

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1999

thèse n° 116 / 1

**ETUDE PRELIMINAIRE SUR L'INTERET DE LA
NUTRITION ENTERALE VERSUS L'ALIMENTATION
ORALE CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE
DENUTRI.**

THESE

pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**



Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 1999

par

Cécile De PASTORS épouse LAGARRIGUE

née le 06 novembre 1967 à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur B. PILLEGAND
Monsieur le Professeur B. DESCOTTES
Monsieur le Professeur D. SAUTEREAU
Monsieur le Professeur D. VALLEIX
Monsieur le Docteur J. C. DESPORT
Monsieur le Docteur L. GAMEIRO

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

| | |
|---------------------------------|--|
| ADENIS Jean-Paul * (C.S) | OPHTALMOLOGIE |
| ALAIN Jean-Luc (C.S) | CHIRURGIE INFANTILE |
| ALDIGIER Jean-Claude | NEPHROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD François (C.S) | MEDECINE INTERNE |
| ARNAUD Jean-Paul (C.S) | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| BARTHE Dominique | HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE |
| BAUDET Jean (C.S) | CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE |
| BENSAID Julien (C.S) | CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE |
| BERTIN Philippe | THERAPEUTIQUE |
| BESSEDE Jean-Pierre | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE |
| BONNAUD François (C.S) | PNEUMOLOGIE |
| BONNETBLANC Jean-Marie (C.S) | DERMATOLOGIE |
| BORDESSOULE Dominique (C.S) | HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION |
| BOULESTEIX Jean (C.S) | PEDIATRIE |
| BOUTROS-TONI Fernand | BIostatistique ET Informatique MEDICALE |
| BRETON Jean-Christian | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| CATANZANO Gilbert | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre | RADIOTHERAPIE |
| CHRISTIDES Constantin | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| COGNE Michel | IMMUNOLOGIE |
| COLOMBEAU Pierre (C.S) | UROLOGIE |
| CUBERTAFOND Pierre (C.S) | CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE |
| DARDE Marie-Laure (C.S) | PARASITOLOGIE |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S) | PEDIATRIE |
| DENIS François (C.S) | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| DESCOTTES Bernard (C.S) | ANATOMIE |
| DUDOGNON Pierre (C.S) | REEDUCATION FONCTIONNELLE |
| DUMAS Jean-Philippe | UROLOGIE |
| DUMAS Michel (C.S) | NEUROLOGIE |
| DUMONT Daniel | MEDECINE DU TRAVAIL |
| DUPUY Jean-Paul (C.S) | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| FEISS Pierre (C.S) | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE |
| GAINANT Alain | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| GAROUX Roger (C.S) | PEDOPSYCHIATRIE |
| GASTINNE Hervé (C.S) | REANIMATION MEDICALE |
| GAY Roger | REANIMATION MEDICALE |
| HUGON Jacques (C.S) | HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE |
| LABROUSSE Claude | REEDUCATION FONCTIONNELLE |
| LABROUSSE François (C.S) | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE |
| LASKAR Marc (C.S) | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| LAUBIE Bernard (C.S) | ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES |
| LEGER Jean-Marie (C.S) | PSYCHIATRIE D'ADULTES |
| LEROUX-ROBERT Claude (C.S) | NEPHROLOGIE |
| MABIT Christian | ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| MELLONI Boris | PNEUMOLOGIE |
| MENIER Robert (C.S) | PHYSIOLOGIE |
| MERLE Louis | PHARMACOLOGIE |
| MOREAU Jean-Jacques (C.S) | NEUROCHIRURGIE |
| MOULIES Dominique | CHIRURGIE INFANTILE |

.../...

NATHAN-DENIZOT Nathalie
PECOUT Claude (C.S)
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RAVON Robert (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TABASTE Jean-Louis
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A ma famille,

A notre maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur **Bernard PILLEGAND**
Professeur des Universités d'Hépatogastro-Entérologie
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service,

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous avons pu bénéficier de votre expérience et de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre jury,

Monsieur le Professeur **Bernard DESCOTTES**

Professeur d'Anatomie

Chirurgien des Hôpitaux,

Chef de Service,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites de juger notre thèse.

Nous avons apprécié vos qualités chirurgicales et humaines.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

A notre jury,

Monsieur le Professeur **Denis SAUTEREAU**
Professeur des Universités d'Hépatogastro-Entérologie
Praticien Hospitalier,

Nous sommes heureux de vous compter parmi nos juges. Votre dynamisme et vos qualités d'endoscopiste sont un exemple pour nous tous.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

A notre jury,

Monsieur le Professeur **Denis VALLEIX**

Professeur d'Anatomie

Chirurgien des Hôpitaux,

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

Nous avons apprécié vos qualités humaines et la rigueur de votre enseignement.

Soyez assuré de toute notre estime.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur **Jean Claude DESPORT**,

Praticien Hospitalier,

Nous avons beaucoup apprécié votre disponibilité dans l'élaboration de ce travail.

Votre rigueur scientifique, votre faculté de réflexion sont un exemple à suivre.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A notre membre invité,

Monsieur le Docteur **Luis GAMEIRO**

Praticien Hospitalier,

Je vous suis reconnaissante de juger ce travail. Je n'oublierai pas mon passage dans votre service.

Veillez trouver ici l'expression de ma considération.

Au Docteur **Pierre Marie Preux**,

Pour son aimable participation à la réalisation de ce travail et sa grande disponibilité.

A l'équipe des diététiciennes, notamment Madame **FORT** et Madame **LAREYNIE**, pour leur participation à ce travail et leur présence régulière auprès des patients.

PLAN

INTRODUCTION

DENUTRITION ET CIRRHOSE

PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DE L'INSUFFISANCE HEPATIQUE

ETUDE PERSONNELLE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

La malnutrition est un phénomène fréquent au cours des hépatopathies chroniques. Sa prévalence est estimée, à partir de critères anthropométriques, à environ 30 % en cas de cirrhose (65, 90) et augmente avec sa sévérité, soit entre 60 et 80 % chez les patients ayant un score de Child Pugh C (65, 84). Elle conditionne le pronostic du sujet cirrhotique puisqu'il a été montré qu'elle est associée à une morbidité et une mortalité plus élevées (20, 25, 103, 104). Néanmoins, Merli et al. ont montré au cours d'une étude en analyse multivariée que l'état nutritionnel ne pouvait pas être considéré à lui seul comme un facteur prédictif de mortalité indépendant dans une population de sujets cirrhotiques, à la différence d'autres complications de la cirrhose telles que l'insuffisance hépato-cellulaire, l'ascite ou les varices œsophagiennes, qui elles représentent des facteurs pronostiques indépendants (90).

L'alcoolisme s'accompagnant souvent d'un mauvais état nutritionnel, même en l'absence d'hépatopathie, il a été suggéré que la malnutrition était plus fréquente chez les patients souffrant de cirrhose alcoolique que chez les patients ayant des hépatopathies d'autres étiologies. Cette situation a bien été constatée dans deux travaux (65, 98). Néanmoins, une étude récente de Sarim et al. n'a pas trouvé de différence dans la prévalence de la malnutrition chez le sujet cirrhotique qu'il soit alcoolique ou non (136).

L'importance pronostique de la malnutrition chez l'insuffisant hépatique peut être étayée par le fait que l'assistance nutritionnelle s'est révélée efficace dans plusieurs circonstances, telles que l'hépatopathie alcoolique (2, 12, 15, 22, 72, 85, 86, 107, 111, 142),

en péri-opératoire (51, 129, 151) ou sur la défaillance hépato-cellulaire elle-même (63, 66, 117).

Cette assistance nutritionnelle au cours de l'insuffisance hépatique vise trois objectifs essentiels : améliorer l'état nutritionnel et la fonction hépatique, faire régresser une encéphalopathie lorsqu'elle existe et prolonger la survie.

Une diminution du taux de mortalité n'a été retrouvée que dans une seule étude, comparant la nutrition entérale à une alimentation orale ad libitum (22). Néanmoins, cette réduction de la mortalité ne portait que sur le court terme, l'effectif des patients était faible et les groupes non initialement appariés, ce qui rendait l'interprétation du résultat délicate.

Ainsi, l'amélioration du pronostic de ces patients ne pourra être appréciée qu'après plusieurs années de suivi dans le cadre d'études prospectives.

En fait, l'intérêt de la nutrition entérale comparée à une alimentation orale ad libitum chez le patient cirrhotique dénutri n'a été que peu de fois évalué (15, 22, 66). Ces études remontent à ces dix dernières années, faisant appel à des supports nutritionnels différents, qui ne sont plus disponibles pour la plupart sur le marché français. Dans le travail effectué, nous avons cherché à évaluer le bénéfice d'une nutrition entérale utilisant un produit de commercialisation courante en France par rapport à une alimentation orale contrôlée, durant trois semaines de support nutritionnel. L'étude a été prospective et a porté sur des paramètres cliniques, biologiques et anthropométriques.

DENUTRITION ET CIRRHOSE

2. DENUTRITION ET CIRRHOSE

Il est impératif de bien comprendre la physiopathologie de la malnutrition au cours des hépatopathies pour bien conduire un traitement nutritionnel. L'alcool étant la cause d'hépatopathie la plus fréquente en France, nous nous intéresserons également aux conséquences nutritionnelles de l'alcoolisme.

2.1. CAUSES DE LA MALNUTRITION

La dénutrition est d'origine multifactorielle en cas d'insuffisance hépatique (35, 40, 101, 123, 140) :

2.1.1. DIMINUTION DES APPORTS ALIMENTAIRES

Elle est fréquente au cours des hépatopathies et s'aggrave parallèlement avec leur sévérité (84, 136). Elle est en rapport avec une anorexie et des nausées que l'on retrouve dans plus de la moitié des cas, et avec des altérations de la perception du goût et de la satiété (3). De plus, les hospitalisations prolongées dont bénéficient régulièrement ces patients ainsi que les restrictions diététiques imposées par certaines complications (régime sans sel strict ou hypoprotidique) diminuent souvent la saveur des aliments. Chez le sujet alcoolique, la présence d'une cirrhose s'accompagne fréquemment d'une baisse des apports protéiques contribuant à la diminution des activités de synthèse hépatique et donc aggravant par ce biais

le déficit nutritionnel. Mendenhall et al. ont montré qu'un faible apport protéino-calorique s'accompagnait d'une augmentation de la mortalité chez l'insuffisant hépatique (86).

2.1.2. SYNDROME DE MALABSORPTION ET DE MALDIGESTION

Le syndrome de malabsorption porte notamment sur les graisses et les vitamines liposolubles mais aussi sur le D-xylose, le lactose, les protides et l'acide folique (114). Il est dû en partie à une diminution de la sécrétion des acides biliaires (surtout vrai au cours de la cirrhose biliaire primitive (123)) ne permettant plus la solubilisation efficace des lipides alimentaires. Il s'y associe souvent une insuffisance pancréatique exocrine, fréquente chez les sujets alcooliques, ainsi qu'une diminution des capacités d'absorption de la muqueuse intestinale par un effet toxique direct de l'alcool sur les enzymes de la bordure en brosse. Une entéropathie exsudative a pu également être observée (54). La sévérité de l'insuffisance hépatique, l'hypertension portale et la présence de lésions muqueuses ont été rendues responsables de cette déperdition protéique (20).

2.1.3. ALTERATIONS DU METABOLISME ENERGETIQUE ET DES NUTRIMENTS

2.1.3.1. RAPPEL SUR LE METABOLISME DE L'ETHANOL

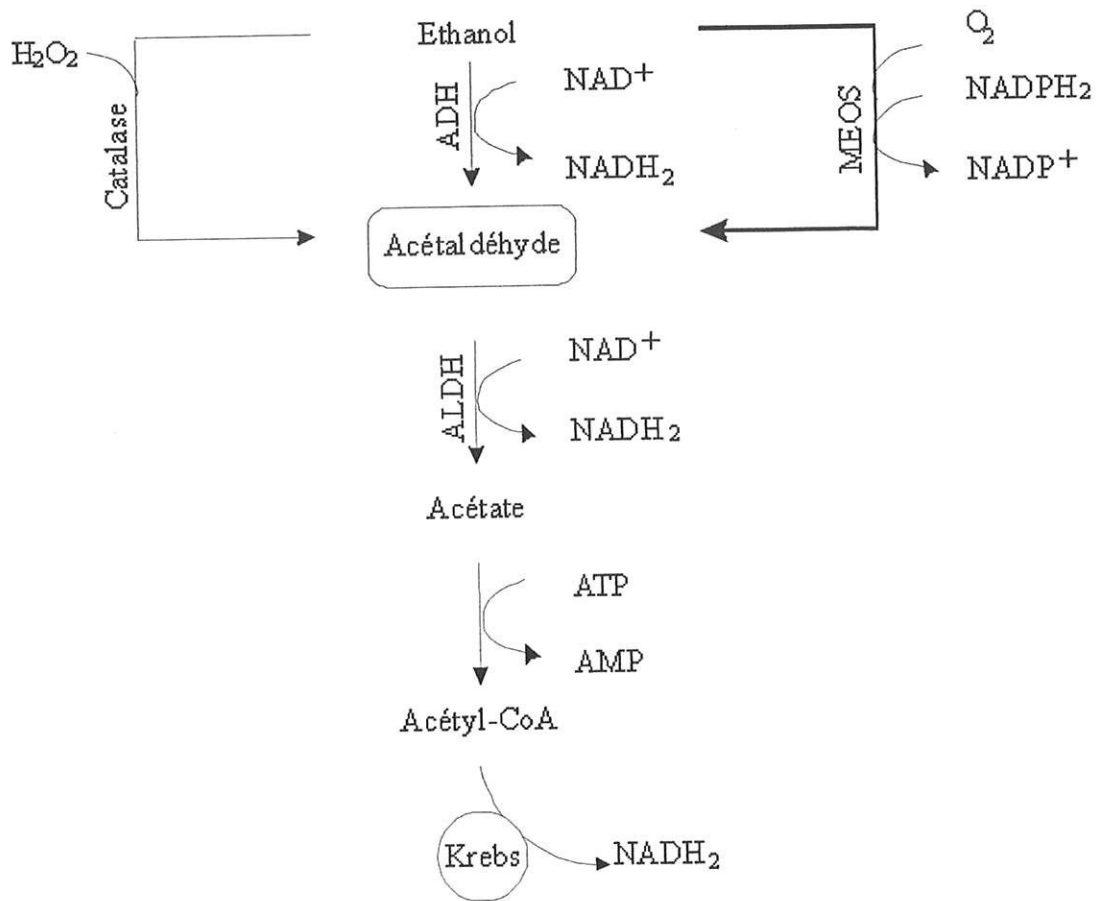


Figure 1 : métabolisme de l'éthanol

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADH_2 ($\text{NADH} + \text{H}^+$) : Nicotinamide Adénine Dinucléotide, forme réduite

NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NADPH_2 ($\text{NADPH} + \text{H}^+$) : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate, forme réduite

ATP : Acide Adénosine Tri-Phosphorique

AMP : Acide Adénosine Mono-Phosphorique

ADH : Alcool Déshydrogénase

MEOS : Microsomal Ethanol Oxidizing System

ALDH : Acétaldéhyde Déshydrogénase

Acétyl-CoA : Acétyl-Coenzyme A

La plus grande partie de l'éthanol ingéré (90 à 95 %) est métabolisée, principalement au niveau du foie, en acétaldéhyde puis acétate. La fraction non métabolisée est excrétée sous forme inchangée par les poumons, les reins et dans la sueur. La transformation de l'éthanol en acétaldéhyde peut faire appel à trois complexes enzymatiques (fig. 1) (59, 74, 123) :

- *l'alcool déshydrogénase (ADH)* : c'est la voie prédominante chez le sujet sain. Elle se localise principalement dans les hépatocytes, mais aussi dans les cellules épithéliales gastriques. L'ADH gastrique étant moins abondante chez la femme, cela explique les différences de tolérance à l'éthanol liées au sexe. Par ailleurs, elle peut parfois expliquer jusqu'à 20 à 70 % du métabolisme de l'éthanol ingéré, selon la dose (8).
- *le microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)* : c'est une monooxygénase dépendante du cytochrome P450. Ce complexe est inductible par l'éthanol et intervient lorsque l'éthanolémie dépasse 0,5 g/L. Cette voie devient donc importante chez les sujets éthyliques chroniques. L'induction du cytochrome P450 a des conséquences sur le métabolisme des médicaments également métabolisés par cette voie.
- *la catalase* : c'est une voie mineure qui nécessite de l' H_2O_2 (eau oxygénée) comme cofacteur, et celui-ci est peu abondant dans l'organisme.

C'est l'acétaldéhyde qui est responsable des manifestations désagréables lors de l'ingestion d'éthanol en provoquant un relargage de substances vasoactives qui entraîne flush,

céphalées et nausées. Puis l'acétaldéhyde est transformé en acétate par l'*acétaldéhyde déshydrogénase* (ALDH) et l'acétate est activé en acétyl-coenzyme A pour être oxydé, dans le foie et les tissus périphériques, par le cycle de Krebs produisant ainsi du NADH_2 .

Théoriquement, l'oxydation complète de l'éthanol produit 7,1 kcal. par gramme mais, consommé en grande quantité, il n'est pas utilisé efficacement comme substrat énergétique. En effet, l'éthanol ne peut pas être mis en réserve et son métabolisme énergétique se fait au détriment des autres nutriments. De plus, aux fortes concentrations d'éthanol, la voie métabolique du *MEOS* est utilisée, ce qui augmente la consommation d'énergie puisque cette voie consomme du NADPH. Paradoxalement, l'*alcool déshydrogénase* entraîne une production de NADH_2 qui pourrait théoriquement être utilisé par la mitochondrie pour la synthèse d'ATP, mais l'alcool altère les fonctions mitochondriales (113). Pour toutes ces raisons, on a pu dire que l'alcool apportait des « calories vides ».

2.1.3.2. LE METABOLISME ENERGETIQUE

Le foie a une activité métabolique intense. Il consomme à lui seul 20 % de la dépense énergétique totale de l'organisme au repos alors qu'il ne représente que 2 % du poids corporel (103).

La dépense énergétique de repos d'un organisme sain est évaluée facilement par les équations de Harris-Benedict (60). Par contre, elles ne peuvent plus s'appliquer à l'insuffisant hépatique en raison de la modification des rapports entre les différents compartiments de l'organisme du fait de l'expansion majeure chez certains malades du secteur hydrique extra-

cellulaire (27, 75, 83) . C'est pourquoi la mesure de la dépense énergétique de repos chez ces sujets fait appel à la calorimétrie indirecte.

Le sujet cirrhotique stable peut avoir une dépense énergétique de repos normale (91), mais la plupart du temps, celle-ci est augmentée lorsqu'on l'exprime par unité de masse maigre (75) en raison d'un hypermétabolisme et d'une augmentation de la consommation d'oxygène, essentiellement dans le territoire extra-hépatique (27, 103, 104). En effet, les modifications de la circulation systémique lors d'une hépatopathie chronique induites par l'activation du système rénine-angiotensine, du système nerveux sympathique et de la vasopressine contribuent à l'augmentation de la dépense énergétique. Par ailleurs, elle est d'autant plus importante que l'hépatopathie est sévère (27), ou associée à des complications telles que l'insuffisance hépato-cellulaire aiguë (138) ou la présence d'une ascite (43). Dans ce dernier cas, Dolz et al. ont retrouvé une augmentation de la dépense énergétique de repos du sujet cirrhotique présentant une ascite lorsqu'ils ont comparé cette dépense énergétique (mesurée par calorimétrie indirecte) avant et après l'évacuation de l'ascite. Approximativement, elle était diminuée de 10 kcal/jour et par litre d'ascite retiré (43). Donc ce liquide ne doit pas être considéré comme un volume inerte. Il s'associe le plus souvent à une augmentation de la dépense énergétique de repos, pouvant s'expliquer par les modifications hémodynamiques engendrées par la décompensation œdémateuse. On peut imaginer que d'autres complications telles que l'hémorragie digestive ou un syndrome septique augmentent cette dépense énergétique, mais cela n'a pour l'instant jamais été étudié.

Cette augmentation de la dépense énergétique de repos, très souvent rencontrée dans l'insuffisance hépatique d'autant plus qu'elle est avancée, vient donc aggraver un état

nutritionnel la plupart du temps déjà précaire chez ces sujets. Il a été montré qu'elle est associée à un taux de mortalité plus important après transplantation hépatique pour hépatopathie chronique (16, 102, 105, 135). Cela peut contribuer peut-être à donner une valeur pronostique à l'augmentation de la dépense énergétique du sujet cirrhotique non transplanté, mais pour l'instant cela n'a jamais été démontré.

2.1.3.3. LE METABOLISME GLUCIDIQUE ET LIPIDIQUE

Plusieurs études ont démontré l'utilisation préférentielle et plus importante des lipides au cours du jeûne chez l'insuffisant hépatique, amenant à dire que ces sujets ont un comportement de « jeûne accéléré » (91, 104). En effet, on observe une diminution du pourcentage de calories provenant des glucides et une augmentation des calories provenant des lipides, jusqu'à des valeurs que l'on n'obtient habituellement chez le sujet sain qu'après un jeûne prolongé (123). Cela se traduit sur le plan biologique par des concentrations sériques élevées de corps cétoniques et d'acides gras. Cette augmentation des acides gras libres est liée à une lipolyse accrue et non à une diminution de la captation tissulaire des acides gras qui apparaît normale ou, plus souvent, élevée à l'état basal (89, 91). Le mécanisme responsable de ces modifications n'est pas clairement connu, mais il est en rapport avec des troubles du métabolisme du glucose. Celui-ci a fait l'objet d'une revue récente de la littérature chez le patient cirrhotique (122). Une résistance à l'insuline est observée chez tous ces sujets, caractérisée par une élévation de l'insulinémie basale et une réponse anormale à la charge glucidique. Cette insulino-résistance concerne les tissus périphériques, et elle est liée à des anomalies des récepteurs et post-récepteurs à l'insuline probablement secondaires à

l'hyperinsulinémie elle-même (53, 122, 127, 150). Par ailleurs, l'insuffisance hépatique s'associe rapidement à une diminution des stocks de glycogène (53, 89, 127). Celle-ci a pour conséquence une augmentation de la gluconéogenèse pour maintenir la glycémie et le coût énergétique de cette homéostasie glucidique est élevé, contribuant ainsi à augmenter la dépense énergétique.

Le métabolisme du glucose peut également être perturbé par l'alcool lui-même, qui favorise l'hypoglycémie et la production de lactate (123). En effet, l'augmentation du rapport $\text{NADH}_2/\text{NAD}^+$ favorise la transformation du pyruvate en lactate. La diminution du pyruvate, substrat de la gluconéogenèse, stimule la glyco-génolyse, mais comme les réserves en glycogène sont faibles, elle favorise l'hypoglycémie, d'autant plus qu'un traitement anti-diabétique est en cours. Par ailleurs, la diminution du pyruvate entraîne une diminution de la gluconéogenèse. L'accumulation du lactate favorise les crampes musculaires et les crises de goutte car le lactate est éliminé dans les urines en compétition avec l'acide urique (fig. 2).

En ce qui concerne le métabolisme lipidique chez le sujet cirrhotique, l'augmentation des acides gras libres est donc liée à une lipolyse accrue, indispensable pour répondre aux besoins énergétiques de ces sujets. Trois voies métaboliques sont alors possibles pour les acides gras :

- l'oxydation complète dans le cycle de Krebs
 - l'oxydation incomplète aboutissant aux corps cétoniques
 - l'estérification en triglycérides
-

Ce métabolisme peut également être perturbé par l'alcool puisque l'augmentation du rapport $\text{NADH}_2/\text{NAD}^+$, secondaire à la consommation d'éthanol, diminue les possibilités d'oxydation complète et stimule la cétogénèse et l'estérification (fig. 2). Cela favorise la survenue de la stéatose car l'insulinorésistance et l'altération du cytosquelette liées à la cirrhose limitent l'exportation des triglycérides en périphérie (123).

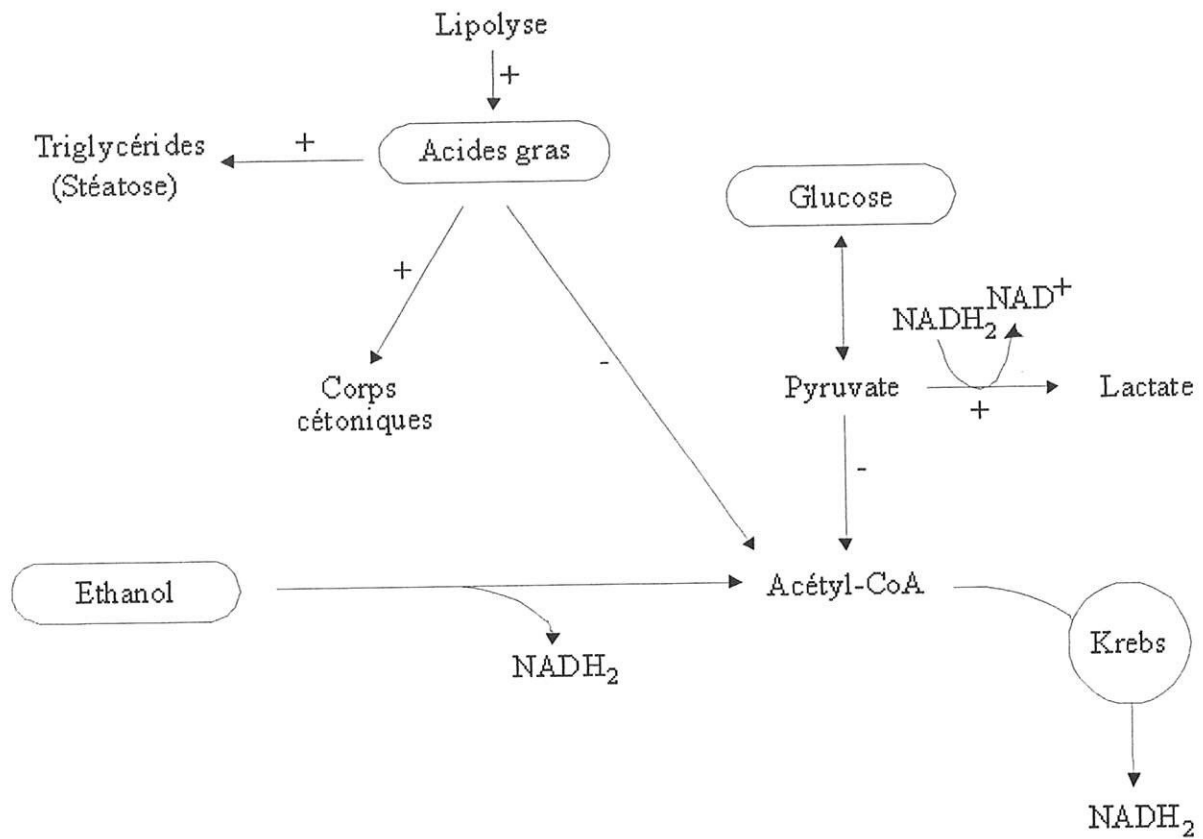


Figure 2 : Modifications du métabolisme lipidique et glucidique liées à l'ingestion d'éthanol

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

$NADH_2$ ($NADH + H^+$) : Nicotinamide Adénine Dinucléotide, forme réduite

Acétyl-CoA : Acétyl-Coenzyme A

Un déficit en acides gras saturés et polyinsaturés (acide arachidonique notamment) a été rapporté dans la cirrhose alors que les concentrations plasmatiques en acides monoinsaturés sont augmentées (81). Ce déficit en acides gras polyinsaturés est lié à la fois à une carence d'apports alimentaires et à une diminution de l'activité des désaturases hépatocytaires. Ce déficit a été récemment mis en cause dans la pathogénie de l'encéphalopathie et du syndrome hépato-rénal (19). Il est corrélé à la sévérité de la maladie et à la mortalité (19, 20, 27).

2.1.3.4. LE METABOLISME PROTEIQUE

Les principales fonctions hépatiques dans le métabolisme protéique sont l'uréogénèse, la synthèse de protéines plasmatiques et de structure, et la redistribution postprandiale des acides aminés vers les tissus périphériques (31, 41). Ces différentes fonctions peuvent être altérées chez l'insuffisant hépatique qui, par ailleurs, est fréquemment en état d'hypercatabolisme protéique (81). Celui-ci est d'autant plus augmenté que l'hépatopathie est sévère et compliquée (hépatite alcoolique, infection du liquide d'ascite) (81), probablement en rapport, tout du moins en partie, avec une libération d'interleukines affectant le métabolisme protéique (123, 133). Ce catabolisme accru permet une plus grande disponibilité des acides aminés pour la gluconéogénèse (31, 53, 71).

A côté de l'augmentation du catabolisme protéique, l'insuffisance hépatique entraîne une diminution de la synthèse des protéines, notamment l'albumine dont la synthèse semble néanmoins préservée jusqu'à un stade avancé de la maladie hépatique (20, 51) mais qui peut être affectée par l'alcool lui-même (119). Elle est responsable aussi d'une modification du

profil plasmatique des acides aminés. En effet le foie, en dégradant en urée une partie des acides aminés, a un rôle fondamental dans le maintien d'une composition en acides aminés plasmatiques optimale pour les tissus périphériques, en particulier pour le cerveau. Ainsi, au cours de la cirrhose, la diminution de l'uréogénèse entraîne une hyperammoniémie et une augmentation du rapport acides aminés aromatiques/ acides aminés ramifiés (31). Les taux d'acides aminés ramifiés sont diminués en raison d'une augmentation de leur utilisation musculaire (pour la gluconéogénèse), tandis que la concentration d'acides aminés aromatiques s'élève du fait d'une diminution de leur utilisation hépatique liée à l'insuffisance hépatique et aux shunts porto-systémiques (123).

2.1.3.5. LE RÔLE DES CYTOKINES

De nombreux travaux ont montré que l'hépatopathie chronique est associée de façon significative à des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires élevés, notamment d'interleukine 1 (IL-1), d'interleukine 6 (IL-6) et de « tumor necrosis factor » (TNF- α) (58, 68, 146). Cette augmentation semble indépendante de l'étiologie de la maladie hépatique (146), et elle est d'autant plus importante que l'évolution est cirrhogène (146) et émaillée de complications telles que l'ascite (58). Une étude de Sheron et al. a montré une corrélation entre un taux plasmatique élevé d'IL-6 et la mortalité dans l'hépatite alcoolique (139). L'insuffisance hépatique en elle-même peut contribuer à l'augmentation de ces taux sériques par la diminution de la clairance des cytokines qui se fait principalement au niveau du foie (146). Ces substances sont incriminées dans l'apparition des perturbations hémodynamiques observées dans la cirrhose en particulier pour l'IL-1 et le TNF- α et par l'intermédiaire du

monoxyde d'azote (NO) (58, 144). Elles interviendraient aussi dans la survenue de l'encéphalopathie hépatique en particulier par l'IL-6 (58), et dans la progression vers la sclérose hépatique, notamment par l'IL-1 et le TNF- α (146). Des travaux en cours portent sur le rôle des cytokines dans la pathogénie de la malnutrition chez les insuffisants hépatiques (126). Elles entraîneraient une augmentation de la dépense énergétique de repos et auraient un effet anorexigène. Par ailleurs, elles diminueraient la synthèse hépatique des protéines plasmatiques, telles que l'albumine et la transthyréline, en particulier par l'IL-6 (53, 146).

2.2. CONSEQUENCES DE LA MALNUTRITION

2.2.1. DENUTRITION PROTEINOENERGETIQUE

Les conséquences de la malnutrition protéinoénergétique sur le foie, en particulier cirrhotique, le système immunitaire et le tube digestif sont importantes et contribuent à aggraver l'insuffisance hépato-cellulaire et à augmenter le risque infectieux (20, 21, 41, 117, 127). En effet, d'un point de vue immunitaire, sont fréquemment observés dans la cirrhose une anergie cutanée, une diminution du compte des lymphocytes, une réduction du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, une diminution du complément et une dépression de l'activité de phagocytose (20, 41). Par ailleurs une atrophie villositaire intestinale est souvent retrouvée, qui contribue à entretenir cet état de dénutrition par un défaut d'absorption des nutriments et facilite les phénomènes de translocation bactérienne (20, 151).

2.2.2. DEPLETION EN MICRONUTRIMENTS (VITAMINES ET OLIGO-ELEMENTS)

La carence en vitamines hydrosolubles s'exprime rarement sur le plan clinique. Cependant les syndromes de Wernicke-Korsakoff et les neuropathies périphériques s'inscrivent dans ce cadre (20, 41, 133). De plus, certains besoins vitaminiques sont augmentés chez le sujet éthylique, notamment en vitamines B1 et B6, qui interviennent comme cofacteurs dans le métabolisme de l'éthanol (123). Une autre vitamine du groupe B est l'acide folique (vitamine B9). Elle est très souvent abaissée chez le sujet éthylique avec ou sans hépatopathie, et sa carence est responsable d'une anémie mégalo-blastique (20, 131).

La carence en vitamines liposolubles est liée en particulier à une malabsorption. Parmi ces vitamines liposolubles, la carence en vitamine D peut engendrer une ostéoporose ou une ostéomalacie, qui peuvent s'expliquer aussi par une diminution de l'apport alimentaire en calcium, un hypogonadisme et une diminution de l'activité physique (123). La carence en vitamine A peut générer des troubles oculaires, celle en vitamine K des phénomènes hémorragiques et celle en vitamine E des troubles neuro-musculaires (20, 131).

Par ailleurs, on constate souvent chez l'insuffisant hépatique un déficit en oligo-éléments, en particulier en zinc (20, 41, 80, 123, 131, 133). Cet élément joue un rôle dans la régulation de l'appétit et la gustation, et dans le système immunitaire. Son déficit est secondaire à une diminution des apports alimentaires, une malabsorption et une augmentation de l'excrétion urinaire. Il peut être responsable de lésions cutanées, de retards de cicatrisation

et de perturbations neurosensorielles (20, 41, 131). Certains auteurs ont même suggéré que l'hypozincémie pouvait être une cause d'encéphalopathie (148).

Les micronutriments antioxydants que sont notamment les vitamines C, E, le zinc et le sélénium, ont une activité antiradicalaire hépatique (20, 41, 149). Togashi et al. ont montré une diminution de cette activité antiradicalaire au cours des hépatopathies chroniques alcooliques, pouvant être responsable de lésions hépatiques (147). Cette baisse d'activité est due au moins en partie au déficit en ces micronutriments, qui augmente la susceptibilité membranaire à la peroxydation par les radicaux libres (20).

2.2.3. CARENCE EN ACIDES GRAS POLYINSATURES

La carence en acides gras polyinsaturés, notamment en acide arachidonique, est fréquente dans la cirrhose. Cabré et al. ont montré qu'un déficit en acide arachidonique était significativement associé à une augmentation de la mortalité chez le sujet cirrhotique (19). Des travaux sont en cours afin de déterminer plus précisément le rôle pathogène du déficit en acides gras polyinsaturés. En effet, ces lipides entrent dans la constitution de la membrane cellulaire, dont la fluidité est altérée en cas de carence. Toutes les cellules sont concernées, notamment les hépatocytes, les cellules rénales, les cellules immunocompétentes et les neurones. Les fonctions membranaires sont ainsi perturbées, telles que la synthèse des eicosanoïdes (prostanglandines, thromboxane et leukotriènes), les phénomènes de transport ou de phagocytose (19). Dans la cirrhose, ces perturbations pourraient participer à la survenue de complications comme l'encéphalopathie, le syndrome hépato-rénal ou un syndrome septique.

2.3. APPRECIATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL CHEZ L'INSUFFISANT

HEPATIQUE

L'évaluation de l'état nutritionnel est malaisée chez le patient cirrhotique (108). En effet, les moyens anthropométriques simples comme le poids et l'indice de masse corporelle (poids / taille²) ne reflètent pas, en présence d'ascite ou d'œdèmes, la composition corporelle. De même, les paramètres biologiques comme l'albuminémie sont difficilement utilisables car ils traduisent davantage, au cours de la cirrhose, la diminution de la synthèse hépatique que l'état nutritionnel (7, 92).

L'appréciation de cet état nutritionnel peut faire appel à différents moyens, le plus souvent associés lorsque leur technique de réalisation est facile et reproductible, et qui comprennent :

2.3.1. METHODES INDIRECTES

2.3.1.1. L'ANTHROPOMETRIE

La circonférence musculaire brachiale (CMB) et le pli cutané tricipital (PCT) évaluent respectivement la masse maigre et la masse grasse (132). Leur mesure peut cependant être faussée chez l'insuffisant hépatique par l'existence d'une décompensation œdémateuse et si celle-ci est majeure, il peut exister de fortes variations inter et intra observateurs. Ces mesures sont donc discutables.

La masse maigre peut aussi être évaluée par le calcul de l'index créatinine-taille, mais cet indice est controversé chez l'insuffisant hépatique en raison de la diminution de la synthèse hépatique de créatinine.

L'excrétion urinaire de créatinine est une autre méthode d'évaluation de la masse maigre. Elle dépend du sexe et de la taille de l'individu, et des tables de références existent chez le sujet sain. Néanmoins, il faut noter pour cette méthode les difficultés fréquemment rencontrées pour recueillir l'ensemble des urines. Pirlich et al. ont montré récemment que l'excrétion urinaire de créatinine n'était pas corrélée à la fonction hépato-cellulaire, et que sa diminution, fréquemment observée chez l'insuffisant hépatique, serait à rapporter à l'altération de la fonction rénale (125). Celle-ci étant fréquente dans la cirrhose et souvent sous-estimée, il faut rester prudent dans l'interprétation des résultats. Par ailleurs, certains auteurs ont montré que cette excrétion urinaire de créatinine n'était le reflet de la masse musculaire du patient cirrhotique qu'en l'absence d'ascite (116).

2.3.1.2. LE DOSAGE DES PROTEINES SERIQUES

La transthyrétine (ancienne dénomination préalbumine) et la protéine vectrice du rétinol (Retinol Binding Protein = RBP), très liées à la fonction hépato-cellulaire, sont pour cette raison difficilement utilisables comme marqueurs nutritionnels. Merli et al., dans une étude réalisée auprès de sujets cirrhotiques, n'ont pas trouvé de corrélation entre les paramètres anthropométriques (CMB et PCT) et les taux plasmatiques des protéines (albumine, transthyrétine et transferrine), qui sont davantage le reflet des lésions hépatiques que de l'état nutritionnel et dont les concentrations diminuent avec l'évolution de la maladie (7, 92). La

transferrine, moins dépendante de l'atteinte hépatique, est cependant influencée par ses liens avec le métabolisme du fer. La synthèse de l'albumine est également diminuée au cours de l'insuffisance hépatique, et elle est déprimée par l'alcool (119). Elle semble préservée jusqu'à un stade avancé de l'insuffisance hépatique (20, 31), apparaissant ainsi, pour certains auteurs, utilisable comme un marqueur nutritionnel (41). Néanmoins, à un stade évolué, l'hépatopathie est souvent compliquée par de l'ascite, des phénomènes inflammatoires ou infectieux favorisant l'hypoalbuminémie, et l'albuminémie ne peut donc plus être utilisée comme un marqueur nutritionnel fiable (131).

2.3.1.3. L'IMPEDANCEMETRIE BIO-ELECTRIQUE

C'est une technique simple de mesure des compartiments liquidiens et de la composition corporelle. Jusqu'à présent, peu de travaux ont porté sur l'intérêt de l'impédancemétrie dans l'évaluation de l'état nutritionnel dans la cirrhose (28, 76, 137, 152). Il apparaît que l'impédancemétrie n'est pas une technique très fiable pour estimer l'eau totale corporelle du patient cirrhotique avec de l'ascite, et qu'elle l'est davantage en l'absence de décompensation œdémateuse.

2.3.2. METHODES DIRECTES

Elles reflètent précisément l'état nutritionnel de l'individu avec ses variations mais elles sont onéreuses et difficiles à mettre en œuvre en pratique clinique courante.

2.3.2.1. L'ACTIVATION NEUTRONIQUE IN VIVO

C'est la mesure directe de la composition protéique totale de l'organisme à partir d'une source radioactive. Elle est actuellement interdite en France du fait de l'irradiation délivrée.

2.3.2.2. LA DILUTION ISOTOPIQUE

C'est la mesure de l'eau totale corporelle par la technique de dilution de l'oxyde de deutérium ou de l'eau marquée à l'oxygène 18. Elle nécessite un appareillage lourd et onéreux, de type spectrométrie de masse isotopique.

2.3.2.3. L'ABSORPTIOMETRIE BIPHOTONIQUE

C'est l'appréciation de la masse maigre (comprenant la masse calcique) et la masse grasse après une irradiation du corps entier aux rayons X, dont l'absorption varie en fonction du tissu traversé. Elle nécessite également un appareillage lourd et il existe des variations importantes des résultats selon le type d'appareil utilisé.

Parmi toutes ces méthodes, plusieurs études ont cherché à déterminer qu'elle était la plus appropriée pour apprécier au mieux l'état nutritionnel du patient cirrhotique (11, 28, 77, 78, 79, 124, 128, 137, 152). Prijatmoko et al. ont comparé dans un travail plusieurs techniques, certaines étant utilisées facilement en pratique courante, et d'autres moins (128). Ces techniques étaient les suivantes : l'anthropométrie, l'impédancemétrie, l'absorptiométrie biphotonique, l'activation neutronique et la dilution isotopique. Ces auteurs ont montré que les critères anthropométriques et impédancemétriques n'étaient pas fiables chez l'insuffisant

hépatique, mais que par contre l'activation neutronique et la mesure de l'eau totale corporelle reflétaient davantage les modifications de la composition corporelle du patient cirrhotique. Toujours dans cette étude, une baisse significative de la composition protéique totale (mesurée par l'activation neutronique *in vivo*) a été constatée précocement dans la maladie hépatique. Elle pourrait peut-être donner une information pronostique et surtout servir de critère de sélection de sujets devant bénéficier d'un support nutritionnel. Néanmoins, il faut noter que pour l'instant, cette méthode est interdite en France. Récemment, Campillo et al. ont comparé l'anthropométrie à l'impédancemétrie mono et bi-fréquence (28). L'impédancemétrie bi-fréquence et l'anthropométrie donnaient des valeurs voisines de la masse grasse et de la masse maigre alors que l'impédancemétrie mono-fréquence surévaluait la masse grasse. Ainsi, l'impédancemétrie bi-fréquence paraît plus précise que l'impédancemétrie mono-fréquence, et compte-tenu de sa facilité de réalisation, elle peut être proposée dans l'évaluation et le suivi nutritionnel de ces malades. En ce qui concerne l'absorptiométrie biphotonique, dont l'utilisation est en train de se développer, certaines études récentes ont montré qu'elle surestimait la masse grasse du sujet cirrhotique et qu'elle n'apparaissait donc pas comme une méthode de référence pour apprécier l'état nutritionnel de ces sujets (77, 79).

Ainsi, l'insuffisance hépato-cellulaire et l'inflation hydrique rendent difficiles l'appréciation de l'état nutritionnel du sujet cirrhotique. La simple évaluation clinique sous-estime souvent la fréquence de la dénutrition dans cette population (6, 110). C'est pourquoi l'on fait appel à différentes méthodes para-cliniques, certaines précises mais trop onéreuses et non disponibles en pratique courante, d'autres plus facilement utilisables et reproductibles, mais sujettes à controverse dans leur interprétation chez l'insuffisant hépatique. Néanmoins,

malgré les difficultés rencontrées, il est important d'évaluer l'état nutritionnel, souvent altéré dans la cirrhose, dans le but d'une prise en charge nutritionnelle.

En pratique courante chez ces sujets, une évaluation clinique globale associée à l'évaluation des apports alimentaires et à la mesure de la circonférence musculaire brachiale suffit probablement à sélectionner les patients malnourris ou à risque de malnutrition (34, 82, 127). Ce dépistage est indispensable afin de décider d'une intervention nutritionnelle, qui semble avoir un effet d'autant plus bénéfique qu'elle est instaurée rapidement, au stade précoce de la cirrhose (90).

La conduite décrite dans le tableau I peut être proposée comme schéma de dépistage de la malnutrition chez les patients ayant une hépatopathie (123). On peut rajouter à cette démarche l'impédancemétrie bi-fréquence, mais qui n'apprécie correctement l'état nutritionnel qu'en l'absence d'ascite.

1. Jugement clinique global (6).
2. Evaluation des apports alimentaires spontanés au cours d'une enquête alimentaire.
3. Critères anthropométriques (Circonférence Musculaire Brachiale) :

$$\text{CMB} = \text{PB} - [(\pi \cdot \text{PCT}) / 10]$$

CMB = circonférence musculaire brachiale

PB = périmètre brachial (cm)

PCT = pli cutané tricipital (mm)

Il existe une dénutrition lorsque la CMB est inférieure au 5^{ème} percentile des tables de référence de Frisancho (55).

Tableau I : dépistage de la malnutrition chez l'insuffisant hépatique

**PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DE
L'INSUFFISANCE HEPATIQUE**

3. PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DE L'INSUFFISANCE HEPATIQUE

3.1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT NUTRITIONNEL

De multiples études ces quinze dernières années ont constaté que la survie du patient cirrhotique était diminuée lorsqu'une malnutrition existait, et qu'un support nutritionnel bien conduit améliorait le pronostic de ces patients, tout du moins à court et moyen terme (1, 14, 15, 22, 26, 63, 64, 66, 85, 86, 87, 88, 94, 116, 142).

Par ailleurs, l'hypermétabolisme, que l'on rencontre souvent dans l'insuffisance hépatique, et ce d'autant plus qu'elle est avancée, implique des apports protéiques et énergétiques élevés.

L'assistance nutritionnelle a donc trois objectifs essentiels chez l'insuffisant hépatique (109) :

- améliorer l'état nutritionnel et les fonctions hépatiques,
- faire régresser une éventuelle encéphalopathie,
- diminuer la mortalité à court terme ou tout au moins prolonger la survie à moyen ou à

long terme.

3.1.1. AMELIORATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL ET DES FONCTIONS HEPATIQUES

3.1.1.1. AU COURS DE L'INSUFFISANCE HEPATIQUE CHRONIQUE

L'analyse des études portant sur l'assistance nutritionnelle orale ou entérale administrée pendant 3 à 4 semaines en moyenne chez des sujets insuffisants hépatiques, fait apparaître plusieurs notions :

- elle est dans la plupart des cas bien tolérée,
- elle permet, le plus souvent, de normaliser le bilan azoté, donc de freiner l'hypercatabolisme et d'améliorer les fonctions hépatiques (22, 66, 67, 85, 107, 142, 143).

Celles-ci sont appréciées classiquement par la mesure des protéines plasmatiques, l'albumine et surtout la transthyréline ou la transferrine.

Bories et al. ont montré que d'autres critères biologiques, en particulier lipidiques, paraissaient être aussi intéressants dans l'appréciation de l'amélioration de la fonction hépatique lors d'une assistance nutritionnelle (14). Ils se sont intéressés aux taux d'Apolipoprotéine A1 (ApoA1) et d'HDL-cholestérol, tous deux augmentés après un mois de nutrition orale contrôlée dans un groupe de sujets cirrhotiques. Dans cette étude, les tests biologiques classiques (ASAT, Bilirubine) étaient davantage le reflet des lésions hépatiques et les protéines plasmatiques et les facteurs de coagulation ne voyaient leurs taux s'améliorer qu'après une longue période de nutrition contrôlée, au minimum d'un mois. Par contre, les

taux d'ApoA1 et d'HDL-cholestérol sont apparus être des indicateurs précoces de la reprise de l'activité de synthèse hépatique. Cette amélioration du bilan lipidique pourrait provenir à la fois d'une augmentation de la synthèse et de l'activité de la lipoprotéine lipase hépatique (transformant le HDL₂-cholestérol en HDL₃-cholestérol), et d'une augmentation de la synthèse hépatique d'ApoA1 (14, 145). Néanmoins, ce bilan lipidique et ses modifications ne sont pas pour l'instant étudiés dans la plupart des études portant sur l'assistance nutritionnelle des insuffisances hépato-cellulaires.

Les tests fonctionnels hépatiques, eux non plus, ne sont pas utilisés en pratique courante (clairance au vert d'indocyanine ou à l'aminopyrine).

Une thérapie androgénique adjuvante peut être efficace. Cela a été démontré par le travail de Mendenhall et al. (86). Ils ont souligné l'intérêt d'une assistance nutritionnelle précoce à une phase de dénutrition modérée. Un apport énergétique et protéique élevé, associé pendant 90 jours à un anabolisant protéique stéroïdien, l'oxandrolone, a permis d'améliorer significativement les fonctions hépatiques et l'état nutritionnel appréciés sur des critères biologiques et anthropométriques, et de réduire de manière significative la mortalité à 6 mois. En cas de dénutrition sévère, l'oxandrolone n'a plus été efficace et la supplémentation nutritionnelle a été moins performante.

En ce qui concerne la supplémentation lipidique, l'intérêt pratique des triglycérides à chaînes moyennes (TCM) n'a pas été formellement démontré malgré de nombreux arguments théoriques. Ils paraissent être intéressants pour plusieurs raisons. Comme les triglycérides à

chaînes longues (TCL), ils sont oxydés dans les mitochondries et fournissent de l'énergie. Leur transport dans la mitochondrie est indépendant du système carnitine, et leur clairance plasmatique est plus rapide que celle des TCL (70). Par contre, ils ne semblent pas épargner aussi bien que les TCL le catabolisme protéique et ils ont été incriminés dans la pathogénie de l'encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose en raison d'une clairance hépatique diminuée (95). Néanmoins, sur ce dernier point, les études sont controversées. Cabré et al. (22) n'ont pas trouvé de risque accru d'encéphalopathie avec une solution entérale enrichie en TCM, et Muller et Fan (52, 106) ont montré un métabolisme identique des TCL et des TCM aussi bien chez le patient cirrhotique que chez le sujet sain. De telle sorte que la plupart du temps, en assistance nutritionnelle, ce sont des mélanges de TCM/TCL qui sont administrés.

3.1.1.2. AU COURS DES HEPATITES ALCOOLIQUES AIGUËS

L'hépatite alcoolique aiguë est une complication qui peut émailler l'évolution d'une cirrhose constituée ou en voie de formation. Une malnutrition est souvent associée (117).

Sept essais contrôlés randomisés (2, 12, 42, 93, 107, 111, 141) ont permis d'évaluer l'efficacité de la nutrition parentérale au cours de cette affection. L'assistance nutritionnelle a été administrée pendant 3 à 4 semaines. Les suppléments énergétiques, comportant soit du glucose, soit un système glucose-lipides, allaient de 400 à 2800 kcal./j. La ration protéique quotidienne était de 0.8 à 1.5 g/kg/j et comportait essentiellement des solutions standards d'acides aminés délivrées seules ou associées à un apport énergétique. Dans tous les cas, la nutrition parentérale a été bien tolérée, le volume de l'ascite n'a pas été majoré et

l'encéphalopathie n'a pas été aggravée malgré les fortes quantités d'azote. Par contre, l'amélioration de l'état nutritionnel et des fonctions hépatiques a été inconstante et modérée et aucune efficacité sur la survie à court ni moyen terme n'a été observée.

Quelques études ont été réalisées sur le bénéfice de la nutrition entérale dans l'hépatite alcoolique (18, 24, 66, 85, 143). Cette assistance nutritionnelle améliore l'état nutritionnel mais n'a pas d'influence elle non plus sur la survie à court terme.

Aucun travail comparant ces deux types d'assistance nutritionnelle, entérale et parentérale, dans l'hépatite alcoolique aiguë n'a été publié.

Il faut noter qu'à côté de ce support nutritionnel, l'oxandrolone a là encore été utilisée. Bonkovsky et al. ont montré que l'association nutrition parentérale et anabolisant stéroïdien améliorerait les fonctions hépatiques et le score de Child, mais le taux de mortalité restait inchangé, que le patient reçoive ou non l'anabolisant (12, 13).

Une nouvelle approche nutritionnelle dans la prévention de l'évolution cirrhogène de l'hépatite alcoolique est en train d'être étudiée. Elle serait basée sur une supplémentation en certains phospholipides qui réduiraient l'évolution fibreuse (21, 74).

3.1.2. CORRECTION OU NON-AGGRAVATION DE L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

La nutrition artificielle et les perfusions d'acides aminés ont fait l'objet de nombreuses études. Les résultats sont encore très controversés. En effet, le support nutritionnel doit assurer une renutrition sans aggraver l'encéphalopathie hépatique, et si possible, essayer de la corriger.

La physiopathologie de l'encéphalopathie est multifactorielle et son mécanisme réside en une altération de la neurotransmission (121). On sait que l'ammoniaque, provenant de la dégradation des protéines ou produit par les bactéries, ou les acides gras à chaînes courtes sont neurotoxiques (121). Par ailleurs, le rapport plasmatique des acides aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane, méthionine) sur acides aminés ramifiés (valine, leucine et isoleucine) est élevé au cours de la cirrhose. Ainsi, la synthèse de faux neurotransmetteurs à partir des acides aminés aromatiques est stimulée chez le patient cirrhotique. Ces faux neurotransmetteurs sont responsables, tout du moins en partie, des troubles neurologiques. D'autres facteurs nutritionnels favorisant l'encéphalopathie hépatique, comme la carence en zinc, en acides gras polyinsaturés ou la surcharge en manganèse, ont été suggérés. L'importance de ces facteurs nutritionnels et l'absence d'autre traitement efficace a conduit à recourir à des traitements nutritionnels. Un régime hypoprotidique a parfois été instauré, dans le but de diminuer la production d'ammoniaque, et une supplémentation en acides aminés ramifiés a été testée, visant à diminuer la traversée de la barrière hémato-encéphalique par les acides aminés aromatiques.

Sur ce dernier point, les avis restent controversés. Plusieurs études contrôlées portant sur l'effet de l'apport parentéral d'acides aminés ramifiés au cours de l'encéphalopathie hépatique, comparé à des solutions d'acides aminés standards, du lactulose ou de la néomycine, ont été effectuées (21, 33, 50, 69). Deux méta-analyses regroupant l'ensemble des essais cliniques ont abouti à des conclusions opposées, avec pour l'une une amélioration de l'état d'encéphalopathie pendant une courte période de support nutritionnel (7 à 14 jours)(112) et pour l'autre aucune efficacité (49). Néanmoins, l'hétérogénéité des séries, le faible nombre de patients, les courtes périodes de traitement et parfois l'absence de rigueur des protocoles n'ont pas permis d'affirmer la supériorité des nutriments parentéraux comportant des acides aminés ramifiés sur les thérapeutiques conventionnelles ou même sur l'absence de traitement.

Enfin, une étude multicentrique japonaise a montré l'efficacité d'une solution orale enrichie en acides aminés ramifiés dans la cirrhose décompensée avec une encéphalopathie (64). Cette solution a permis d'obtenir une régression de l'encéphalopathie, une amélioration de l'état nutritionnel et de la fonction hépatique, et aussi un bénéfice sur la survie avec un recul de 6 mois. Il n'y a pas eu d'effet secondaire.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer le rôle des suppléments oraux enrichis en acides aminés ramifiés sur l'encéphalopathie chronique.

3.1.3. DIMINUTION DE LA MORTALITE

C'est le but recherché par les différentes thérapeutiques. A l'heure actuelle, il semble rarement atteint dans les hépatopathies évoluées. Toutefois, lorsque les lésions hépatiques sont réversibles comme dans les hépatites alcooliques et que la dénutrition est de degré modéré, le support nutritionnel peut contribuer à réduire la mortalité immédiate (86). Les travaux jusqu'à présent réalisés ont montré seulement à trois reprises un bénéfice sur la survie avec un recul maximum de 6 mois (22, 64, 86).

3.2. PRINCIPES DU TRAITEMENT NUTRITIONNEL

3.2.1. DEUX VOIES D'ABORD : ENTERALE ET PARENTERALE

L'anorexie et les nausées étant fréquentes au cours de la cirrhose, les apports caloriques par voie orale sont généralement insuffisants. Une alimentation orale fractionnée comprenant des suppléments nutritifs oraux est utile, mais elle ne permet habituellement pas d'atteindre l'objectif calorique. Dans ce cas, il faut recourir à une nutrition artificielle.

La voie entérale doit autant que possible être préférée (17, 127). Il a été clairement établi que la morbidité est plus faible avec la voie entérale qu'avec la voie parentérale (96). Elle est plus physiologique, préserve la trophicité intestinale, prévenant ainsi les phénomènes

de translocation bactérienne et stimule la production locale d'IgA. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, d'éventuels troubles de la coagulation ou l'existence de varices œsophagiennes ne contre-indiquent pas la mise en place d'une sonde nasogastrique (22, 66). Une étude récente française a porté sur les effets d'une nutrition entérale au décours immédiat d'une hémorragie digestive sur rupture de varices œsophagiennes (38). Les patients ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant une nutrition entérale immédiatement après le traitement endoscopique de l'hémorragie, l'autre une alimentation orale à partir du quatrième jour. La nutrition entérale a été administrée pendant 8 jours en moyenne. Elle n'a pas permis d'améliorer à court terme l'état nutritionnel et les fonctions hépatiques, mais elle n'a pas modifié le pronostic de l'hémorragie digestive.

Aucune étude n'a comparé les modalités d'administration de la nutrition entérale, continue ou intermittente (préférée en pratique pour la tranquillité et l'autonomie des patients). L'administration séquentielle nocturne semble intéressante, de manière à libérer le patient la journée, favorisant ainsi les prises alimentaires ad libitum.

En revanche, l'ascite et l'hypertension portale rendent difficile et dangereuse la pose d'une gastrostomie percutanée endoscopique.

La nutrition parentérale doit être réservée aux cas où la nutrition entérale est impossible ou dangereuse en raison de l'encéphalopathie. Par ailleurs, elle présente des inconvénients non négligeables, en particulier les risques mécaniques relatifs à la mise en place d'un cathéter

central, les complications septiques à partir de ce même cathéter et l'aggravation potentielle d'une décompensation œdémateuse par un apport hydro-sodé trop important.

3.2.2. LES APPORTS NUTRITIONNELS

Un groupe de consensus de L'*European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* a récemment publié des directives concernant la nutrition au cours des hépatopathies (127).

3.2.2.1. APPORTS PROTEIQUES (KON.J., MUL.M.1997)

Sur le plan quantitatif, il ressort des différentes études publiées que les besoins protéiques sont augmentés chez les patients ayant une cirrhose non décompensée par rapport aux sujets sains. Cette augmentation des besoins est liée à une augmentation du catabolisme protéique et de la gluconéogénèse, et donc de la consommation d'acides aminés (71). Des apports protéiques de 1,2 g/kg/j (contre 0,8 à 1 g/kg/j chez le sujet normal) permettent de couvrir les besoins estimés et de maintenir une balance azotée positive dans la cirrhose stable (10, 99, 116). En cas de complication aiguë ou de malnutrition sévère, les besoins s'élèvent à 1,5 g/kg/j. En cas d'encéphalopathie hépatique, un des traitements classiques consistait à diminuer l'apport protéique en vue de diminuer l'ammoniémie. En fait, un apport protéique exogène nul n'a pas d'intérêt, car il est contrebalancé par le catabolisme des protéines endogènes. Néanmoins, chez certains patients dans cette situation, une restriction protéique à 0,5 g/kg/j s'est révélée efficace (100). Elle ne doit être prescrite qu'en dernier recours et pour une courte durée, car elle est dommageable pour la renutrition. Après quelques jours, il faut réinstaurer un apport protéique normal.

3.2.2.2. APPORTS ENERGETIQUES GLUCIDO-LIPIDIQUES

L'évaluation des besoins énergétiques est difficile dans la cirrhose, car la dépense énergétique mesurée est très variable d'un sujet à l'autre. Comme nous l'avons vu initialement, certains patients sont hypométaboliques, tandis que d'autres sont hypermétaboliques. Cet hypermétabolisme, plus net à un stade avancé de la maladie, implique des apports énergétiques élevés. D'après les données de la littérature, il semble qu'un apport moyen de 30 kcal/kg/j permette de maintenir la balance énergétique chez les patients cirrhotiques stables. Cet apport doit passer à 35 à 40 kcal/kg/j en présence d'une dénutrition ou d'une complication. L'énergie doit provenir des glucides et des lipides, selon un rapport habituel de 50 à 60 % par les glucides et de 30 à 35 % par les lipides (127).

3.2.2.3. APPORTS HYDROELECTROLYTIQUES

En cas de rétention hydro-sodée, les produits nutritifs doivent être de densité calorifique élevée et contenir peu de sodium (127).

3.2.2.4. APPORTS EN VITAMINES ET EN OLIGO-ELEMENTS

Etant donné les carences fréquentes (74), une supplémentation large en vitamines et en oligo-éléments est justifiée à la phase initiale de la renutrition, mais il n'y a pas de données précises concernant les besoins réels (127).

On peut toutefois insister sur l'apport de vitamine B1 dont la carence aiguë, se manifestant par un syndrome de Gayet-Wernicke, survient volontiers lors d'une hospitalisation.

En effet, les patients alcooliques sont souvent carencés en vitamine B1 et, lors d'une hospitalisation, l'un des premiers gestes est classiquement la pose d'une perfusion de glucose. Or, on sait que le métabolisme oxydatif du glucose utilise la vitamine B1 comme cofacteur. La perfusion de glucose risque donc de provoquer une carence aiguë par épuisement du stock restant. Pendant les premiers jours, il est donc recommandé d'apporter des suppléments en vitamine B1 chez le sujet alcoolique.

Parmi les oligo-éléments, la carence en zinc est souvent rapportée dans la cirrhose, particulièrement lorsqu'elle est d'origine alcoolique. Son origine est multifactorielle (carence d'apport, malabsorption,...). Il semble que cet oligo-élément joue un rôle dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique, puisque celle-ci s'est trouvée améliorée après une supplémentation en zinc ayant permis de normaliser le taux plasmatique de cet élément (80). Peut-être cet effet s'explique-t-il par une augmentation du taux de synthèse de l'urée et une diminution des taux plasmatiques d'ammoniaque.

Ces apports nutritionnels peuvent être résumés dans le tableau II (127) :

| | Cirrhose compensée | Cirrhose compliquée (infection, chirurgie, dénutrition...) | Encéphalopathie hépatique |
|---|--|--|------------------------------|
| Protéines (g/kg/j) | 1,2 | 1,5 | 0,5 à 1,2 |
| Energie (kcal/kg/j) dont glucides et lipides | 30 50 à 60 % 30 à 35 % | 40 50 à 60 % 30 à 35 % | 30 50 à 60 % 30 à 35 % |
| Vitamines et Oligo-éléments | Supplémentation en polyvitamines et oligo-éléments (sans oublier la vitamine B1 et le zinc). | | |
| Eau et électrolytes | En cas de rétention hydrosodée, utiliser des produits de densité calorique élevée et pauvres en sodium | | |

Tableau II : Apports nutritionnels au cours des hépatopathies

3.3. PRINCIPALES ETUDES REALISEES ET INTERET DU SUPPORT

NUTRITIONNEL

C'est en 1980 qu'ont commencé en France les premières études évaluant l'intérêt de la nutrition entérale chez les patients présentant une hépatopathie chronique (62). La nutrition entérale paraissait alors constituer un traitement purement symptomatique de l'anorexie sans améliorer l'insuffisance hépatique sévère.

Bory et al. sont les premiers à avoir montré, au cours d'une analyse multivariée, l'efficacité d'une nutrition entérale contrôlée sur une alimentation orale ad libitum chez les patients cirrhotiques et dénutris (15). L'amélioration portait de façon significative sur des paramètres nutritionnels et sur la fonction de synthèse hépatique, à savoir une augmentation du taux de créatinine urinaire, de l'albuminémie et du taux de prothrombine. Cette étude présentait des imprécisions quant à la durée du support nutritionnel, et la définition de la dénutrition paraissait contestable, car simplement basée sur l'index créatinine-taille, peu utilisé actuellement.

Plus tard, d'autres auteurs se sont intéressés aux complications de la cirrhose et à la possibilité de les prévenir ou tout du moins de les corriger grâce au support nutritionnel.

En ce qui concerne l'encéphalopathie hépatique, Keohane et al. ont montré le bénéfice d'une nutrition entérale contrôlée, contenant 70 g. de protéines, enrichie en acides aminés ramifiés, chez des patients cirrhotiques dénutris et présentant un état d'encéphalopathie de stade I à III (67). Néanmoins, la définition de la dénutrition était toujours imprécise, le nombre de patients étudiés était faible, et l'étude n'était pas comparative, ce qui rendait son interprétation difficile. Nous n'avons pas retrouvé d'autres travaux portant sur le bénéfice éventuel de la nutrition entérale dans l'encéphalopathie hépatique. Simplement comme nous l'avons déjà mentionné, Ichida et al. ont montré l'efficacité d'une solution enrichie en acides aminés ramifiés prise par voie orale de façon quotidienne (64). Elle a permis une régression de l'état d'encéphalopathie, une amélioration de l'état nutritionnel et de la fonction hépatique et un bénéfice sur la survie avec un recul de 6 mois.

Concernant l'hépatite alcoolique, qu'elle soit ou non associée à une cirrhose, des études portant sur le bénéfice d'un support nutritionnel par voie entérale ont été publiées dès 1985. Calvey et al. ont analysé trois types de nutrition chez des sujets présentant une hépatite alcoolique aiguë (24). L'étude était randomisée, avec un groupe en nutrition orale ad libitum, un groupe en nutrition entérale et un autre en nutrition parentérale. L'apport protéique était soit standard, soit enrichi en acides aminés ramifiés. Il n'a pas été montré d'efficacité du support nutritionnel quelle que soit sa forme, aussi bien sur les paramètres nutritionnels ou la fonction hépatique, que sur l'état d'encéphalopathie ou le pronostic de l'hépatite alcoolique aiguë.

Mendenhall et al. ont étudié les modifications de l'état nutritionnel de patients souffrant d'une hépatite alcoolique aiguë avec une dénutrition, lors d'une hospitalisation de 30 jours

avec ou sans nutrition entérale (85). Cette dernière était enrichie en acides aminés ramifiés. Elle a été bien tolérée et, contrairement à la précédente étude, a permis une amélioration des paramètres nutritionnels par rapport au groupe contrôle (nutrition orale ad libitum), mais le taux de mortalité durant l'étude est resté identique dans les deux groupes. En revanche, un travail ultérieur portant sur des patients du même type a montré l'efficacité de la prise d'oxandrolone associée à une supplémentation orale sur la mortalité à court et moyen terme de ces patients, avec un recul de 6 mois (86). Ce bénéfice n'apparaissait plus lorsque l'état de dénutrition était sévère. Néanmoins dans cette étude comme dans la précédente, l'appréciation de l'état nutritionnel était douteuse et la définition de l'hépatite alcoolique permettant l'inclusion imprécise.

Les études du retentissement de la nutrition entérale sur la survie des patients cirrhotiques ont été publiées à partir de 1990. Cabré et al. ont montré au cours d'une analyse multivariée une efficacité chez des patients cirrhotiques dénutris, versus une alimentation orale ad libitum (22). L'amélioration portait de façon significative sur l'albuminémie, le score de Child Pugh et la mortalité à court terme (durant l'hospitalisation ou la durée de l'étude). Néanmoins, la définition de la dénutrition dans cette étude était discutable, et par ailleurs il y avait des imprécisions quant à la durée du support nutritionnel.

Kearns et al. n'ont pas retrouvé de bénéfice sur la mortalité au cours d'une étude prospective multivariée comparant une nutrition entérale à une alimentation orale ad libitum pendant 4 semaines (66). Il ont simplement montré une amélioration plus rapide de la fonction hépatique, basée sur la mesure de la clairance de l'antipyrine et sur la bilirubinémie, et sans différence significative en fin d'étude (4 semaines). Sur le plan clinique, l'état

d'encéphalopathie et le taux de mortalité sont restés identiques dans les deux groupes. Cependant cette étude évaluait la fonction hépatique par la mesure de la clairance de l'antipyrine qui n'est plus utilisée à l'heure actuelle.

Hirsch et al. ont étudié l'intérêt d'une supplémentation orale sur la survie à moyen et long terme de ces patients (63). Ces auteurs ont suivi une population de sujets cirrhotiques en ambulatoire pendant 1 an. Cette population a été randomisée en deux groupes, l'un recevant une supplémentation nutritionnelle quotidienne orale (1000 kcal dont 34 g de protéines) et l'autre un placebo. Ce travail n'a pas montré de bénéfice du support nutritionnel sur la mortalité à 1 an, ni sur l'évolution de la maladie hépatique elle-même. Par contre, il a confirmé l'amélioration plus rapide de l'état nutritionnel (basé sur l'albuminémie, la CMB et la force de préhension de la main) dans le groupe supplémenté, avec une diminution du nombre des hospitalisations et des infections sévères, donc une réduction du coût imputable à la maladie, et une meilleure qualité de vie.

Une étude a été menée chez l'enfant par Charlton et al. sur l'intérêt d'une nutrition entérale en cas d'insuffisance hépatique (32). Dix enfants présentant une hépatopathie chronique au stade de cirrhose ont reçu une nutrition entérale pendant 8 semaines. Elle a été bien tolérée et a permis une amélioration de l'état nutritionnel, évalué sur des critères anthropométriques (poids, PCT, CMB). Ainsi, une assistance nutritionnelle adaptée pouvait permettre à ces enfants d'attendre la transplantation hépatique dans de meilleures conditions.

Les situations péri et postopératoires ont fait l'objet de travaux sur l'intérêt d'un support nutritionnel, car les patients cirrhotiques et dénutris ont un risque supérieur de complications en postopératoire, et un taux de mortalité élevé (48, 57). Ce risque est réduit par la nutrition parentérale (51), et il est probable que la nutrition entérale soit au moins aussi efficace dans ces situations.

Lors d'une transplantation hépatique chez des patients porteurs d'une hépatopathie chronique, une dénutrition est fréquemment associée, sans qu'elle constitue une contre-indication à l'intervention (4, 30, 46). Nous n'avons pas retrouvé d'étude sur l'intérêt d'une nutrition artificielle en période préopératoire. Par contre, en postopératoire, il a été montré qu'un support nutritionnel précoce avait un bénéfice certain en terme de morbidité (129). Wickes et al. ont comparé au cours d'une étude prospective la nutrition entérale précoce à la nutrition parentérale après transplantation hépatique (151). Bien que la durée du support nutritionnel ne soit pas clairement définie, ce travail a montré après dix jours une efficacité comparable de ces deux types de nutrition en terme de morbidité et d'état nutritionnel (basé sur des critères anthropométriques). Cela permet d'envisager un bénéfice supplémentaire de la nutrition entérale par l'absence des complications relatives à la voie parentérale et une réduction du coût global de la prise en charge de ces malades.

L'ensemble de ces études, portant sur l'intérêt d'un support nutritionnel en cas d'hépatopathie chronique associée à une malnutrition, montre globalement une amélioration de l'état nutritionnel et de la fonction hépatique durant la période de traitement. Néanmoins,

ces études restent encore limitées dans le temps et en fréquence, et il serait intéressant de disposer de travaux portant sur la prise en charge nutritionnelle de ces patients sur le long terme, cela ne pouvant s'envisager qu'après plusieurs années de suivi dans le cadre d'études prospectives.

ETUDE PERSONNELLE

4. ETUDE PRELIMINAIRE SUR L'INTERET DE LA NUTRITION ENTERALE VERSUS L'ALIMENTATION ORALE CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE DENUTRI

4.1. BUT DE L'ETUDE

Le bénéfice de la nutrition entérale chez les patients présentant une hépatopathie chronique associée à une dénutrition a été constaté dans plusieurs études (15, 22, 32, 66, 67, 85, 142, 143). Elles montrent une amélioration des paramètres nutritionnels et de la fonction hépatique à partir de la troisième semaine de traitement.

Chacune de ces études faisait appel à des supports nutritionnels différents. En effet, ces solutions entérales pouvaient être enrichies en acides aminés ramifiés ou associées à la prise d'un anabolisant stéroïdien, l'oxandrolone. Ces produits ne sont plus disponibles sur le marché français.

Il n'existe pas d'étude comparant la nutrition entérale, utilisant les produits disponibles en France, à la nutrition orale chez les patients cirrhotiques dénutris. Chez ces sujets, un des intérêts de la nutrition entérale serait de permettre des apports contrôlés supérieurs aux apports volontaires per os, souvent réduits du fait de l'existence d'une anorexie.

Nous nous sommes donc intéressés à évaluer le bénéfice de ce type de nutrition sur une alimentation orale ad libitum contrôlée.

4.2. SUJETS ET METHODES

Cette étude a débuté en juin 1998 au sein du service d'Hépatogastroentérologie du CHRU de LIMOGES. Elle est prospective et actuellement poursuivie.

Elle a permis jusqu'à présent l'inclusion effective de 12 patients, 3 femmes et 9 hommes, âgés en moyenne de 52 ± 10.8 ans (extrêmes : 35-68 ans), atteints de cirrhose d'origine éthylique dans tous les cas, et dont le sevrage était effectif depuis au moins 24 heures. Leur intoxication remontait en moyenne à 20 ± 9 ans, et pour 15 % d'entre eux, une abstinence était observée depuis plus de 6 mois. La moyenne de la consommation alcoolique les jours précédents l'hospitalisation était de 120 ± 63 grammes (extrêmes : 0-240 g.).

L'existence de la cirrhose reposait dans tous les cas sur un faisceau d'arguments, comportant des signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire et des signes d'hypertension portale avec éventuellement une splénomégalie (23, 37, 118).

Les critères de non inclusion étaient un âge supérieur à 70 ans, une hémorragie digestive haute datant de moins de 5 jours, une encéphalopathie hépatique supérieure ou égale au stade II (sommolence, troubles du comportement), un hépatocarcinome (déterminé par un taux

d'alpha-fœtoprotéines sériques élevé et une imagerie hépatique), une insuffisance rénale, une affection maligne évolutive connue, un état fébrile ou septique. Par contre, la décompensation œdémato-ascitique n'était pas une contre-indication à l'étude, et les sujets pouvaient bénéficier d'un traitement diurétique et de ponctions d'ascite dont la compensation ne devait pas se faire avec de l'albumine dans la mesure du possible.

Les critères d'exclusion étaient la survenue d'une hémorragie digestive, d'une encéphalopathie supérieure au stade III, d'un événement indésirable avec un risque vital, d'une prise alimentaire inférieure à 800 kcal par jour pendant 4 jours consécutifs (pour les patients sans nutrition entérale) ou une sortie à la demande du patient.

Les patients présentaient un état de dénutrition suggéré par au moins un des critères suivants :

- Perte de poids supérieure ou égale à 10 % du poids antérieur des 2 à 6 derniers mois (en excluant ceux qui avaient eu dans la dernière semaine une ponction d'ascite ou une majoration de leur traitement diurétique).
 - Indice de Quetelet (Indice de Masse Corporelle ou IMC = poids / taille²) inférieur à 18,5 kg/m² ou inférieur à 21 kg/m² entre 65 et 70 ans.
 - Circonférence Musculaire Brachiale (CMB) inférieure au 5^{ème} percentile des tables de référence de Frisancho (CMB = PB - [π . PCT /10]) (55).
-

Le périmètre du bras (PB ; cm) se mesurait à mi-hauteur du bras en extension passive à l'aide d'un ruban métrique, et le pli cutané tricipital (PCT ; mm) sur la face postérieure du bras au niveau du triceps, à mi-distance entre l'extrémité de l'acromion et l'olécrane, à l'aide d'un compas de Harpenden.

A leur entrée dans l'étude, les patients ont bénéficié d'une évaluation de leur état clinique et nutritionnel sur plusieurs éléments :

- Score clinico-biologique de Child-Pugh.
- Critères biologiques comprenant l'albuminémie, la transthyrélinémie, la C réactive protéine sérique, le taux de prothrombine, le facteur V et la bilirubinémie.
- Critères anthropométriques comprenant le poids, l'indice de Quetelet, le périmètre brachial, le pli cutané tricipital et la circonférence musculaire brachiale.

Cette évaluation a été reprise de façon hebdomadaire et pendant 3 semaines.

Tous les malades ont été informés du but de ce travail, approuvé par le C.C.P.P.R.B. du Limousin et ont donné un consentement éclairé.

L'échantillon des patients a été divisé en 2 groupes à l'aide d'une table de randomisation. Une vérification de cette randomisation a été effectuée lors de l'analyse statistique des données.

Sur les 12 patients inclus, 5 ont bénéficié d'une alimentation entérale et 8 d'une alimentation orale exclusive. La nutrition entérale s'est faite au moyen d'une sonde nasogastrique siliconée, lestée, de petite taille (12 French), dont le bon positionnement était vérifié radiologiquement. Elle utilisait un régime hyposodé, hyperosmolaire (1,5 kcal/ml), hypercalorique (35 kcal/kg/j) et hyperprotidique (1 g/kg/j), décrit dans le tableau III. Son mode d'administration était séquentiel, si possible nocturne, et durait en moyenne 5 heures. L'apport alimentaire oral était autorisé à volonté, sous contrôle diététique de la quantité et de la qualité.

Ce contrôle était également réalisé chez les patients dans le groupe alimentation orale exclusive. Le régime minimum proposé était hypercalorique (35 kcal/kg/j), hyperprotidique (1 g/kg/j) et sans sel.

Dans les 2 groupes, une surveillance alimentaire a été scrupuleusement effectuée par une diététicienne. Elle recueillait les données alimentaires de 4 jours par semaine, permettant d'établir, grâce au logiciel Bilnut (9), une moyenne calorique quotidienne. Par ailleurs, une évaluation des apports nutritionnels à domicile les jours précédents l'hospitalisation était réalisée.

Le déroulement de l'étude est schématisé figure 3.

| Composition | Analyse moyenne pour 1000 ml | Unités |
|---------------------------------|------------------------------|---------|
| Valeur énergétique | 1500 | kcal |
| | 6300 | kJ |
| Protéines | 60 | g |
| % de l'apport énergétique total | 16 | |
| Azote | 9.4 | g |
| Glucides | 184 | g |
| % de l'apport énergétique total | 49 | |
| -sucre | 15 | g |
| -dextrine maltose | 168 | g |
| -fibres | - | g |
| -autres | 1 | g |
| Lipides | 58 | g |
| % de l'apport énergétique total | 35 | |
| -saturés | 4.3 | g |
| -polyinsaturés | 18.2 | g |
| -acide linoléique | 15 | g |
| -acide linoléique | 3 | g |
| Eau | 780 | ml |
| Minéraux | | |
| -sodium | 800 | mg |
| | 35 | mEq |
| -potassium | 1350 | mg |
| | 35 | mEq |
| -chlorures | 1250 | mg |
| | 35 | mEq |
| -calcium | 565 | mg |
| -phosphore | 565 | mg |
| -magnésium | 200 | mg |
| -fer | 10 | mg |
| -zinc | 10 | mg |
| -cuivre | 1.5 | mg |
| -manganèse | 3 | µg |
| -iode | 100 | µg |
| -fluor | 1 | mg |
| -molybdène | 50 | µg |
| -sélénium | 42.5 | µg |
| -chrome | 33 | µg |
| Vitamines | | |
| -A | 667 | µg |
| | 2220 | UI |
| -D3 | 5 | µg |
| | 200 | UI |
| -E | 11 | mg |
| -K1 | 40 | µg |
| -B1 | 1 | mg |
| -B2 | 1.1 | mg |
| -B5 | 4 | mg |
| -B6 | 1.3 | mg |
| -B9 | 133 | µg |
| -B12 | 2 | µg |
| -C | 50 | mg |
| -PP | 12 | mg |
| Osmolarité | 340 | mOsm/l |
| Concentration. | 1.5 | kcal/ml |

Tableau III : Composition du produit utilisé pour la nutrition entérale

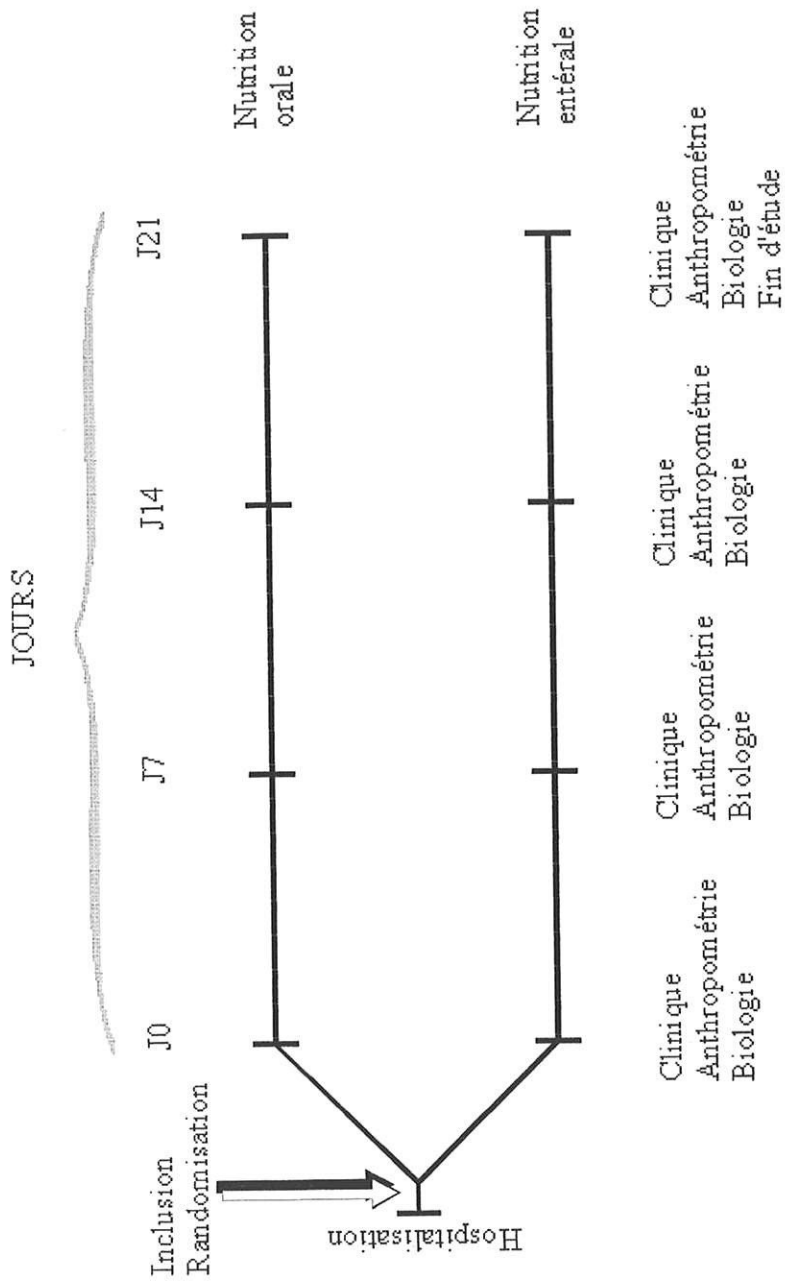


Figure 3 : schéma du déroulement de l'étude

4.3. ANALYSE STATISTIQUE

Le plan d'analyse a comporté trois étapes. La première a utilisé un test de Mann-Whitney (équivalent au test de Kruskal-Wallis). Elle a permis de comparer les valeurs à J0 entre les groupes nutrition entérale (NE) et nutrition orale (NO). La seconde étape a effectué une comparaison globale dans chacun des groupes (NE et NO) des valeurs J0, J7, J14 et J21. Le test utilisé a été un test de Friedman (test sur séries appariées plusieurs groupes). Si ce test mettait en évidence une différence significative, celle-ci était localisée par des tests de Wilcoxon appariés un à un au niveau des divers temps (J0-J7, J0-J14, J0-J21, J7-J14, J7-J21, J14-J21). En l'absence de différence significative, l'analyse était arrêtée. Enfin, une troisième étape a comparé les évolutions entre NE et NO entre J0 et J21, par un test de Mann-Whitney.

4.4. RESULTATS

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques et nutritionnelles des patients à l'entrée dans l'étude sont rapportées dans le tableau IV.

Les 2 groupes étaient comparables pour les différents caractères étudiés, à savoir l'âge, le sexe, l'état clinique, les paramètres biologiques de la fonction hépato-cellulaire et les paramètres nutritionnels (tableau IV).

L'étude s'est déroulée sur 3 semaines pour 12 patients. Un sujet supplémentaire a été inclus dans le groupe alimentation orale ad libitum mais il est sorti volontairement de l'étude

dans le courant de la première semaine ; il n'a donc pas été pris en compte. Par ailleurs, pour 33 % des patients (2 sujets dans le groupe nutrition entérale et 2 dans le groupe nutrition orale), l'étude s'est poursuivie une quatrième semaine.

Les sujets du groupe alimentation orale exclusive seront appelés dans le texte les sujets du groupe nutrition orale (NO) et les autres, ceux du groupe nutrition entérale (NE).

| | Valeurs moyennes n=12 | NO n=7 | NE n=5 | Comparaison des 2 groupes |
|--|--------------------------|-------------|-------------|------------------------------|
| Age (années) | 52 ± 10.8 | 52.7 ± 10.7 | 51 ± 9.8 | NS |
| Sexe (H/F) | 9/3 | 5/2 | 4/1 | NS |
| Ancienneté de l'alcoolisme (années) | 20 ± 9 | 21.2 ± 9.4 | 20 ± 9.5 | NS |
| Ascite | 11/12 | 6 | 5 | NS |
| Hépatite alcoolique associée | 6/12 | 3 | 3 | NS |
| Encéphalopathie | 0 | 0 | 0 | NS |
| Score de Child Pugh | 10.2 ± 1.9 | 9.8 ± 1.6 | 10.6 ± 1.9 | NS |
| Albuminémie (g/l) | 24.3 ± 4.9 | 25.2 ± 6.2 | 19.2 ± 1.0 | NS |
| Transthyrélinémie (g/l) | 0.07 ± 0.04 | 0.07 ± 0.04 | 0.05 ± 0.02 | NS |
| TP (%) | 57.8 ± 15.6 | 54.1 ± 15.1 | 62.8 ± 14.9 | NS |
| Facteur V (%) | 67.3 ± 18.1 | 61 ± 18.6 | 77 ± 16.4 | NS |
| Bilirubinémie totale (mmol/l) | 55.8 ± 67.2 | 38 ± 34 | 81 ± 102 | NS |
| ASAT (UI/l) | 76 ± 44.2 | 70.3 ± 45.8 | 81.8 ± 40.9 | NS |
| ALAT (UI/l) | 33.6 ± 18.9 | 33.2 ± 21.1 | 34.2 ± 15.3 | NS |
| Phosphatases alcalines (UI/l) | 209 ± 121 | 168 ± 66.3 | 267.4 ± 153 | NS |
| Créatininémie (µmol/l) | 84.6 ± 26.0 | 85 ± 28 | 83 ± 22 | NS |
| CMB (cm) | 19.2 ± 1.8 | 19.1 ± 2.5 | 19.2 ± 1.0 | NS |
| PCT (mm) | 7.1 ± 2.6 | 6.5 ± 2.8 | 7.8 ± 2.5 | NS |
| kcalories ingérées les jours précédents l'hospitalisation | 1776 ± 568 | 1714 ± 480 | 1862 ± 778 | NS |

Tableau IV : Caractéristiques cliniques, biologiques et nutritionnelles des patients au commencement de l'étude.

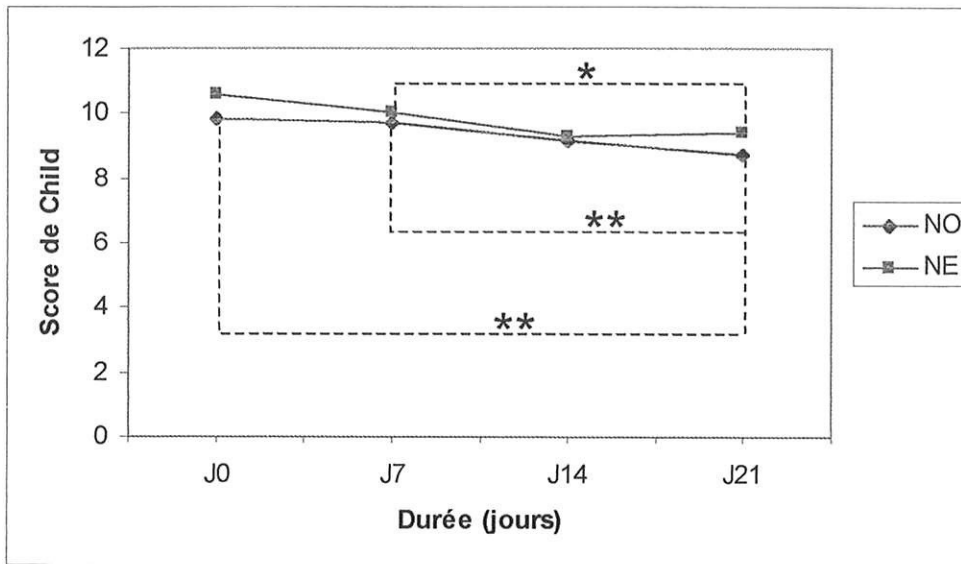
Valeurs normales : albuminémie, de 35 à 55 g/l ; transthyrélinémie, de 0.21 à 0.4 g/l ; taux de prothrombine ou TP, de 70 à 100 % ; facteur V, de 70 à 120 % ; bilirubinémie totale, de 2 à 19 µmol/l ; aspartate aminotransférase ou ASAT ou TGO, < 35 UI/l ; alanine aminotransférase ou ALAT ou TGP, < 40 UI/l ; phosphatases alcalines, de 30 à 110 UI/l ; créatininémie, de 50 à 100 µmol/l

4.4.1. SUR LE PLAN CLINIQUE

La supplémentation nutritionnelle, qu'elle soit orale exclusive ou entérale, a permis à tous les patients d'améliorer leur score de Child. Après 3 semaines, une amélioration significative était notée dans les 2 groupes ($p < 0,01$ dans le groupe NO et $p < 0,05$ dans le groupe NE). La différence dans le temps était localisée entre J0-J21 ($p=0,04$) et J7-J21 ($p=0,02$) pour le groupe NO et entre J7-J21 ($p=0,02$) pour le groupe NE. Par contre, on ne notait pas de différence entre les 2 groupes après 3 semaines (fig. 4).

Aucune hémorragie digestive ni syndrome infectieux sévère ne sont survenus et l'état de conscience est resté normal chez tous les sujets, sans signe d'encéphalopathie. Il n'y a pas eu de décès durant l'étude.

Un syndrome œdémato-ascitique était présent dans 92 % des cas au moment de l'inclusion, soit chez tous les patients dans le groupe nutrition entérale et 6 patients sur 7 dans le groupe nutrition orale. La régression de la décompensation œdémateuse s'est basée sur la disparition des œdèmes des membres inférieurs et celle de l'ascite objectivée par une échographie abdominale. La réponse au traitement diurétique et aux paracentèses a été faible dans les 2 groupes, sans différence significative entre les 2, l'assèchement de l'ascite ayant été obtenu chez 2 patients dans le groupe NE et 1 patient dans le groupe NO. En plus d'un traitement diurétique, 75 % des patients présentant un syndrome œdémato-ascitique ont bénéficié de ponctions d'ascite, en moyenne 1,8 fois durant l'étude. La compensation de ces ponctions s'est faite à l'aide de macromolécules (de type Hydroxyéthylamidon).



* : $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

NO : Nutrition Orale ; NE : Nutrition Entérale

Figure 4 : Evolution du score de Child-Pugh

Des signes cliniques et biologiques d'hépatite alcoolique (97, 130) comprenant un ictère, une cytolysse hépatique et une hyperbilirubinémie étaient présents dans 50 % des cas au moment de l'inclusion, soit chez 3 patients sur 5 dans le groupe nutrition entérale et 3 patients sur 7 dans l'autre groupe. La régression des signes cliniques et biologiques d'hépatite alcoolique après 3 semaines de support nutritionnel a été constatée dans les 2 groupes mais sans différence significative entre les 2, soit chez 2 patients sur 3 dans le groupe NE et 1 sur 3 dans le groupe NO.

4.4.2. SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

Le tableau V montre l'évolution des paramètres biologiques ayant servi à apprécier la fonction hépatique.

Il n'y a pas eu d'évolution significative du taux de prothrombine (TP), du facteur V ni de l'albuminémie aussi bien dans le groupe NO que NE (fig. 5, 6 et 7). Par contre, la transthyrélinémie a augmenté de façon significative dans le groupe NE ($p < 0,05$), la différence dans le temps apparaissant entre J0-J21, mais il n'y a pas eu d'évolution significative dans le groupe NO, bien que l'évolution ait été dans le sens d'une augmentation. La variation J0-J21 n'était cependant pas différente d'un groupe à l'autre (fig. 8).

La bilirubinémie s'est améliorée de façon significative dans les 2 groupes ($p < 0,05$ dans le groupe NO et $p=0,05$ dans le groupe NE), la différence dans le temps apparaissant entre J0-J21 ($p=0,04$) et J7-J21 ($p=0,02$) pour le groupe NO et entre J0-J14 ($p=0,04$) et J0-J21 ($p=0,04$) pour le groupe NE. La variation J0-J21 n'était cependant pas différente d'un groupe à l'autre (fig. 9).

| | | NO | | NE | |
|----------------|-----|-------------|-------|-------------|-------|
| | | n=7 | p | n=5 | p |
| Albumine | J0 | 25.2 ± 6.2 | NS | 19.2 ± 1.0 | NS |
| | J21 | 27.3 ± 6.8 | | 18.8 ± 1.73 | |
| Transthyréline | J0 | 0.07 ± 0.04 | NS | 0.05 ± 0.02 | <0.05 |
| | J21 | 0.13 ± 0.09 | | 0.12 ± 0.03 | |
| Facteur V | J0 | 61 ± 18.6 | NS | 77 ± 16.4 | NS |
| | J21 | 63 ± 18.2 | | 71 ± 7.5 | |
| Bilirubinémie | J0 | 38 ± 34 | <0.05 | 81 ± 102 | =0.05 |
| | J21 | 23 ± 22 | | 68 ± 106 | |

Tableau V : Evolution des paramètres biologiques

| | | NO | | NE | |
|----------------------|-----|-------------|-------|-------------|----|
| | | n=7 | p | n=5 | p |
| CMB | J0 | 19.1 ± 2.5 | <0.05 | 19.2 ± 1.0 | NS |
| | J21 | 19.4 ± 2.26 | | 18.8 ± 1.73 | |
| PCT | J0 | 6.5 ± 2.8 | NS | 7.8 ± 2.5 | NS |
| | J21 | 6.2 ± 2.4 | | 8.4 ± 3.7 | |
| Calories ingérées | J0 | 1714 ± 480 | <0.05 | 1862 ± 778 | NS |
| | J21 | 1992 ± 684 | | 2838 ± 642 | |

Tableau VI : Evolution des paramètres nutritionnels

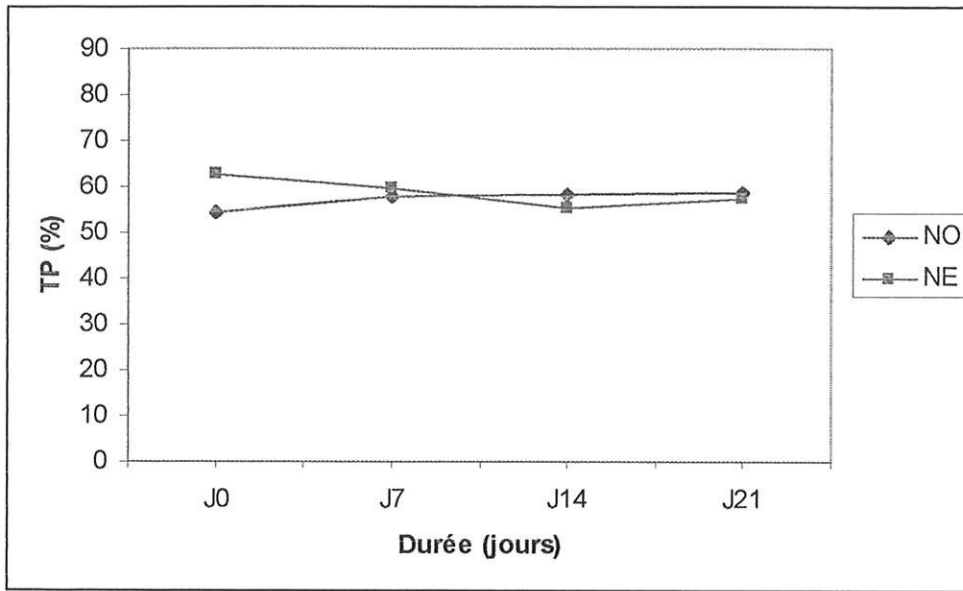


Figure 5 : Evolution du taux de prothrombine (TP)

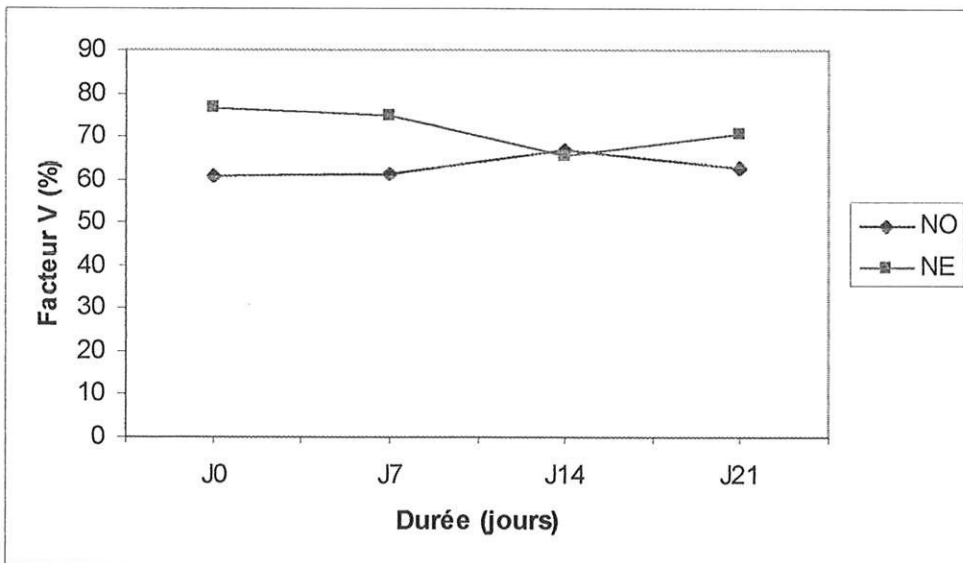


Figure 6 : Evolution du facteur V

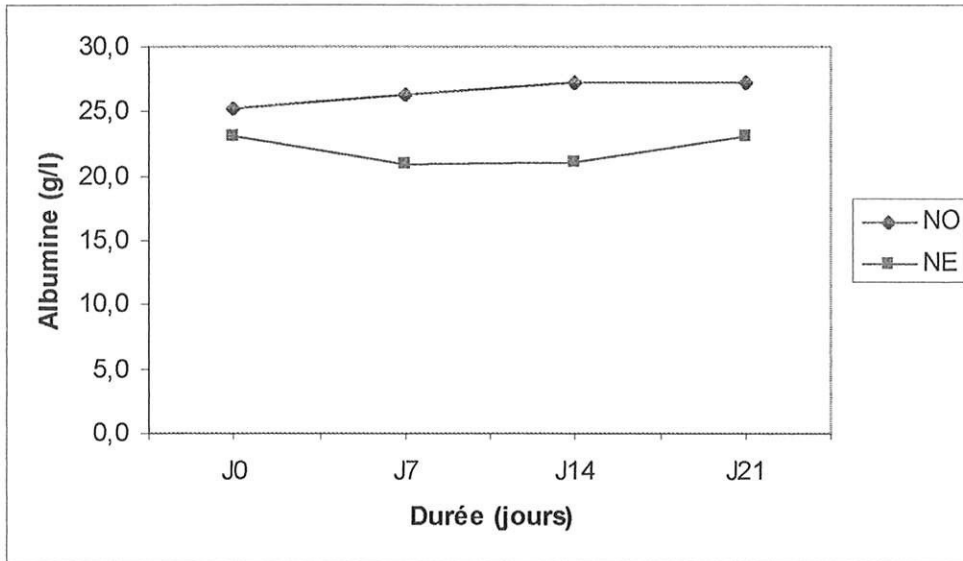
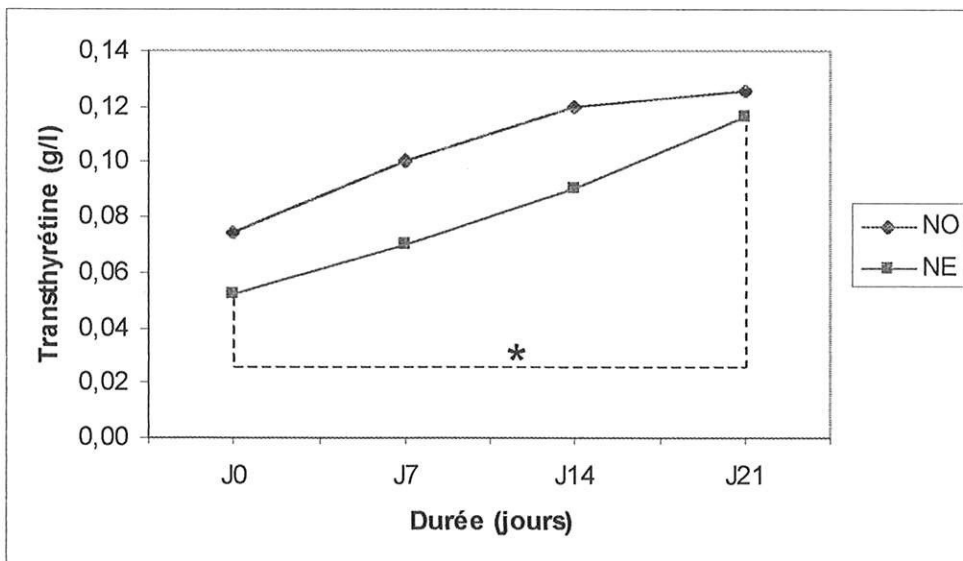
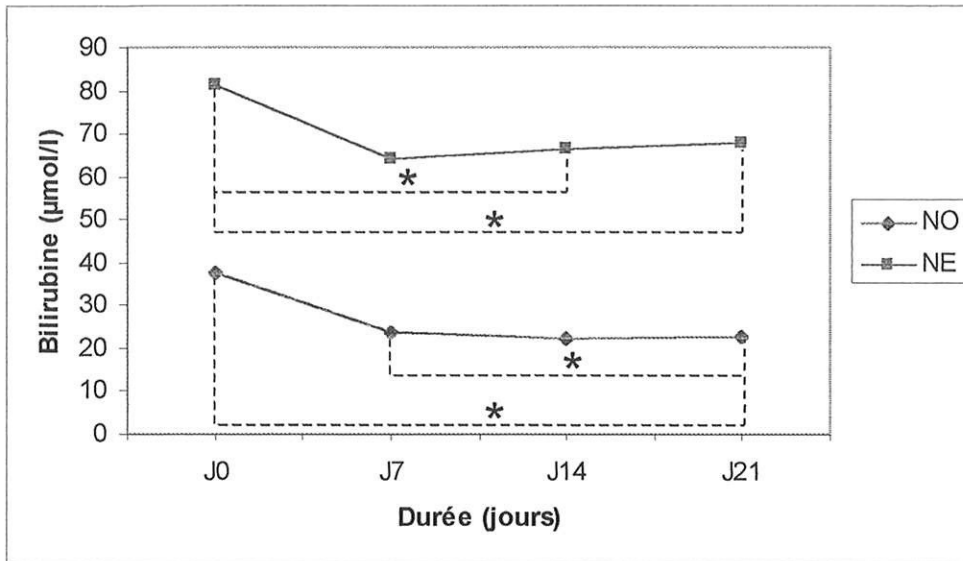


Figure 7 : Evolution de l'albuminémie



* : $p < 0.05$

Figure 8 : Evolution de la transthyrétinémie



* : $p < 0.05$

Figure 9 : Evolution de la bilirubinémie

4.4.3. SUR LE PLAN NUTRITIONNEL

Le tableau VI montre l'évolution des paramètres nutritionnels dans les 2 groupes.

Pour les résultats anthropométriques, aucune évolution significative du PCT n'a été observée aussi bien dans le groupe NO que NE (fig.10). Par contre, l'analyse statistique a montré une amélioration significative de la CMB dans le groupe NO ($p < 0,05$), la différence dans le temps n'ayant pu être localisée du fait de l'insuffisance des effectifs. Il est possible qu'elle se situe entre J7-J21, mais sans différence entre les 2 groupes après 3 semaines (fig.11) Par ailleurs, une évolution paradoxale de ces 2 paramètres anthropométriques a été mise en évidence entre J14-J21 dans le groupe NO, pouvant peut-être s'expliquer par une variabilité des mesures liée au changement d'opérateurs, et rendant difficile l'interprétation de la CMB.

Les apports nutritionnels sont eux aussi reportés dans le tableau VI. Aucun effet indésirable majeur, imputable éventuellement à la nutrition entérale, n'a été observé. Une diarrhée est survenue dans le groupe NE au cours des premières ou deuxièmes semaines dans 60 % des cas et a rétrocedé avec le ralentissement du débit de la nutrition (45). Au commencement de l'étude, la moyenne de la prise calorique journalière était identique chez tous les sujets. Ces apports caloriques totaux ont augmenté de façon significative dans le groupe NO ($p < 0,05$), la différence dans le temps apparaissant entre J7-J21 ($p=0,02$), mais pas dans le groupe NE. Néanmoins, la variation J0-J21 n'était pas différente d'un groupe à l'autre (fig.12).

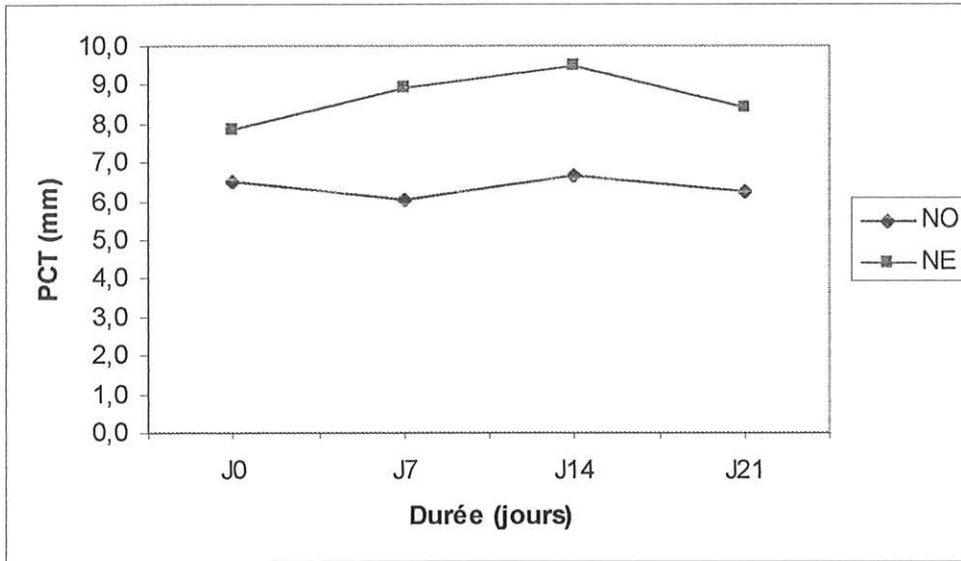


Figure 10 : Evolution du Pli Cutané Tricipital (PCT)

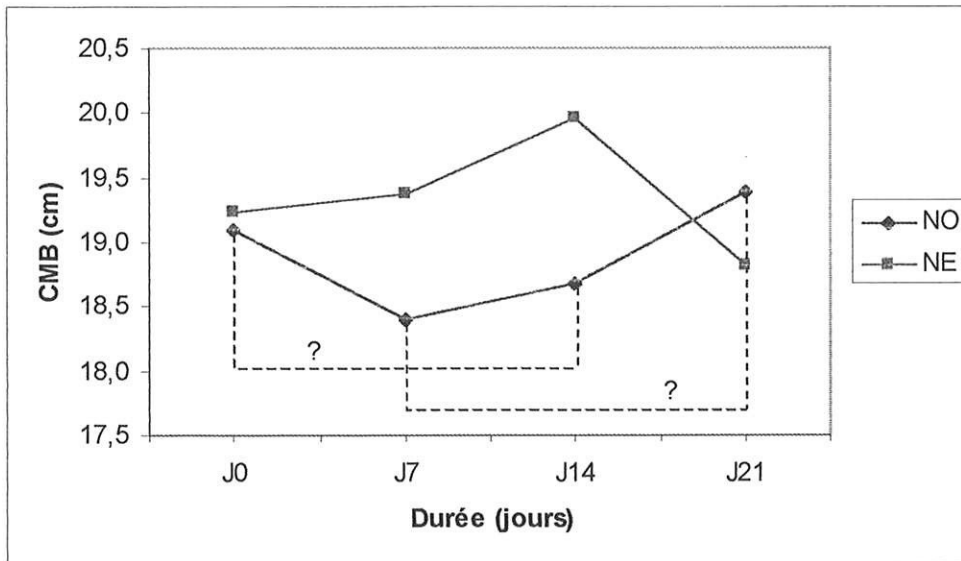
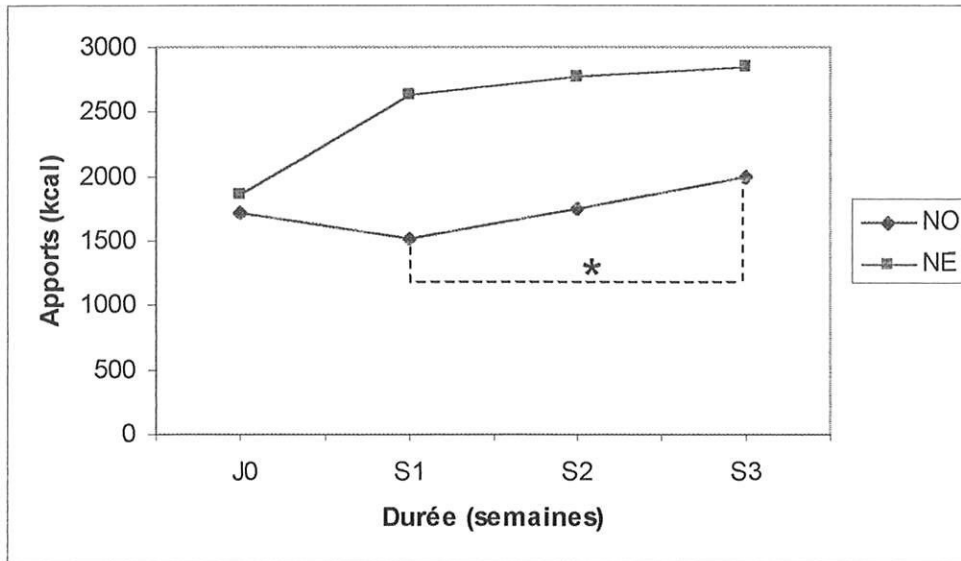


Figure 11 : Evolution de la Circonférence Musculaire Brachiale (CMB)



* : $p < 0.05$

Figure 12 : Evolution des apports caloriques totaux

4.5. DISCUSSION

Un état de dénutrition est fréquent dans la cirrhose et il conditionne le pronostic de ces patients (20, 65, 84, 103, 104), d'où l'intérêt d'un support nutritionnel. Notre travail a été d'évaluer l'effet d'une nutrition entérale et d'une alimentation orale ad libitum contrôlée chez ce type de patients.

L'effectif était constitué de 12 patients porteurs d'une hépatopathie chronique associée à une dénutrition. Sept sujets ont été inclus dans le groupe NO et cinq dans le groupe NE.

Le score de Child Pugh au commencement de l'étude était en moyenne de 10,1 et les scores C étaient largement majoritaires puisqu'ils représentaient 83 % de l'effectif. Ceci est en accord avec les données de la littérature, qui estiment la prévalence de la dénutrition entre 60 et 80 % des patients cirrhotiques classés Child C (65, 84). Comme l'on pouvait s'y attendre d'après l'étude réalisée par Cabré et al. (22), la seule ayant comparé l'évolution du score de Child sous nutrition entérale et alimentation orale, ce score a évolué favorablement et de façon significative après 3 semaines de support nutritionnel, quel que soit le type de nutrition. Néanmoins, aucune différence n'est apparue entre les 2 groupes et le score de Child à la fin de l'étude était en moyenne de 9, avec des scores C toujours majoritaires représentant 58 % de l'effectif.

Dans plusieurs travaux d'évaluation de l'état nutritionnel chez les patients cirrhotiques dénutris, l'albuminémie a été utilisée comme un marqueur nutritionnel. Sa synthèse est exclusivement hépatique et elle semble préservée jusqu'à un stade avancé d'insuffisance

hépatique (20, 31). C'est pourquoi certains auteurs se sont proposés de l'utiliser comme un facteur nutritionnel (41) mais cette utilisation est très controversée. En effet, et d'autant plus qu'elle est évoluée, l'hépatopathie s'accompagne de complications telles que des troubles des compartiments liquidiens avec de l'ascite, des syndromes infectieux ou inflammatoires, favorisant l'hypoalbuminémie (131). L'albuminémie n'apparaît donc plus comme le reflet exclusif de la fonction de synthèse hépatique. Ceci est corroboré dans notre étude par la différence d'évolution entre l'albuminémie et la transthyrélinémie au cours du support nutritionnel. La synthèse de la transthyréline est elle aussi exclusivement hépatique et sa concentration sérique indépendante du syndrome œdémato-ascitique. Quel que soit le type de nutrition utilisé, il n'a pas été observé d'évolution significative de l'albuminémie ni de l'ascite, alors que la transthyrélinémie a augmenté de façon significative dans le groupe NE à partir de la troisième semaine de support nutritionnel. Etant très liée à la fonction hépato-cellulaire, elle reflète la reprise des anabolismes protidiques et apparaît donc être un bon indicateur de la fonction de synthèse hépatique, comme cela a déjà été démontré (7, 92). Par contre, nous n'avons retrouvé qu'un seul travail ayant comparé l'évolution de la transthyrélinémie sous nutrition entérale et sous nutrition orale chez les patients cirrhotiques dénutris (66). Elle s'est améliorée quel que soit le mode de nutrition. On peut penser qu'il n'y a pas de corrélation entre l'albuminémie et la transthyrélinémie au cours du support nutritionnel lorsque l'hépatopathie est compliquée, mais cela n'a jamais été étudié.

Bien qu'il ait montré une amélioration de la transthyrélinémie, notre travail n'a pas mis en évidence d'évolution significative du facteur V ni du TP, autres marqueurs de la fonction hépato-cellulaire. L'étude de Cabré et al. n'avait pas montré de corrélation entre le facteur V et l'albuminémie au cours du support nutritionnel, l'albuminémie s'étant améliorée et le facteur

V étant resté inchangé (22). Il en est de même dans notre étude où les valeurs moyennes du facteur V sont restées comprises entre 61 et 77 % dans les 2 groupes tout au long de l'étude, soit des valeurs à la limite inférieure de la normale.

Les paramètres anthropométriques CMB et PCT, estimant respectivement la masse maigre et la masse grasse, ont été plusieurs fois utilisés dans l'évaluation de l'état nutritionnel des patients cirrhotiques bénéficiant d'une assistance nutritionnelle. Lorsque celle-ci était entérale, ils étaient la plupart du temps améliorés (66, 85, 142), parallèlement à l'amélioration de la fonction hépatique, sauf dans l'étude de Cabré et al. où l'évolution de ces paramètres n'était pas significative (22). Notre étude s'est accompagnée simplement d'une amélioration de la CMB dans le groupe NO, sans modification du PCT ni différence entre les 2 groupes, et sans qu'il ait été possible de la localiser dans le temps. L'augmentation de la CMB reflète une élévation de la masse maigre, sans pouvoir cependant préciser s'il s'agit d'une modification de muscle, d'eau ou des deux. L'interprétation difficile de ce résultat peut avoir 2 explications : le faible effectif de patients et la variabilité des mesures liée au changement d'opérateurs, faisant émettre des réserves quant à la validité de cet examen chez les patients cirrhotiques. Il semblerait intéressant de préciser ces données avec un plus grand nombre de malades. Par ailleurs, la variabilité des mesures inter observateurs pourrait probablement être écartée par le choix d'une seule personne pour effectuer ces mesures, mais cela est difficile à mettre en œuvre en pratique courante.

Les prises alimentaires spontanées sont souvent faibles chez le patient cirrhotique (84, 136), expliquant en partie la dénutrition. La nutrition entérale paraissait être un bon moyen d'augmenter les apports caloriques. Les données de la littérature qui montrent une différence

significative des apports caloriques entre la voie entérale et la voie orale confortent cette hypothèse (22, 66, 85). Nous n'avons pas retrouvé cette différence dans le groupe NE alors qu'elle existe dans le sens d'une amélioration dans le groupe NO, mais sans faire apparaître de différence entre les 2 groupes.

Notre étude n'a pas comporté de groupe contrôle en nutrition orale chez lesquels les apports alimentaires auraient pu être bas. Ceci a été déterminé par des raisons éthiques, et demandé expressément par le CCPRB du Limousin. Par ailleurs, un régime hypercalorique et hyperprotidique a été proposé aux patients du groupe NO, mais non imposé. Le niveau des apports alimentaires per os des patients ayant été élevé, il semble donc qu'aucun n'ait eu une anorexie. Le rôle favorable des entretiens répétés avec les diététiciennes peut être évoqué.

En effet, quel que soit le type de nutrition utilisé, les apports ont toujours été supérieurs à 1500 kcal/j, alors que les études précédentes portant sur ces mêmes sujets rapportaient des apports souvent faibles chez les patients en nutrition orale ad libitum. Ceci montre une bonne observance des prescriptions diététiques par les patients, et le niveau élevé de l'apport calorico-énergétique peut être un facteur expliquant l'absence de différence entre NO et NE.

Grâce au support nutritionnel, plusieurs facteurs ont été améliorés : cliniques, biologiques et nutritionnels. On constate :

- une amélioration du score de Child Pugh,
- une augmentation de la transthyrétinémie liée à une augmentation des anabolismes protidiques et traduisant l'amélioration de la fonction hépatique,
- une baisse de la bilirubinémie traduisant une réduction de la cholestase,
- une augmentation de la CMB,
- une augmentation des apports caloriques totaux.

Ces résultats ne sont observés qu'à partir de la deuxième ou troisième semaine de support nutritionnel, en accord avec les données de la littérature (14, 15, 22, 26, 29, 66, 85, 142), et justifient une prise en charge minimale de 3 semaines.

Ils mettent en évidence l'intérêt de la nutrition contrôlée, quelle que soit la voie d'abord, chez les patients cirrhotiques dénutris. En effet, la nutrition orale apparaît aussi efficace que la nutrition entérale, observation qui n'avait jamais été faite dans les études comparatives antérieures. Elles montraient soit une absence d'efficacité du support nutritionnel quel qu'il soit (24), soit une amélioration des critères cliniques et/ou biologiques et/ou nutritionnels sous nutrition entérale (15, 22, 66, 67, 85, 142). Ce sont ces dernières données qui nous ont conduits à l'intitulé de ce travail : « étude préliminaire sur l'intérêt de la nutrition entérale versus l'alimentation orale chez le patient cirrhotique dénutri ». La supériorité de la nutrition entérale n'a pas été démontrée dans notre étude. Cela peut être expliqué par le niveau élevé de

l'apport calorico-énergétique, y compris chez les patients en nutrition orale. Ce bénéfice de la nutrition orale contrôlée sur un minimum de 35 kcal/kg/jour a déjà été constaté par Campillo et al. (26). Il laisse entrevoir une nouvelle prise en charge possible et efficace de ces patients, et aussi peut-être plus facilement acceptée.

CONCLUSION

5. CONCLUSION

Un état de dénutrition est fréquemment rencontré chez les patients atteints de cirrhose et il conditionne leur pronostic.

Il nous a donc semblé intéressant de proposer à ces patients un support nutritionnel et de comparer l'efficacité d'une nutrition entérale à une alimentation orale ad libitum, les deux basées sur un régime hypercalorique (35 kcal/kg/j) et hyperprotidique (1 g/kg/j).

Deux résultats importants se dégagent de cette étude :

- Après trois semaines de nutrition contrôlée, l'état nutritionnel et la fonction hépatique se sont améliorés, indépendamment du mode de nutrition utilisé.
- Contrairement à d'autres études, la nutrition entérale n'apparaît pas plus efficace, peut-être parce que l'apport calorico-énergétique reste élevé, y compris chez les patients en nutrition orale respectant bien les prescriptions diététiques.

Ces résultats permettent d'envisager une prise en charge peut-être plus facile de la dénutrition chez ces patients par un régime alimentaire adapté, expliqué et surveillé, pendant un minimum de trois semaines.

Un certain nombre de difficultés d'analyse sont apparues au cours de cette étude à cause du faible nombre de patients. Il paraît donc maintenant intéressant de poursuivre ce travail avec un effectif plus important pour valider les résultats obtenus.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABAD A, CABRE E, GONZALES-RUIZ F, FERNANDEZ-BANANES F. An index including objective nutritional parameters predicts mortality more accurately than Child-Pugh score in advanced cirrhosis. Multivariate analysis. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : A 711 (abstract).
- [2] ACHORD J.L. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987 ; 82 : 871-5.
- [3] ACHORD J.L. Malnutrition and the role of nutritional support in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1987 ; 82 : 1-7.
- [4] AKERMAN P.A, JENKINS R.L, BISTRAN B.R. Preoperative nutrition assessment in liver transplantation. *Nutrition* 1993 ; 9 (4) : 350-6.
- [5] ARROYO V, GINES P, GERBES A.L, DUDLEY F.J, GENTILINI P, LAFFI G. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996 ; 23 : 164-76.
- [6] BAKER J.P, DETSKY A.S, WESSON D. Nutritional assessment. A comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 969-72.
- [7] BALLMER P.E, WALSH D, Mc NURLAN M.A, WATSON H. Albumin synthesis rates in cirrhosis : correlation with Child - Turcotte classification. *Hepatology* 1993 ; 18 : 292-7.
- [8] BELDA E, NAVEAU S, CHAPUT J.C. Alcoolisme : épidémiologie, pathologie, dépistage. *Cah Nutr Diét* 1995 ; 30 : 195-200.
- [9] Bilnut 4.0 pour Windows. S.C.D.A. Nutrisoft. Bourgerette P, Rolshausen M.
- [10] BLACKBURN G.L, O'KEEFE S.J.D. Nutrition in liver failure. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 1049-51.
- [11] BLUCK LJC, MADDEN A, ELIA M, JENNINGS G. Determination of body water distribution in patients with ascites. *Hepatology* 1998 ; 28 (4) : 1789.
- [12] BONKOVSKY H, FIELLIN D, SMITH G, SLAKER D. Treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone : a randomized controlled trial. Short-term effects on liver function (abstract). *Hepatology* 1990 ; 12 (suppl) : 870.
- [13] BONKOVSKY H, JAFRI I, SINGH R, COTSONIS G. Treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone : a randomized controlled trial. Effects on nitrogen metabolism (abstract). *Hepatology* 1990 ; 12 (suppl) : 978.

- [14] BORIES P.N, CAMPILLO B. One month regular nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr* 1994 ; 72 : 937-46.
- [15] BORY F, KRAVETZ D, BRUGUERA M, FARRIOL M. Estudio controlado sobre el efecto nutricional de una nueva dieta enteral en la cirrosis hepatica. *Gastroenterol Hepatol* 1982 ; 5 : 371-7.
- [16] BOTTCHEER J, SELBERG.O. Variabilitat des ruheenergieverbrauches bei patienten mit einer leberzirrhose. *Aktuelle Ernahrungsmedizin* 1993 ; 18 : 55-6.
- [17] CABRE E. Effect of total enteral nutrition. *Gastroenterology* 1990 ; 102 : 200-5.
- [18] CABRE E. Treatment of severe alcoholic hepatitis with steroids or total enteral nutrition : interim results of a prospective, randomized, multicentric trial. *Gastroenterology* 1998 ; 114 (4) : G 3562.
- [19] CABRE E, ABAD-LACRUZ A.L, NUNEZ M.C. The relationship of plasma polyunsaturated fatty acids deficiency with survival in advanced liver cirrhosis : multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 718-22.
- [20] CABRE E, GASSUL M.A. Nutritional aspects of chronic liver disease. *Clin Nutr* 1993; 12 (suppl 1) : 52-63.
- [21] CABRE E, GASSUL M.A. Nutritional therapy in liver disease. *Acta Gastroenterologica Belgica* 1994 ; 57 : 1-12.
- [22] CABRE E, GONZALES- HUIX F, ABAD- LACRUZ A.L. Effect of total enteral nutrition on the short- term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 715-20.
- [23] CALES P, OBERTI F. Diagnostic de la cirrhose du foie. *Encycl Med Chir, hépatologie*, 7-034-B-10, 1996, 5 p.
- [24] CALVEY H, DAVIS M, WILLIAMS R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985 ; 1 : 141-51.
- [25] CAMPILLO B. La dénutrition diminue t-elle la survie chez le cirrhotique? *Hepatology* 1996 ; 23 :1041-6.
- [26] CAMPILLO B, BORIES P.N, LELUAN M. Short-terme changes in energy metabolism after one month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhotic patients. *Metabolism* 1995 ; 44 : 765-70.
- [27] CAMPILLO B, BORIES P.N, PORNIN B. Dépenses énergétiques et utilisation des nutriments chez le cirrhotique à jeûn et au repos : influence de l'hépatite alcoolique et du score de gravité de la maladie. *Gastroentérol Clin Biol* 1989 ; 13 : 544-50.

- [28] CAMPILLO B, BORIES P.N, PORNIN B. Appréciation de l'état nutritionnel dans la cirrhose : comparaison de l'anthropométrie, de l'impédancemétrie monofréquence et bifréquence. *Nutr Clin Métab* 1997 ; 11 : 81-9.
- [29] CAMPILLO B, BORIES PHUONG N.H, PORNIN B, DEVANLAY M. Influence of liver failure, ascites and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition* 1997 ; 13 : 613-21.
- [30] CANO N. Influence du terrain (insuffisance hépatocellulaire et insuffisance rénale) sur la stratégie nutritionnelle. *Ann Fr Anesth Réanim* 1995 ; 14 (suppl 2) : 107-11.
- [31] CANO N, LEVERVE X.M. Influence of chronic liver disease and chronic renal failure on nutrient metabolism and undernutrition. *Nutrition* 1997 ; 13 : 381-3.
- [32] CHARLTON C.P, BUCHANAN E, HOLDEN C.E, PREECE M.A. Intensive enteral feeding in advanced cirrhosis : reversal of malnutrition without precipitation of hepatic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 (5) : 603-7.
- [33] CHARLTON M.R. Branched revisited. *Gastroenterology* 1996 ; 111 (1) : 252-5.
- [34] CHARLTON M.R, HIGGINS D, PASHA T, DI CECCO S, FRANCISCO-ZILLER N, DICKSON E.R. Nutritional assessment parameters in patients awaiting liver transplantation : correlation with body cell mass. *Gastroenterology* 1998 ; 114 (4) : G 3569.
- [35] CRAWFORD D.H.G, CUNEO R.C, SHEPHERD R.W. Pathogenesis and assessment of malnutrition in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1993 ; 8 : 89-94.
- [36] CRAWFORD D.H.G, SHEPHERD R.W, HALLIDAY J.W, COOKSLEY G.W. Body composition in nonalcoholic cirrhosis : the effect of disease etiology and severity on nutritional compartments. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : 1611-7.
- [37] CROQUET V, OBERTI F, PILETTE C, GALLOIS Y. Le taux de prothrombine est un marqueur de fibrose hépatique très performant. *Gastroentérol Clin Biol* 1998 ; 22 (2 bis) : A 82.
- [38] DE LEDINGHEN V, BEAU P, MANNANT PR, BORDERIE C, RIPAUT MP, SYLVAIN C, BEAUCHANT M. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices ? *Digestive Diseases and Sciences* 1997 ; 42 : 536-41.
- [39] DELMONT N, JONQUERES F, BERTHE B, OLIJNYK S, HAUMONT M. Nutrition entérale à domicile : bilan de sept années d'activité d'un centre. *Gastroentérol Clin Biol* 1998 ; 22 (2 bis) : A 205.
- [40] DI COSTANZO J, CANO N. Besoins et apports nutritionnels au cours de l'insuffisance hépatique chronique. *Nutr Clin* 1990 ; 25 : 4-7.

- [41] DI COSTANZO J, CANO N. Assistance nutritionnelle au cours des insuffisances hépatocellulaires chroniques. *Encycl Med Chir, Hépatologie*, 7-034-D-90, 1996, 6 p.
- [42] DIEHL A.M, BOITNOTT J, HERLONG H. Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1985 ; 5 : 57-63.
- [43] DOLZ C, RAURICH J, IBANEZ J, OBRADOR A. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 738-44.
- [44] DONAGHY A, ROSS R, GIMSON A, HUGHES S.C, HOLLY J. Growth hormone, insulin like growth factor 1 and insulin like growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology* 1995 ; 21 : 680-88.
- [45] DUNCAN H, COLE S, BOWLING T, SILK D. Does a nasogastric tube adversely affect distal colonic motility and contribute to pathogenesis of enteral feeding-related diarrhea ? *Gastroenterology* 1998 ; 114 : G 3593.
- [46] DURAND F, BATEL P, BERNUAU J, BELGHITI J. Transplantation pour cirrhose alcoolique. *Hépto-Gastro* 1998 ; Vol 5 (5) : 347-51.
- [47] DWORKIN B, WOLF DC, RAGHURAMAN U, HUI K. Body composition in patients with compensated hepatitis C, compared to advanced cirrhotics and normal controls. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : G 3595.
- [48] ELCHEROTH J, FRANCO D. Le cirrhotique face à la chirurgie : rôle de la dénutrition dans les complications infectieuses. *Nutr Clin Métabol* 1993 ; 7 : 283-87.
- [49] ERIKSSON L.S, CONN H.O. Branched chain amino acids in the management of hepatic encephalopathy : an analysis of variants. *Hepatology* 1989 ; 10 : 228-46.
- [50] FABBRI A, MAGRINI N, BIANCHI G. Overview of randomized clinical trials of oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *JPEN* 1996 ; 20 : 159-64.
- [51] FAN S.T, LO C, LAI E, CHU K. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1994 ; 331 : 1547-52.
- [52] FAN S.T, WONG J. Metabolic clearance of a fat emulsion containing medium-chain triglycerides in cirrhotic patients. *JPEN* 1992 ; 16 : 279-83.
- [53] FISCHER J.E, KANE T.D. Nutrition in liver disease. In : *Present knowledge in nutrition*. Seventh edition. Ed by EE Ziegler, LJ Filer. ILSI Press. Washington. 1996 ; 472-81.
- [54] FLORENT C, LEVY V.G, BERNIER J.J. Pertes de protéines intestinales et cirrhose alcoolique. Etude par la mesure de la clairance fécale de l'alpha 1 antitrypsine. *Gastroentérol Clin Biol* 1982 ; 6 : 68-72.

- [55] FRISANCHO R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981 ; 34 : 2540-5.
- [56] GALAMBOS J, HERSH T, FULENWIDER J. Hyperalimentation in alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1979 ; 72 : 535-41.
- [57] GARRISON R, CRYER H, HOWARD D. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984 ; 199 : 648-55.
- [58] GENESCA J, GONZALEZ A, SEGURA R, CATALAN R. Interleukin-6, nitric oxide and the clinical and hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 169-77.
- [59] HALSTED C.H. Alcohol : medical and nutritional effects. In *Present knowledge in nutrition*. Seventh edition. Ed by EE Ziegler, LJ Filer. ILSI Press. Washington 1996 ; 547-55.
- [60] HARRIS J.A, BENEDICT F.G. A biometric study of basal metabolism in man. Washington, DC : Carnegie Institute of Washington, Publication n° 279, 1919.
- [61] HASSE J.M, BLUE L.S, LIEPA G.U. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN* 1995 ; 19 : 437-43.
- [62] HERCBERG S, KAMMERER J, GORSKI A.M, FOUET P. Indications et apports de la nutrition entérale chez les cirrhotiques. *Med Chir Dig* 1980 ; 9 : 685-6.
- [63] HIRSCH S, BUNOUT D, DE LA MAZA P. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN* 1993 ; 17 : 119-24.
- [64] ICHIDA T, SHIBASAKI K, MUTO Y, SATOH S. Clinical study of an enteral branched-chain amino acid solution in decompensated liver cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Nutrition* 1995 ; 11 (suppl 2) : 238-44.
- [65] Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994 ; 21 : 317-25.
- [66] KEARNS P.J, YOUNG H, GARCIA G. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 200-5.
- [67] KEOHANE P.P, ATTRILL H, GRIMBLE G, SPILLER K, FROST P. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN* 1983 ; 7 : 346-50.
- [68] KHORUTS A, STAHNKE L, McCLAIN C, LOGAN G. Circulating tumor necrosis factor, interleukine-1 and interleukine-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991 ; 13 : 267-76.

- [69] KLEIN S, KINNEY J, JEEJEEBHOY K, ALPERS D, HELLERSTEIN M. Nutrition support in clinical practice : review of published data and recommendations for future research directions. *Clin Nutr* 1997 ; 16 : 193-218.
- [70] KLEIN S, MILES J. Metabolic effects of long-chain and medium-chain triglyceride emulsions in humans. *JPEN* 1994 ; 18 : 396-7.
- [71] KONDRUP J. Increased protein requirement in patients with liver cirrhosis is due to increased protein degradation. *Clin Nutr* 1996 ; 15 : 39.
- [72] KONDRUP J, MULLER M.J. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997 ; 27 : 239-47.
- [73] KONDRUP J, NIELSEN K, JUUL A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr* 1996.
- [74] LIEBER C.S. Alcoholic liver disease. *Curr Op Gastroenterol* 1994 ; 10 : 319-30.
- [75] MADDEN A, MORGAN M. Resting energy expenditure is increased in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998 ; 28 (4) : 1793.
- [76] MADDEN A, MORGAN M. A comparison of skinfold anthropometry and bioelectrical impedance analysis for measuring percentage body fat in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994 ; 21 : 878-83.
- [77] MADDEN A, FULLER NJ, JENNINGS G, ELIA M. Assessment of fat-free mass in patients with cirrhosis : validity of anthropometry and DEXA. *Hepatology* 1998 ; 28 (4) : 1790.
- [78] MADDEN A, FULLER NJ, JENNINGS G, ELIA M. Alterations in the density and hydration fraction of fat free mass in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998 ; 28 (4) : 1792.
- [79] MADDEN A, FULLER NJ, JENNINGS G, ELIA M. Validity of body fat assessment in patients with cirrhosis using anthropometry and DEXA. *Clin Nutr* 1998 ; 17 : P 78.
- [80] 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.
- [81] Mc CULLOUGH A.J. Nutritional state and abnormal metabolism of nutrients. In : Postgraduate course of the american association for the study of liver diseases. Newer aspects on alcohol, nutrition and hepatic encephalopathy. Chicago 1992 : 204-43.
- [82] Mc CULLOUGH A.J, BUGIANESI E. Protein-calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 734-8.

- [83] Mc CULLOUGH A.J, MULLEN K.D, KALHAN S.L. Measurements of total body and extracellular water in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1991 ; 14 : 1102-11.
- [84] MENDENHALL C.L, ANDERSON S, WEESNER R.E, GOLDBERG S.J. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984 ; 76 : 211-22.
- [85] MENDENHALL C.L, BONGIOVANNI G, GOLDBERG S, MILLER B. VA Cooperative study on alcoholic hepatitis III : changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *JPEN* 1985 ; 9 : 590-6.
- [86] MENDENHALL C.L, MORITZ T.E, ROSELLE G.A. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis : results of a department of veterans affairs cooperative study. *Hepatology* 1993 ; 17 : 564-76.
- [87] MENDENHALL C.L, MORITZ T.E, ROSELLE G.A. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis : diagnosis and response to treatment. *JPEN* 1995 ; 19 : 258-65.
- [88] MENDENHALL C.L, TOSCH T, WEESNER R.E, GARCIA PONT P. VA Cooperative study on alcoholic hepatitis II : pronostic significance of protein-caloric malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986 ; 43 : 213-8.
- [89] MERLI M, ERIKSSON L.S, HAGENFELDT L. Splanchnic and leg exchange of free fatty acids in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1986 ; 3 : 348-55.
- [90] MERLI M, RIGGIO O, DALLY L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996 ; 23 (5) : 1041-6.
- [91] MERLI M, RIGGIO O, ROMITI A. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990 ; 12 : 106.
- [92] MERLI M, ROMITI A, RIGGIO O. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *JPEN* 1987 ; 11 (suppl) : 130-4.
- [93] MEZEY E, CABALLERIA J, MITCHELL M. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis : a randomized controlled trial . *Hepatology* 1991 ; 14 : 1090-6.
- [94] MICHEL H, PIERRUGUES R, BORIES P. Nutrition artificielle et cirrhose alcoolique. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1988 ; 24 (6) : 329-32.
- [95] MILES J.M, CATTALINI M. Metabolic and neurologic effects of an intravenous medium-chain triglyceride emulsion. *JPEN* 1991 ; 15 : 37-41.

- [96] MOORE F.A, FELICIANO D.V, ANDRASSY R.J. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992 ; 216 : 172- 83.
- [97] MORGAN M. Maladie alcoolique du foie: histoire naturelle, signes cliniques, évaluation, diagnostic, prise en charge, pronostic et prévention. In : *Hépatologie clinique*, Benhamou J.P., Bircher J. 1993 ; 815-55.
- [98] MORGAN A.G, KELLEHER J, WALKER B.E. Nutrition in cryptogenic cirrhosis and chronic aggressive hepatitis. 1976 ; 17: 113-8.
- [99] MORGAN T.R, MORITZ T.E, MENDENHALL C.L, HAAS R. VA Cooperative study group. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. *J Am Coll Nutr* 1995 ; 14 : 152-8.
- [100] MULLEN K.D, WEBER F.L. Role of nutrition in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Disease* 1991 ; 11 : 292-304.
- [101] MULLER M.J. Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995 ; 23 (suppl 1) : 31-5.
- [102] MULLER M.J. On the impact of the metabolic state in cirrhotic patients. *Nutrition* 1997 ; 13 : 687-99.
- [103] MULLER M.J, BOKER K.H.W, SELBERG O. Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic? *Clin Nutr* 1994 ; 13 : 131-44.
- [104] MULLER M.J, LAUTZ H.U, PLOGMANN B, BURGER M. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis : the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992 ; 15 : 782-94.
- [105] MULLER M.J, LCYAL S, SCHWARZE M. Resting energy expenditure and nutritional state in patients with liver cirrhosis before and 432 days after liver transplantation. *Clin Nutr* 1994 ; 13 : 145-52.
- [106] MULLER M.J, RIEGER A, WILLMANN O. Metabolic responses to lipid infusions in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr* 1992 ; 11 : 193-206.
- [107] NASRALLAH S, GALAMBOS J. Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet* 1980 ; 2 : 1276-7.
- [108] NAVEAU S. Maladies alcooliques du foie et dénutrition. *Nutr Clin Métabol* 1988 ; 2 : 127-33.
- [109] NAVEAU S. Nutrition entérale et parentérale en hépatologie. *Nutr Clin Métabol* 1994 ; 8 : 195-200.
- [110] NAVEAU S, AUBERT A, PRIGENT DELECOURT L, BARTHELEMY Ph, POYNARD T. Comparison of clinical judgement and anthropometrics parameters for evaluating nutritional status in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1993 ; 102 : A 963.

- [111] NAVEAU S, PELLETIER R, POYNARD T, ATTALI P. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic patients. *Hepatology* 1986 ; 6 : 270-4.
- [112] NAYLOR C.D, O'ROURKE K, DETSKY A.S. Parenteral nutrition with branched-chain amino acid in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 1033-42.
- [113] NEUMAN M, SHEAR N, BELLENTANI S, TIRIBELLI C. Role of cytokines in ethanol-induced cytotoxicity in vitro in hep G2 cells. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 157-66.
- [114] NGO Y, RAMBAUD J.C. Syndromes de malabsorption et de maldigestion. *Encycl Med Chir, Gastro-entérologie*, 9-053-A-10, 1995, 19 p.
- [115] NIELSEN K. Enteral nutrition and malnourished cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1990 ; 99 (4) : 1192-3.
- [116] NIELSEN K, KONDRUP J, MARTINSEN L, STILLING B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr* 1993 ; 69 : 665-79.
- [117] NOMPLEGGI D.J, BONKOVSKY H.L. Nutritional supplementation in chronic liver disease : an analytical review. *Hepatology* 1994 ; 19 : 518-33.
- [118] OBERTI F, VALSESIA E, PILETTE C, ROUSSELET MC, BEDOSSA P. Diagnostic non invasif de la cirrhose ou de la fibrose hépatique. *Gastroentérol Clin Biol* 1997 ; 21 (2 bis) : A 194.
- [119] ORATZ M, ROTHSCHILD M.A, SCHREIBER S.S. Alcohol, amino acids, and albumin synthesis. III. Effects of ethanol, acetaldehyde, and 4-methylpyrazole. *Gastroenterology* 1978 ; 74 : 672-6.
- [120] OUCHI K, MATSUBARA S, MATSUNO S. Effect of supplementary parenteral nutrition on thyroid hormone patterns in surgical patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 1991 ; 7 : 189-92.
- [121] PERNEY P, POMIER-LAYRARGUES G. Encéphalopathie hépatique. *Physiopathologie et traitement. Gastroentérol Clin Biol* 1994 ; 18 : 1069-76.
- [122] PETRIDES A.S, DEFRONZO R.A. Glucose metabolism in cirrhosis. *Diabetes Metab Rev* 1990 ; 5 : 691-705.
- [123] PIQUET M.A. Hépatopathies. In : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Ed. X. Leverve, J. Cosnes, P. Erny, H. Hasselmann. SFNEP, Guéna, Paris. 1998 ; 805-16.
- [124] PIRLICH M, ERTEL X, SPACHOS T, SCHUTZ T. Estimation of body cell mass in liver cirrhosis : comparison of multifrequency bioelectric impedance analysis and total body potassium counting. *Gastroenterology* 1998 ; 114 (4) : L 0512.

- [125] PIRLICH M, SELBERG O, BOKER K, SCHWARZE M, MULLER M.J. The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996 ; 24 : 1422-7.
- [126] PLAUTH M, GERSTNER C, SCHUTZ T, ROSKE A.E, BAEHR V. Pathogenesis of malnutrition in liver cirrhosis : role of pro- and antiinflammatory cytokines. *Gastroenterology* 1998 ; 114 (4) : G 3695.
- [127] PLAUTH M, MERLI M, KONDRUP J, WEIWANN A, FERENCI P. ESPEN Guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997 ; 16 : 43-55.
- [128] PRIJATMOKO D, STRAUSS B. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis : role of body composition analysis. *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 1839-45.
- [129] REILLY J, MEHTA R, TEPERMAN L, CEMAJ S. Nutritional support after liver transplantation : a randomized prospective study. *JPEN* 1990 ; 14 : 386-91.
- [130] REMY A.J, LARREY D. Exploration biologique hépatique. *Encycl Med Chir, Hépatologie*, 7-007-B-10, 1997, 4 p.
- [131] RICHARDSON R, GARDEN O.J. Nutrition support in liver disease. In *Artificial nutrition support in clinical practice*. Ed. J Payne-James, G Grimble and D Silk. London. 1995 ; 391-402.
- [132] RIGAUD D. La dénutrition. *Gastroentérologie* 1997 ; 11 : 118-24.
- [133] RIGAUD D. Nutrition et cirrhose. *Gastroentérologie* 1997 ; 11 : 323-31.
- [134] RITTER M.D, RETTKE R.S, HUGUES R.W. Placement of nasogastric tubes and esophageal stethoscopes in patients with documented esophageal varices. *Anesth Analg* 1988 ; 67 : 283-5.
- [135] ROSKE A.E, HUDJETZ H, SCHUTZ T, BUDDE K, FRITSCHE L. Body composition and substrate oxidation in long-term survivors after transplantation of liver or kidney. *Gastroenterology* 1998 ; 114 (4) : L 0539.
- [136] SARIM S.K, DHINGRA N, BANSAL A. Dietary and nutrition abnormalities in alcoholic liver disease : a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 (5) : 777-83.
- [137] SCHLOERB P.R, FORSTER J, DELVORE R, KINDSCHER J.D. Bioelectrical impedance in the clinical evaluation of liver disease. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 64 (suppl) : 510-4.
- [138] SCHNEEWEISS B, PAMMER J, RATHEISER K. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 1515-21.

- [139] SHERON N, BIRD G, GOKA J, ALEXANDER G. Elevated plasma interleukine-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 84 : 453-99
- [140] SILK M.D. Liver failure. In : XVII ESPEN congress, Educational Sumaries. Rome 1995 ; 59-61.
- [141] SIMON D, GALAMBOS J.T. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988 ; 7 : 200-7.
- [142] SMITH J, HOROWITZ J, HENDERSON M, HEYMSFIELD S. Enteral hyperalimentation in undernourished patients with cirrhosis and ascites. *Am J Clin Nutr* 1982 ; 35 : 56-72.
- [143] SOBERON S, PAULEY M.P, DUPLANTIER R, FAN A. Metabolic effects of enteral formula feeding in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1987 ; 7 : 1204-9.
- [144] SOGNI P, MOREAU R, LEBREC D. Monoxyde d'azote, vasodilatation et cirrhose : un double (dés)équilibre. *Gastroentérol Clin Biol* 1999 ; 23 : 101-4.
- [145] SUEHIRO T, YAMAMOTO M, YOSHIDA K. Increase of plasma proapolipoprotein A1 in patients with liver cirrhosis and its relationship to circulating high-density lipoproteins 2 and 3. *Clinical Chemistry* 1993 ; 39 : 60-5.
- [146] TILG H, WILMER A, VOGEL W. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 264-74.
- [147] TOGASHI H, SHINZAWA H, WAKABAYASHI H. Activities of free oxygen radical scavenger enzymes in human liver. *J Hepatol* 1990 ; 11 : 200-5.
- [148] VAB DER RIJT C, SCHALM S, SCHAT H, FOEKEN K. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 1114-8.
- [149] VAN GOSSUM A, PORTAL B, LE MOINE O, VAN GOSSUM M. Effect or oral selenium supplementation on peroxidative and immunological parameters in patients with alcohol-related cirrhosis. *Clin Nutr* 1996 ; 15 : 10.
- [150] VETTER D, DOFFOEL M, BLICKLE J.F, SCHLIENGER J.L. Perturbations du métabolisme glucidique et de sa régulation au cours des hépatopathies. *Gastroentérol Clin Biol* 1985 ; 9 : 56-64.
- [151] WICKES C, SOMASUNDARAM S, BJARNASON I. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994 ; 2. 344 : 837-40.
- [152] ZILLIKENS M.C, VAN DEN BERG J.W, WILSON J.H.P. The validity of bioelectrical impedance analysis in estimating total body water in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1992 ; 16 : 59-65.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCTION..... | 11 |
| 2. DENUTRITION ET CIRRHOSE | 14 |
| 2.1. CAUSES DE LA MALNUTRITION..... | 14 |
| 2.1.1. Diminution des apports alimentaires..... | 14 |
| 2.1.2. Syndrome de malabsorption et de maldigestion..... | 15 |
| 2.1.3. Altérations du métabolisme énergétique et des nutriments..... | 15 |
| 2.1.3.1. Rappel sur le métabolisme de l'éthanol | 15 |
| 2.1.3.2. Le métabolisme énergétique..... | 18 |
| 2.1.3.3. Le métabolisme glucidique et lipidique | 20 |
| 2.1.3.4. Le métabolisme protéique..... | 24 |
| 2.1.3.5. Le rôle des cytokines | 25 |
| 2.2. CONSÉQUENCES DE LA MALNUTRITION | 26 |
| 2.2.1. Dénutrition protéinoénergétique | 26 |
| 2.2.2. Déplétion en micronutriments (vitamines et oligo-éléments) | 27 |
| 2.2.3. Carence en acides gras polyinsaturés | 28 |
| 2.3. APPRÉCIATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL CHEZ L'INSUFFISANT HÉPATIQUE..... | 29 |
| 2.3.1. Méthodes indirectes | 29 |
| 2.3.1.1. L'anthropométrie | 29 |
| 2.3.1.2. Le dosage des protéines sériques..... | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 2.3.1.3. L'impédancemétrie bio-électrique | 31 |
| 2.3.2. <i>Méthodes directes</i> | 31 |
| 2.3.2.1. L'activation neutronique in vivo | 32 |
| 2.3.2.2. La dilution isotopique | 32 |
| 2.3.2.3. L'absorptiométrie biphotonique | 32 |
| 3. PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DE L'INSUFFISANCE HEPATIQUE | 37 |
| 3.1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT NUTRITIONNEL | 37 |
| 3.1.1. <i>Amélioration de l'état nutritionnel et des fonctions hépatiques</i> | 38 |
| 3.1.1.1. Au cours de l'insuffisance hépatique chronique | 38 |
| 3.1.1.2. Au cours des hépatites alcooliques aiguës | 40 |
| 3.1.2. <i>Correction ou non-aggravation de l'encéphalopathie hépatique</i> | 42 |
| 3.1.3. <i>Diminution de la mortalité</i> | 44 |
| 3.2. PRINCIPES DU TRAITEMENT NUTRITIONNEL | 44 |
| 3.2.1. <i>Deux voies d'abord : entérale et parentérale</i> | 44 |
| 3.2.2. <i>Les apports nutritionnels</i> | 46 |
| 3.2.2.1. Apports protéiques (Kon.J.,Mul.M.1997) | 46 |
| 3.2.2.2. Apports énergétiques glucido-lipidiques | 47 |
| 3.2.2.3. Apports hydroélectrolytiques | 47 |
| 3.2.2.4. Apports en vitamines et en oligo-éléments | 47 |
| 3.3. PRINCIPALES ÉTUDES RÉALISÉES ET INTÉRÊT DU SUPPORT NUTRITIONNEL | 50 |
| 4. ETUDE PRELIMINAIRE SUR L'INTERET DE LA NUTRITION ENTERALE VERSUS L'ALIMENTATION ORALE CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE DENUTRI | 57 |
| 4.1. BUT DE L'ÉTUDE | 57 |
| 4.2. SUJETS ET MÉTHODES | 58 |

| | |
|--|----|
| 4.3. ANALYSE STATISTIQUE..... | 64 |
| 4.4. RÉSULTATS..... | 64 |
| 4.4.1. <i>Sur le plan clinique</i> | 67 |
| 4.4.2. <i>Sur le plan biologique</i> | 69 |
| 4.4.3. <i>Sur le plan nutritionnel</i> | 74 |
| 4.5. DISCUSSION..... | 77 |
| 5. CONCLUSION..... | 84 |
| 6. BIBLIOGRAPHIE..... | 86 |

Liste des figures

| | Pages |
|--|-------|
| <u>Figure 1</u> : Métabolisme de l'éthanol | 16 |
| <u>Figure 2</u> : Modifications du métabolisme lipidique et glucidique liées à l'ingestion d'éthanol | 23 |
| <u>Figure 3</u> : Schéma du déroulement de l'étude | 63 |
| <u>Figure 4</u> : Evolution du score de Child-Pugh | 68 |
| <u>Figure 5</u> : Evolution du taux de prothrombine (TP) | 71 |
| <u>Figure 6</u> : Evolution du facteur V | 71 |
| <u>Figure 7</u> : Evolution de l'albuminémie | 72 |
| <u>Figure 8</u> : Evolution de la transthyrétinémie | 72 |
| <u>Figure 9</u> : Evolution de la bilirubinémie | 73 |
| <u>Figure 10</u> : Evolution du pli cutané tricépal (PCT) | 75 |
| <u>Figure 11</u> : Evolution de la circonférence musculaire brachiale (CMB) | 75 |
| <u>Figure 12</u> : Evolution des apports caloriques totaux | 76 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| <u>Tableau I</u> : Dépistage de la malnutrition chez l'insuffisant hépatique | 35 |
| <u>Tableau II</u> : Apports nutritionnels au cours des hépatopathies | 49 |
| <u>Tableau III</u> : Composition du produit utilisé pour la nutrition entérale | 62 |
| <u>Tableau IV</u> : Caractéristiques cliniques, biologiques et nutritionnelles des patients au commencement de l'étude | 66 |
| <u>Tableau V</u> : Evolution des paramètres biologiques | 70 |
| <u>Tableau VI</u> : Evolution des paramètres nutritionnels | 70 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 16

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La malnutrition est fréquente chez les patients cirrhotiques. Elle conditionne leur pronostic.

L'assistance nutritionnelle a trois objectifs au cours de l'insuffisance hépatique : elle doit améliorer l'état nutritionnel et la fonction hépatique, faire régresser une éventuelle encéphalopathie et prolonger la survie.

Notre travail a été d'évaluer l'effet d'une nutrition entérale et d'une alimentation orale ad libitum contrôlée chez douze patients cirrhotiques dénutris. Les deux types de nutrition étaient basés sur un régime hypercalorique (35 kcal/kg/j) et hyperprotidique (1 g/kg/j).

Après trois semaines de nutrition contrôlée, l'état nutritionnel et la fonction hépatique se sont améliorés, indépendamment du mode de nutrition utilisé. La nutrition entérale n'apparaît donc pas plus efficace, peut-être à cause d'un apport calorico-énergétique élevé, y compris chez les patients en nutrition orale.

Ces résultats devraient être validés par un effectif plus important. Ils laissent entrevoir une prise en charge plus facile et toute aussi efficace de la malnutrition chez ces patients.

Mots Clés : Insuffisance hépatique ; Malnutrition protéino-énergétique ; Nutrition orale ; Nutrition entérale.