – Nutritional status in patients with liver disease: epidemiology and prognosis.

Malnutrition is generally defined as protein-energy malnutrition (PEM) in patients with chronic liver disease, because the depletion of muscle mass and body fat is associated with protein depletion. Deficiencies of vitamins and minerals often coexist. PEM represents a common complication of advanced liver disease, both of alcoholic and nonalcoholic etiology. It is related to the severity of the liver disease more than to its etiology.

Malnutrition negatively affects liver function, complications of the liver disease, and survival. Malnourished patients have an increased surgical risk and decreased survival after liver transplantation. The assessment of nutritional status in patients with chronic liver disease may be helpful in providing better prognostic information and more precise targeting of potential nutrition intervention. © 1999 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

anthropometry / cirrhosis / liver disease / survival

La malnutrition est une manifestation fréquente chez les patients souffrant d'hépatopathies chroniques. Alors que la survenue d'anomalies nutritionnelles est reconnue depuis longtemps, ce n'est que plus récemment qu'on s'est intéressé à l'impact clinique de la malnutrition [1-5]. Par ailleurs, un certain nombre d'études ont démontré qu'une intervention nutritionnelle pouvait améliorer l'état nutritionnel

ainsi que la fonction hépatique [6-8]. Une amélioration en termes de survie n'a cependant été rapportée que dans quelques études [8-11]. La reconnaissance de signes minimes ou modérés de malnutrition est d'importance cruciale puisqu'il a été démontré que seuls les patients avec une malnutrition modérée, à l'inverse de ceux sévèrement dénutris, pouvaient bénéficier d'un support nutritionnel. Une meilleure

caractérisation des altérations nutritionnelles permet également de mieux préciser la stratégie d'intervention nutritionnelle.

PATHOGÉNIE DE LA MALNUTRITION

Les problèmes nutritionnels et métaboliques sont associés à toutes les maladies hépatiques chroniques. De multiples facteurs y participent directement ou indirectement.

Une diminution des ingesta alimentaires, liée à l'anorexie, aux nausées, à l'altération du goût ou à des causes iatrogènes, représente un facteur important mais potentiellement réversible chez de nombreux patients. Des régimes restreints en sels ou en protéines peuvent aggraver l'anorexie. L'abus d'alcool réduit l'apport d'énergie non alcoolique lorsque l'énergie « de faible rendement » dérivée de l'alcool en constitue la source principale. Malabsorption et maldigestion liées à une diminution des sels biliaires intraluminaires, à la pullulation bactérienne ou à l'entéropathie concomitante peuvent accroître les pertes nutritionnelles.

Alors que l'importance d'une ingestion réduite ou d'une malabsorption peut être sous-estimée, il est de plus en plus probable que des modifications métaboliques inhérentes à l'hépatopathie chronique jouent un rôle déterminant dans la pathogénie de la malnutrition [12]. L'oxydation glucidique diminuée et lipidique augmentée sont les altérations majeures de la phase post-absorptive. Le profil métabolique du jeûne nocturne du cirrhotique ressemble à celui observé au cours de la dénutrition chronique ou du jeûne prolongé [13]. Les lipides sont oxydés comme substrat énergétique préférentiel, et la lipolyse est accrue avec une mobilisation active des graisses à partir des dépôts graisseux. Cet état de dénutrition accélérée entraîne une utilisation précoce des substrats alternatifs, avec mobilisation des protéines et du glycogène.

L'hyperinsulinémie et la résistance périphérique à l'insuline sont les principales perturbations du métabolisme glucidique. Les travaux utilisant la technique du clamp glycémique ont montré que l'utilisation non oxydative des sucres était modifiée suite à une réduction du transport glucidique et de sa captation dans les muscles squelettiques [14, 15].

Le renouvellement protéique est décrit comme normal ou accéléré chez le patient cirrhotique. Bien que la majorité des cirrhotiques en état stable aient une balance azotée normale, un état hypercatabolique peut survenir durant des périodes d'ingestion alimentaire insuffisante, de maladies intercurrentes ou de complications [16]. Les besoins protéiques pour atteindre une balance azotée équilibrée sont élevés,

en dépit d'une utilisation protéique adéquate au cours de la renutrition [17, 18]. L'effet d'épargne azotée du glucose, de même que l'effet du glucose sur la clairance hépatique de l'azote, sont altérés [19].

Des résultats très variables ont été rapportés concernant les dépenses énergétiques. On a rapporté une dépense énergétique de repos normale chez la plupart des patients ayant une hépatopathie cliniquement stable [20]. Néanmoins, un hypermétabolisme est fréquemment observé dans les stades avancés de la maladie. Dans une étude récente, 31 % des patients avec une maladie hépatique terminale subissant une transplantation du foie étaient hypermétaboliques [21]. L'hypermétabolisme constitue une manifestation systémique de la maladie hépatique, essentiellement attribuée à une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique. La présence d'ascite augmente par elle-même la consommation énergétique de repos d'environ 10 % [22]. Des infections intercurrentes ou des situations de stress augmentent également les besoins énergétiques.

CARACTÉRISTIQUES DE LA MALNUTRITION

La malnutrition est généralement qualifiée de malnutrition protéino-énergétique chez les patients souffrant de maladies du foie de par la coexistence d'une malnutrition protéique (de type kwashiorkor) et d'une malnutrition énergétique (de type marasme) [2, 23].

Les déficits en micronutriments (vitamines et oligo-éléments) sont souvent associés à la malnutrition protéino-énergétique. Les caractéristiques et la sévérité de la malnutrition sont cependant difficiles à définir parce que la plupart des paramètres traditionnellement utilisés pour diagnostiquer une malnutrition ont d'importantes limites en cas de maladie hépatique.

Les limitations les plus importantes concernent ceux utilisés pour l'évaluation de la malnutrition protéique. Chez des patients sans affection hépatique, une concentration réduite en protéines viscérales reflète une diminution des apports de substrats. Les concentrations d'albumine, de transthyrétine, de transferrine et de RBP (*retinol binding protein*) sont les marqueurs du compartiment des protéines viscérales les plus utilisés [24]. Chez les patients atteints de maladies du foie, leur signification d'ordre nutritionnel est perturbée par un certain nombre de facteurs incluant le dysfonctionnement des synthèses hépatiques, les altérations de la balance hydrosodée, la réponse inflammatoire aiguë. Ainsi, le statut en protéines viscérales reflète davantage la sévérité de la maladie hépatique que l'état nutritionnel.

Chez des patients dénutris, la déplétion protéique est généralement associée à des perturbations importantes des fonctions immunitaires [25]. Cependant, chez les patients avec maladie du foie, aucune corrélation n'a été trouvée entre les paramètres nutritionnels et les altérations immunologiques [2], suggérant que les déficits immunologiques reflètent davantage les altérations non nutritionnelles que nutritionnelles. De ce fait, les concentrations de protéines sériques au même titre que les paramètres immunologiques sont inadéquats en tant que marqueurs nutritionnels dans les maladies chroniques du foie.

Le statut nutritionnel peut être mieux évalué par des mesures anthropométriques et d'autres méthodes indirectes d'analyse de la composition corporelle.

Le rapport créatinine-taille (c'est-à-dire le rapport entre l'excrétion urinaire de créatinine mesurée sur 24 heures par rapport à l'excrétion attendue au sein d'une population appariée pour l'âge et le sexe, exprimé en pourcentage) est un bon indicateur de la masse musculaire dans la mesure où la fonction rénale n'est pas perturbée. Il est vrai que cette complication est fréquente dans les hépatopathies avancées, même en présence de concentrations normales de créatininémie parce que la créatinémie sérique surestime de près de 50 % la fonction glomérulaire chez ces patients [26]. De plus, un recueil urinaire complet est difficile à obtenir surtout chez des patients oliguriques.

La mesure anthropométrique du pli cutané est considérée comme une méthode cliniquement utile pour l'évaluation de la composition corporelle chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques [27, 28]. Cette méthode simple et peu coûteuse n'est pas affectée par des facteurs non nutritionnels qui peuvent perturber l'interprétation d'autres paramètres comme le poids corporel, la concentration sérique des protéines et les tests immunologiques. Cette méthode est efficace pour détecter des signes minimes ou modérés de malnutrition, qui sont difficiles à reconnaître cliniquement [2]. Les paramètres anthropométriques fondés sur la circonférence du biceps médian (CMB) et l'épaisseur du pli cutané tricipital (PCT) peuvent être mesurés de manière correcte même en cas de rétention hydrosodée, qui se manifeste moins au niveau des membres supérieurs. La mesure du PCT procure une estimation de la masse grasse corporelle alors que la mesure de la circonférence bicipitale estime la masse musculaire squelettique. L'erreur intra- ou inter-observateur – qui représente la principale limite des mesures basées sur le PCT – peut être minimisée si la méthode est standardisée et l'observateur expérimenté.

L'analyse de l'impédance bioélectrique fournit une évaluation plus précise de la composition corporelle chez le sujet sain, mais sa validité a été remise en question chez des patients avec une maladie du foie et une rétention hydrique. La plupart des auteurs s'accordent pour dire que l'analyse de l'impédance bioélectrique est de valeur limitée pour déterminer les masses maigre et grasse ainsi que l'eau corporelle totale chez des patients avec ascite [29, 30]. Les instruments à fréquences multiples ou les mesures de l'impédance segmentaire pourraient devenir à l'avenir des mesures plus adéquates, mais sont actuellement considérées comme des techniques expérimentales.

Les méthodes les plus précises d'évaluation de la composition corporelle incluant l'activation neutronique, les méthodes de dilution isotopique ou l'absorptiométrie biphotonique ne sont généralement pas disponibles pour une utilisation en pratique courante [28].

La prévalence et la sévérité de la malnutrition chez des patients atteints d'hépatopathies chroniques sont difficiles à définir à cause des différents critères utilisés pour diagnostiquer une malnutrition. Un taux très élevé de malnutrition, allant de 80 à 100 %, est rapporté dans les études où les concentrations de protéines viscérales et les mesures immunologiques sont utilisées dans l'évaluation nutritionnelle.

Dans le travail initial de Mendenhall et al. [23], portant sur 363 hommes ayant une hépatite alcoolique, la malnutrition protéino-énergétique était évaluée à partir de paramètres anthropométriques, de la concentration des protéines viscérales et de paramètres immunologiques [23]. L'état nutritionnel était anormal chez tous les patients avec une maladie hépatique. Certains signes associés au marasme étaient observés dans 86 % des cas, des manifestations de type kwashiorkor l'étant dans 100 %. Des résultats similaires ont été rapportés dans une autre étude publiée par Mendenhall et al. [31] dans laquelle l'état nutritionnel était évalué par un score de malnutrition protéino-énergétique établi à partir de 16 paramètres nutritionnels différents. Les déficits les plus sévères concernaient la masse protéique, en particulier les protéines viscérales à demi-vie courte (RBP et transthyrétine) [31].

D'autres études ont rapporté une incidence plus faible de malnutrition lorsque l'état nutritionnel a été évalué par la mesure du pli cutané. Plusieurs études récentes portant sur des effectifs importants de patients cirrhotiques font état d'une prévalence d'anomalies anthropométriques allant de 30 % à 35 % [2, 32, 33]. Thuluvat et Triger [33] ont étudié 132 patients consécutifs non sélectionnés avec maladies chroniques du foie (hépatopathie alcoolique, cirrhose cryptogénique, cirrhose biliaire primitive et

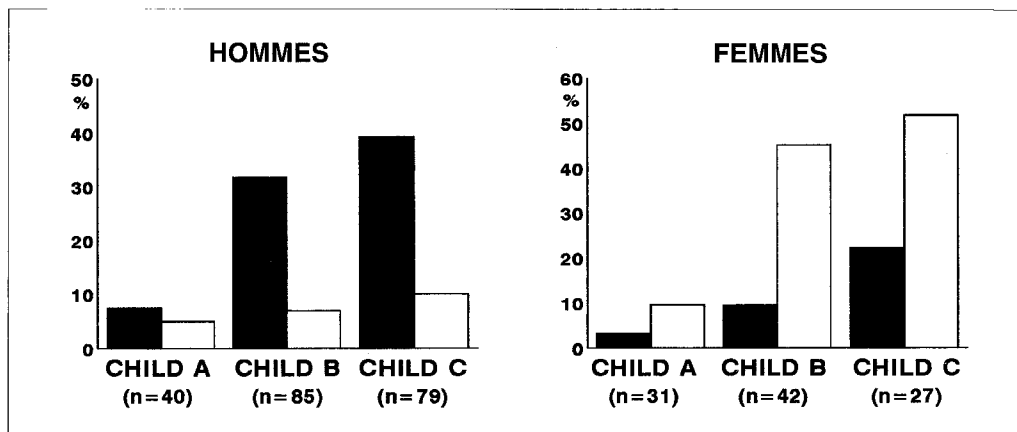


Figure 1. Prévalence de la perte de masses maigre (colonnes noires) et grasse (colonnes blanches) chez des hommes et des femmes cirrhotiques en fonction de la sévérité de la maladie (score de Child-Pugh). Masse grasse et masse maigre ont été évaluées par anthropométrie [2]. La prévalence de perte de masse maigre ou grasse est significativement différente entre hommes et femmes aux stades Child B et C ($p < 0,001$).

hépatite chronique active); 35 % de la population étudiée avaient une masse musculaire au niveau du bras inférieure au 5^e percentile, et 19 % une masse grasse en dessous du 5^e percentile.

Le projet coopératif multicentrique italien sur la nutrition dans la cirrhose du foie inclut plus de 1 400 patients avec cirrhoses d'origine différente; 75 % furent étudiés en cours d'hospitalisation et 25 % de manière ambulatoire [32]. Les masses maigre et grasse mesurées au niveau du bras étaient inférieures au 5^e percentile pour 30 % de la population étudiée. Notre équipe a rapporté des résultats semblables dans un groupe de 120 patients consécutifs hospitalisés avec cirrhose alcoolique ou d'origine virale [2]. Dans notre série aussi bien que dans d'autres [32, 33], les valeurs moyennes de mesures anthropométriques ont montré une faible sensibilité pour détecter une malnutrition à cause de larges variations des données au sein de la population. Un nombre important de patients ont montré des valeurs de CMB ou de PCT supérieures au 50^e percentile, et certains d'entre eux ont été considérés en surcharge pondérale ou même obèses. Il est aussi intéressant de noter que les femmes avec cirrhose présentaient une déplétion préférentielle du compartiment grasseux à l'inverse des hommes qui avaient surtout une déplétion de la masse musculaire [2, 32]. Les différences de sexe pour la masse grasse et la masse musculaire ont été confirmées dans une étude récente portant sur 304 patients hospitalisés (communication personnelle) (figure 1). Cette observation, même si elle n'est pas facile à expliquer, doit être prise en compte à cause de l'implication clinique différente d'une déplétion de la masse grasse ou

musculaire. Alors que le profil de la malnutrition chez les femmes ressemble à celui observé au cours d'autres maladies chroniques, les sujets mâles se comportent comme des patients en situation critique aiguë.

Aussi bien dans les maladies chroniques qu'au cours d'un jeûne prolongé, les adaptations métaboliques qui surviennent entraînent une utilisation préférentielle des graisses à la place des acides aminés, en vue de permettre une épargne de protéines musculaires. Ces mécanismes sont défectueux en cas de maladies sévères ou de situations de stress. Dans cette circonstance, une perte préférentielle de la masse maigre survient, en relation avec des modifications neuro-hormonales complexes [34, 35].

De manière intéressante, des altérations nutritionnelles spécifiques en fonction du sexe ont été démontrées dans des modèles expérimentaux de maladie hépatique. Un retard de croissance et une malnutrition sont survenus uniquement chez des rats mâles après anastomose portocave [36]. Ces déficits sont associés en fonction du sexe à des modifications spécifiques de l'hormone de croissance, de l'œstradiol sérique et du rapport œstradiol sur testostérone. Dans cette optique, on peut supposer que les altérations hormonales liées au sexe peuvent être, du moins en partie, responsables des différences de profils de malnutrition observées entre hommes et femmes atteints de cirrhose du foie. D'autres explications incluent une composition corporelle différente entre les deux sexes ou une différence entre les valeurs standards au sein des populations italiennes ou américaines. Or, à cause du manque de valeurs de référence italiennes comparables, les tables de

Frisancho [37] ont été utilisées comme standards pour la CMB et le PCT dans ces études. Même si on ne peut exclure totalement cette hypothèse, elle paraît toutefois peu probable puisque dans une étude italienne multicentrique chez des sujets âgés, on n'a pas trouvé de différences entre les valeurs standards de PCT dans les populations américaine ou italienne, à la fois chez l'homme et chez la femme [38].

ÉTAT NUTRITIONNEL EN RELATION AVEC L'ÉTIOLOGIE ET LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE HÉPATIQUE

Une information considérable a été collectée sur la prévalence et la sévérité de la malnutrition dans la maladie chronique du foie [39]. Parmi les alcooliques, la plus forte prévalence d'anomalies nutritionnelles a été observée chez des patients hospitalisés avec cirrhose du foie ou hépatite alcoolique [23]. Alors que l'alcoolisme chronique entraîne souvent des déficits nutritionnels, surtout en vitamines et en minéraux, l'alcoolisme seul a été rarement associé à une malnutrition protéino-énergétique.

La malnutrition est aussi une complication fréquente chez les patients avec maladies hépatiques non alcooliques [2, 32, 33, 40]. Thiluvatt et Triger ont évalué les paramètres anthropométriques chez 132 patients avec maladies hépatiques chroniques, à la fois d'origine alcoolique ou non alcoolique (cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique auto-immune, hépatite virale et cirrhose cryptogénique). Les patients dénutris étaient également distribués entre les deux groupes de patients [33]. Dans l'étude émanant de notre laboratoire citée précédemment [32], nous avons comparé l'état nutritionnel dans deux groupes de patients avec une cirrhose alcoolique ou virale. Les patients avec cirrhose biliaire primitive ont été exclus, et la plupart des patients avec cirrhose alcoolique (environ 80 %) étaient abstinents d'alcool depuis au moins deux mois (période moyenne d'abstinence : $19,7 \pm 14,8$ mois). Les marqueurs immunologiques, anthropométriques et viscéraux, ainsi que la prévalence de malnutrition énergétique et protéique, étaient comparables dans les deux groupes [2]. Le fait que les anomalies nutritionnelles étaient identiques chez des patients atteints de cirrhose éthylique ou virale suggère un mécanisme commun à la malnutrition, qui semble davantage lié aux conséquences de l'atteinte hépatique qu'à l'étiologie de l'hépatopathie. Bien que des degrés comparables de malnutrition ont été décrits chez des patients avec des maladies hépatiques d'origine différente, l'effet aggravant de la malabsorption des graisses dans la cirrhose biliaire avancée ou chez les gros buveurs du fait de la consommation chro-

nique d'alcool doit cependant être pris en considération. Morgan et al. [40] ont évalué l'état nutritionnel dans un groupe de patients avec cirrhose biliaire primitive et hépatite chronique active. Quarante-cinq pour cent des patients avec cirrhose biliaire primitive et 12 % de ceux avec hépatite chronique active ont été considérés dénutris [40]. Dans une autre étude, des patients avec une cirrhose biliaire primitive avancée ont montré une perte de muscle et de graisses plus prononcée que des patients atteints d'hépatite aiguë ou d'hépatite chronique active [41]. Dans le projet coopératif multicentrique italien sur la nutrition dans la cirrhose du foie, une prévalence plus élevée d'anomalies anthropométriques a été observée chez des patients avec cirrhose alcoolique par rapport à des patients avec cirrhose virale ou cryptogénique, l'état nutritionnel étant beaucoup plus altéré chez les buveurs actifs [32]. Malheureusement, les données sur la consommation d'alcool manquaient dans la majorité des autres études comparant les patients avec maladies de foie alcoolique et non alcoolique [3, 33], de telle sorte que le rôle précis de la consommation chronique d'alcool ne peut pas être bien déterminé.

Les déficiences en micronutriments sont souvent associées à une malnutrition protéino-énergétique, surtout dans les stades les plus avancés de maladies hépatiques [39]. Alors que les déficits en vitamines hydrosolubles sont vus plus fréquemment chez les alcooliques et les déficits en vitamines liposolubles sont caractéristiques des maladies cholestatiques, tous les patients avec une maladie de foie avancée peuvent développer des déficits en micronutriments. Les concentrations tissulaires de plusieurs micronutriments comme le zinc, le phosphore, le magnésium, les caroténoïdes, le tocophérol et les autres vitamines ont été trouvées fortement abaissées alors que la concentration sérique était normale [42, 43]. De ce fait, la survenue et la sévérité des déficiences en micronutriments sont sous-estimées dans les études fondées sur la concentration sanguine.

Dans la majorité des études mentionnées précédemment, la malnutrition était étroitement corrélée à la sévérité clinique de la maladie hépatique [2, 23, 32], confirmant le concept que la malnutrition est liée à la progression clinique de la maladie, indépendamment de sa cause.

ÉTAT NUTRITIONNEL ET SURVIE

Les cirrhotiques dénutris sont considérés depuis longtemps comme présentant un risque élevé de développer des complications postopératoires et une mortalité accrue. Une évaluation nutritionnelle subjective était l'une des cinq variables utilisées pour

estimer la survie après *shunt* vasculaire chirurgical, dans la classification initiale de Child et Turcotte [44]. L'évaluation nutritionnelle a été finalement remplacée par le temps de prothrombine dans le score de Child modifié par Pugh [45]. La relation entre l'état nutritionnel et le risque chirurgical a été confirmée pour des patients cirrhotiques ayant subi un *shunt* portocave [45] ou une autre laparotomie [47]. Il existait une liaison statistique entre l'évaluation subjective de l'état nutritionnel et la survie à 6 mois après transplantation hépatique dans l'étude de Shaw et al. [48] qui ont revu rétrospectivement 160 patients transplantés du foie. Une faiblesse de ces études est l'utilisation de paramètres subjectifs et non objectifs pour l'évaluation de l'état nutritionnel.

Un score composite qui inclut différents paramètres nutritionnels a été utilisé dans deux études de Mendenhall et al. [1, 31] pour évaluer la signification pronostique de la malnutrition. Dans l'étude coopérative de l'administration des vétérans sur l'hépatite alcoolique, un score nutritionnel incluant huit paramètres était significativement corrélé à la survie des patients à 1, 6 et 12 mois [1]. La validité pronostique d'un score élargi de malnutrition protéino-énergétique incluant 16 valeurs nutritionnelles a été confirmée par le même auteur dans un autre groupe de 271 patients avec hépatite alcoolique sévère. Les auteurs ont montré qu'il existait une différence nette de mortalité à 6 mois entre les patients avec malnutrition modérée (score de MPE entre 60-79 % de la normale) et ceux avec malnutrition sévère (score MPE < 60 %), $p < 0,012$ [31].

Un certain nombre de paramètres nutritionnels ou métaboliques, incluant des mesures anthropométriques [2, 31, 49], l'hypermétabolisme [21], l'*Insulin-like growth factor-1* [50, 51], la force musculaire [31] et les changements des hormones thyroïdiennes liés à la nutrition [52], se sont avérés posséder une valeur pronostique chez des patients avec maladie chronique du foie. Dans une étude prospective récente portant sur 1 053 patients cirrhotiques, suivis pendant une période de 33 mois, la présence d'une déplétion de la masse musculaire et/ou grasse, évaluées par la mesure de la CMB et du PCT, était associée à un risque accru de mortalité. Lorsque les patients étaient stratifiés en fonction des critères de Child-Pugh, la survie cumulée était abaissée chez des patients avec une masse musculaire diminuée, dans les catégories A et B de Child-Pugh [32]. Dans une autre étude prospective, les patients cirrhotiques avec PCT et/ou CMB inférieurs au 5^e percentile avaient un taux de survie plus faible au 3^e, 6^e, 12^e et 24^e mois par rapport aux autres patients [2]. Deux paramètres nutritionnels, l'hypermétabolisme et la diminution de la masse cellulaire corporelle (évaluée par BIA), semblent

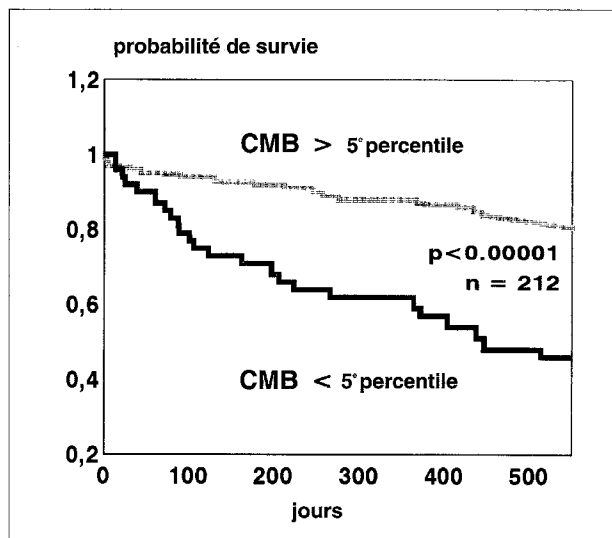


Figure 2. Courbes de survie en fonction de la CMB (inférieure ou supérieure au 5^e percentile).

posséder une valeur pronostique de la survie après transplantation hépatique. Selberg et al. [21] ont analysé différents marqueurs nutritionnels, cliniques et biologiques dans un groupe de 150 patients ayant une hépatopathie avancée avant transplantation du foie. La survie après transplantation tendait à être plus faible chez les patients hypermétaboliques et ceux ayant une masse cellulaire corporelle réduite. Un indice de risque basé sur l'hypermétabolisme et la réduction de la masse cellulaire permettait d'identifier les patients à haut risque.

Même si l'impact de la nutrition sur la survie a été démontré dans un certain nombre d'études, il est difficile de définir si la malnutrition représente un facteur de risque indépendant. La malnutrition est étroitement associée à la sévérité du dysfonctionnement hépatique, et la plupart des paramètres utilisés pour l'évaluation nutritionnelle sont dépendants de la capacité de synthèse du foie. Pour vérifier la valeur prédictive indépendante de l'état nutritionnel sur la survie, nous avons étudié une cohorte de 212 patients cirrhotiques, suivis pendant une période moyenne de deux ans [53]. Comme cela a été décrit antérieurement par notre équipe et par d'autres groupes, les patients avec des valeurs de masse musculaire et/ou de masse grasse inférieures au 5^e percentile montraient des taux de survie à court et à long terme inférieurs à ceux des patients situés au-dessus du 5^e percentile. Cependant, lorsque nous avons étudié les données selon l'analyse de régression multivariée de Cox, seule la CMB, et non le PCT, était un prédicteur indépendant de la survie (figure 2). Alors que d'autres études sont nécessaires

Tableau I. CMB et capacité pronostique du score de Child-Pugh. Résultats de l'analyse de régression multivariée de Cox.

| Variable | Coefficient de régression | Erreur standard | Amélioration du χ^2 | p |
|---------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|--------|
| CMB | - 1,18 | 0,30 | 13,16 | 0,0001 |
| Score de Child-Pugh | 0,26 | 0,06 | | |

pour confirmer cette observation, nos résultats suggèrent que la déplétion de la masse musculaire squelettique influence négativement la survie et ceci de manière indépendante par rapport à la dysfonction hépatique. De plus, ces données mettent davantage en exergue l'importance clinique d'une déperdition de la masse musculaire. Par rapport à de nombreux autres paramètres, l'indice créatinine/taille, marqueur de la masse musculaire squelettique, et la force de contraction de la main, indice de la fonction musculaire squelettique, ont été décrits comme les meilleurs indicateurs de survie chez des patients avec hépatite alcoolique, ce qui confirme notre interprétation. Une autre information importante de notre étude était que l'inclusion de la CMB dans le score de Child-Pugh augmentait sa capacité pronostique (communications personnelles) (*tableau I*). La validité de l'indice pronostique modifié, basé sur le score de Child et la CMB, a été confirmée dans un groupe de validation étudié par un autre centre italien. Alors que la classification de Child-Pugh est à présent le score pronostique le plus souvent utilisé dans les affections hépatiques, sa pertinence est souvent en défaut, en particulier en vue de sélectionner les patients pour une transplantation hépatique. Une mesure anthropométrique simple et peu coûteuse comme la CMB peut, mieux que des analyses de laboratoire difficiles et coûteuses, être aisément ajoutée à l'évaluation de ces patients pour donner une meilleure information pronostique.

De nombreuses raisons peuvent rendre compte de l'impact de la malnutrition sur la survie [52]. La malnutrition et les déficits nutritionnels perturbent les fonctions immunitaires, en particulier l'immunité retardée, le nombre de leucocytes et leur fonction, ainsi que l'intégrité des barrières anatomiques. Une perméabilité accrue de la barrière intestinale est considérée comme un important facteur de translocation bactérienne [53]. De plus, la déplétion de la masse musculaire altère la fonction musculaire respiratoire, favorisant de ce fait les infections du tractus respiratoire. Les muscles respiratoires se comportent comme d'autres muscles squelettiques, et on a pu prouver que des déficiences nutritionnelles pouvaient compromettre leur fonction. Toutes ces altérations peuvent contribuer à une susceptibilité

accrue aux infections des patients atteints de maladie hépatique chronique. Les déficiences nutritives peuvent aussi altérer la capacité de régénération du foie et la récupération fonctionnelle en réduisant la synthèse des protéines, celle d'enzymes dépendant de micronutriments pour leur activité, et celle des facteurs de croissance. On a montré que la malnutrition était un facteur de risque pour l'encéphalopathie hépatique [54]. Chez des patients hypercataboliques, des acides aminés aromatiques sont libérés par les muscles squelettiques aggravant le rapport défavorable entre les acides aminés aromatiques et ramifiés. Enfin, on a suggéré qu'un déficit en zinc, une carence fréquente chez les patients dénutris avec maladie hépatique, était susceptible de contribuer aux altérations neurologiques caractéristiques de l'encéphalopathie hépatique [55]. Le zinc est un cofacteur d'enzymes du cycle de l'urée, qui détoxifie l'ammoniaque, et représente une substance clé dans le métabolisme de plusieurs neuromédiateurs. Des déficits en d'autres micronutriments (vitamines ou oligoéléments) sont impliqués dans l'apparition de syndromes spécifiques, tels que neuropathie périphérique, cardiomyopathie, ostéodystrophie, anomalies de coagulation et anémie, qui peuvent contribuer à la détérioration de l'état clinique.

En conclusion, une surveillance étroite de l'état nutritionnel est d'une importance cruciale chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques afin de fournir une information pronostique plus précise et de sélectionner les patients pour le traitement.

Une meilleure définition des anomalies nutritionnelles pourrait contribuer à optimiser le support nutritionnel et à individualiser de nouveaux types d'approches nutritionnelles dans des situations cliniques différentes.

RÉFÉRENCES

- Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis II: prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986 ; 43 : 213-8.
- Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 63 : 602-9.

- 3 Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig* 1992 ; 70 : 478-86.
- 4 Merli M, Riggio O, Dally L, Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996 ; 23 : 1041-6.
- 5 Kalman DR, Saltzman JR. Nutrition status predicts survival in cirrhosis. *Nutr Rev* 1996 ; 54 : 217-9.
- 6 Bonkovski HL, Fiellin DA, Smith GS, Seaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized control led trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. 1. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 1991 ; 86 : 1200-8.
- 7 Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 200-5.
- 8 Hirsch S, Bunout D, De La Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1993 ; 17 : 119-24.
- 9 Cabré E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Banares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 715-20.
- 10 Mezey E, Caballeria J, Mitchell MC, Pares A, Herlong HF, Rodés J. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled clinical trial. *Hepatology* 1991 ; 14 : 1090-6.
- 11 Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hepatology* 1993 ; 17 : 564-76.
- 12 Müller MJ, Böker KHW, Selberg O. Metabolism of energy-yielding substrates in patients with liver cirrhosis. *Clin Investig* 1994 ; 72 : 568-79.
- 13 Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983 ; 72 : 1821-32.
- 14 Müller MJ, Willmann O, Rieger A, Fenk A, Selberg O, von zur Mühlen A, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis: on the possible role of the etiology of the cirrhosis, the clinical and nutritional state of the patients. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 2033-41.
- 15 Selberg O, Burchert W, van der Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis: a pet-scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 1897-902.
- 16 McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991 ; 11 : 265-77.
- 17 Swart GR, van den Berg JWO, van Vuure JK, Rievald T, Wattinema DL, Frenkel M. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. *Clin Nutr* 1989 ; 8 : 329-36.
- 18 Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *Br J Nutr* 1993 ; 69 : 665-79.
- 19 Hamberg O, Vilstrup H. Effects of glucose on hepatic conversion of aminonitrogen to urea in patients with cirrhosis: relationship to glucagon. *Hepatology* 1994 ; 19 : 45-54.
- 20 Müller MJ, Lante HV, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992 ; 15 : 782-94.
- 21 Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayer R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997 ; 25 : 652-7.
- 22 Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 738-44.
- 23 Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans administration cooperative study group on alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984 ; 76 : 211-22.
- 24 Silberman H. Evaluation of nutritional status. In: Silberman H, ed. *Parenteral and enteral nutrition*. Norwalk: Appleton Lange; 1989. p. 19-63.
- 25 Bistrian BR, Sherman M, Blackburn GL. Cellular immunity in adult marasmus. *Arch Intern Med* 1977 ; 137 : 1408-11.
- 26 Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 201-5.
- 27 Madden AM, Morgan MY. A comparison of skinfold anthropometry and bioelectrical impedance analysis for measuring percentage body fat in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994 ; 21 : 878-83.
- 28 Morgan MY, Madden A. The assessment of body composition in patients with cirrhosis. *Eur J Nucl Med* 1996 ; 23 : 213-25.
- 29 Guglielmi FW, Contento F, Laddaga L, Panella C, Francavilla A. Bioelectrical impedance analysis: experience with male patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991 ; 13 : 892-5.
- 30 Zillikens MC, van den Berg JWO, Wilson JHP, Swart GR. Whole body and segmental bioelectrical impedance analysis in patients with cirrhosis of the liver: changes after treatment of ascites. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 55 : 621-5.
- 31 Mendenhall CL, Moritz CE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein-energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. *J Parenter Enteral Nutr* 1995 ; 19 : 258-65.
- 32 Italian Multicentre Cooperative Project on nutrition in liver cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994 ; 21 : 317-25.
- 33 Thuluvath PJ, Triger D. Evaluation of nutritional status by using anthropometry in adults with alcoholic and nonalcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 269-73.
- 34 Daley BJ, Bistrian BR. Nutritional assessment. In: Zaloga GP, ed. *Nutrition in critical care*. St Louis: Mosby Year-book; 1994. p. 9-33.
- 35 Wilmore DW. Catabolic illness. Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 695-702.
- 36 Smanik EJ, Mullen KD, Giroski WG, McCullough AJ. The influence of portacaval anastomosis on gonadal and anterior pituitary hormones in a rat model standardized for gender, food intake, and time after surgery. *Steroids* 1991 ; 56 : 237-41.
- 37 Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981 ; 34 : 2540-5.
- 38 Meichionda N, Enzi G, Caviezel F. Epidemiologia della malnutrizione nei soggetti anziani. Lo studio multicentrico del CNR. *Giorn Geront* 1989 ; 37 : 563-87.
- 39 Morgan MY. Nutritional aspects of liver and biliary disease. In: Mc Intyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1991. p. 1339-88.
- 40 Morgan MY. Enteral nutrition in chronic liver disease. *Acta Chir Scand* 1991 ; 507 Suppl 1 : 81-90.
- 41 Di Cecco SR, Wieners EJ, Wiesner RH, Southorn PA, Plevak DJ, Krom RAF. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989 ; 64 : 95-102.

- 42 Leo MA, Rosman AS, Lieber CS. Differential depletion of carotenoids and tocopherol in liver disease. *Hepatology* 1993 ; 17 : 977-86.
- 43 McClain CJ, Marsano L, Burk RF, Bacon B. Trace metals in liver disease. *Semin Liv Dis* 1991 ; 11 : 321-38.
- 44 Child TC, Turcotte JG. Surgery in portal hypertension. In: Child TC, ed. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: WB Saunders; 1964. p. 1-85.
- 45 Pugh RNH, Murray-Lyon LM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973 ; 60 : 646-9.
- 46 Orloff MJ, Charter AC, Chandler JC, Condon JK, Grambort DE, Modafferj TR, et al. Portacaval shunt as emergency procedure in unselected patients with alcoholic cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet* 1975 ; 141 : 59-68.
- 47 Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984 ; 199 : 648-55.
- 48 Shaw BW, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TS. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival after liver transplantation. *Semin Liv Dis* 1985 ; 5 : 385-93.
- 49 Abad-Lacruz A, Cabré E, González-Huix F, Fernandez-Baneres F, Esteve M, Planas R, et al. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 382-7.
- 50 Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, et al. Nutritional and prognostic significance of Insulin-Like Growth Factor in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 1997 ; 13 : 185-90.
- 51 Möller S, Becker U, Juul A, Skakkebaek NE, Christensen E, and the EMALD group. Prognostic value of insulin-like growth factor-1 and its binding protein in patients with alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1073-8.
- 52 Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, et al. Nutritional and prognostic significance of serum hypothyroxinemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 115-21.
- 53 Alberino F, Caregaro L, Merkel C, Amodio P, Visentin A, Viamo S, et al. Nutrition status predicts survival in patients with liver cirrhosis [abstract]. *Eur J Intern Med* 1997 ; 8 Suppl. 1 : 24.
- 54 Porayko MK, Di Cecco S, O'Keefe SJD. Impact of malnutrition and its therapy on liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1991 ; 11 : 305-14.
- 55 Quiqley EMM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1996 ; 41 : 557-63.
- 56 Campo G, Viamo S, Caregaro L, Amodio P, Alberino A, Marchetti P, et al. Skeletal muscle depletion as a risk factor for central nervous system dysfunction in liver cirrhosis [abstract]. *Hepatology* 1998 ; 28 Suppl : 385 A.
- 57 Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1084-92.