

Survie chez le Cirrhotique Tunisien

Asma Ouakaa-Kchaou¹, Najet BelHadj¹, Nabil Abdelli², Msaddek Azzouz³, Nabyl Ben Mami⁴, Mohamed Hedi Dougui⁵, Taoufik Najjar⁶, Jamel Kharrat¹, Adeljabbar Ghorbel¹.

1-Service de Gastro-entérologie Hôpital Habib Thameur, Tunis. 2- Service de Gastro-entérologie Hôpital Militaire, Tunis.

3- Service de Gastro-entérologie Hôpital Maamouri, Nabeul. - 4- Service de Gastro-entérologie « B » Hôpital la Rabta, Tunis. 5- Service de Gastro-entérologie Hôpital des FSI, la Marsa. - 6- Service de Gastro-entérologie Hôpital Charles Nicolle, Tunis.

A. Ouakaa-Kchaou, N. BelHadj, N. Abdelli, M. Azzouz, N. Ben Mami, M. Hedi Dougui, T. Najjar, J. Kharrat, A. Ghorbel.

A. Ouakaa-Kchaou, N. BelHadj, N. Abdelli, M. Azzouz, N. Ben Mami, M. Hedi Dougui, T. Najjar, J. Kharrat, A. Ghorbel.

Survie Chez Le Cirrhotique Tunisien

Survival In Cirrhosis

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 804 - 808

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 804 - 808

RÉSUMÉ

Prérequis: La cirrhose constitue une cause majeure de mortalité. L'évaluation du pronostic des patients atteints de cirrhose permettrait d'améliorer leur prise en charge.

But : Evaluer la survie globale et le taux de mortalité et identifier les facteurs prédictifs de décès dans une population de cirrhotiques tunisiens.

Méthodes : Etude rétrospective multicentrique, ayant colligé les patients hospitalisés pour cirrhose sur une période de 5 ans. Les caractéristiques cliniques et paracliniques, la survenue d'une décompensation et d'une complication ont été recueillies. La survie, les décès et leur cause ont été précisés. Une analyse univariée puis multivariée ont été faites afin de déterminer les facteurs pronostiques.

Résultats : Il s'agissait de 222 patients (60% femmes) dont l'âge moyen était de 60 ans. La durée moyenne de suivi était de 22 mois. La survie à 5 ans était de 52,5%. En analyse univariée, 10 variables étaient significativement associées à une diminution de la survie : le sexe masculin, la décompensation inaugurale, le stade C de Child-Pugh, la taille des varices œsophagiennes (grade II et III), l'existence d'une gastropathie hypertensive, la survenue au cours de l'évolution de complications à type d'infection du liquide d'ascite, d'encéphalopathie hépatique, de syndrome hépato-rénal, de carcinome hépato-cellulaire surtout lorsqu'il y avait une thrombose porte. En analyse multivariée, seul le sexe masculin était de mauvais pronostic.

Conclusion : Le sexe masculin, généralement peu rapporté dans la littérature, était associé à un mauvais pronostic. Le score de Child-Pugh garde son intérêt en pratique médicale courante.

SUMMARY

Background: Assessment of prognosis in patients with cirrhosis is important so as to plan their management.

Aim : To determine the survival rates and to identify indicators associated with shorter life expectancy in Tunisians patients with cirrhosis.

Methods: This is a retrospective study of in-patients with cirrhosis during a 5-years period. We studied clinical and biochemical characteristics of all patients and the occurrence of decompensation or complication. The overall survival, mortality rate and causes of death were reviewed. Univariate and multivariate analysis was performed on all variables to identify parameters associated with a lower life expectancy.

Results: We studied 222 patients (60% females) with a mean age of 60 years. Mean follow up was 22 months. The overall survival was 52,5% at 5 years. With univariate analysis, 10 variables were associated with a poor prognosis: male gender, decompensation at admission, Child-Pugh C, esophageal varices, hypertensive gastropathy, occurrence of spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, hepato-renal syndrome, hepatocellular carcinoma and portal thrombosis. With multivariate analysis, only male gender was independently correlated with survival.

Conclusion: In our study, male gender was an uncommon parameter that predicts survival in cirrhotic patient. The Child-Pugh score was a good index for assessing the prognosis.

Mots-clés

Cirrhose, survie, pronostic.

Key- words

cirrhosis, survival, prognosis.

حفظ الحياة عند المصاب بالتشمع الكبدي في تونس

الباحثون : سماء وكالك كشو - نجاته بالحاج - نبيل عبدلي - مصدق عزوز - نبيل بن مامي - محمد هادي دقي - توفيق النجار - جمال خراط - عبد الجبار

غريبال

الكلمات الأساسية : التشمع الكبدي - إنذار - حفظ الحياة

La cirrhose constitue l'aboutissement final des hépatopathies chroniques. Son évolution est caractérisée par la survenue de complications fréquentes et potentiellement graves mettant en jeu le pronostic vital.

L'étude des facteurs pronostiques a fait l'objet d'un regain d'intérêt en raison des progrès de la transplantation hépatique, mais aussi de l'apparition de nouvelles modalités de prise en charge des complications de la cirrhose. Plusieurs scores pronostiques ont ainsi été proposés par des équipes occidentales. Les études publiées portant sur les cirrhotiques tunisiens sont en revanche moins nombreuses.

Le but de ce travail est de déterminer la survie globale et de préciser les facteurs prédictifs de survie propres à une population de cirrhotiques tunisiens.

PATIENTS ET METHODES

Etude de la population

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, portant sur les patients hospitalisés pour cirrhose colligés dans 6 services de Gastro-entérologie (Tunis et Nabeul) sur une période allant de 2001 à 2006.

Les critères d'inclusion étaient une cirrhose confirmée par l'étude anatomopathologique de la ponction biopsie du foie (23%) ou retenue sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et morphologiques en faveur d'une hypertension portale et d'une insuffisance hépatocellulaire (77%).

Les critères d'exclusion étaient une durée de suivi inférieure à 6 mois et un carcinome hépatocellulaire (CHC) inaugural, dont le diagnostic reposait sur les critères de Barcelone. Les caractéristiques cliniques, biologiques, morphologiques et le score de Child-Pugh des patients lors de leur première hospitalisation ont été colligés. Le stade de la cirrhose était précisé : compensée, décompensée ou compliquée d'hémorragie digestive (HD), d'encéphalopathie hépatique (EH), d'infection du liquide d'ascite (ILA) et de syndrome hépato-rénal (SHR) dès la première admission.

Pour chaque patient, la fréquence, le délai d'apparition et le nombre de décompensations et de complications ont été recueillis. L'apparition d'un CHC et son délai étaient précisés. En effet, durant le suivi, un dépistage systématique du CHC était réalisé, basé sur le dosage de l'alpha-fœtoprotéine et la réalisation d'une échographie abdominale tous les 3 (18%) à 6 mois (82%). Le diagnostic de CHC était probabiliste dans tous les cas reposant sur des critères non invasifs.

Par ailleurs, la durée du suivi, la survenue d'un décès, sa cause et son délai, ont été déterminés.

Analyse statistique

Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5.

Les données de survie (sans décès) ont été étudiées en établissant des courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier.

La recherche des facteurs pronostiques de survie a été effectuée en analyse univariée (facteur par facteur) en comparant les courbes de survie par le test du Log rank et en analyse

multivariée en utilisant le modèle de régression de Cox. N'ont été inclus dans le modèle de régression de Cox que les facteurs qui étaient significativement liés entre eux, puisque les autres étaient liés seulement à l'événement et que la liaison était donc directe.

Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Nous avons colligé 372 malades. Toutefois, 150 dossiers ont été exclus. Les causes d'exclusion étaient dominées par le manque de données dans les dossiers (qui n'étaient pas statistiquement exploitables) et la durée de suivi insuffisante, suivis par le CHC diagnostiqué dès la première hospitalisation. Par conséquent, l'étude a porté sur 222 patients, suivis sur une période moyenne de 22 mois (extrêmes : 6-80 mois). L'étiologie de la cirrhose était dominée par les hépatites virales, notamment l'hépatite C. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et morphologiques des patients lors de la première hospitalisation sont représentées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et endoscopiques initiales des patients.

	N	%
Age (moyenne, extrêmes)	60 ans (22-92)	
Sexe masculin	89	40
Etiologie de la cirrhose		
Hépatite C	109	49
Hépatite B	42	19
Hépatite B et C	7	3,2
Alcool	8	3,6
Alcool et hépatite C	1	0,5
Alcool et hépatite B	1	0,5
HAI	4	1,8
CBP	3	1,4
Overlap CBP/HAI	1	0,5
Déficit en alpha-1-antitrypsine	1	0,5
Indéterminée	44	20
Comorbidités	138	62
Diabète	53	24
HTA	51	23
Examen physique		
Ascite	135	61
Ictère	89	40
Hépatomégalie	52	23,5
Mauvais état nutritionnel	64	29
Pression artérielle moyenne	86 mmHg	
Signes endoscopiques d'HTP		
Varices œsophagiennes	200	90
Grade II	100	50
Grade III	68	34
Varices gastriques	18	8
Gastropathie hypertensive	62	28

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques initiales des patients

Variables biologiques	Limite	N	%
TP (%)	< 60%	133	60
Albumine (g/l)	<30	155	70
Cholestérol (mmol/l)	< 3	84	38
Bilirubine totale(micromol/l)	> 35	62	28
Créatinine sérique (micromol/l)	> 120	13	6
Natrémie	< 130	20	9
Natriurèse	< 10	36	16
Glycémie (mmol/l)	> 7	48	21,5
Plaquettes/mm3	<100000	111	50

Morbidité et mortalité

Lors de la première hospitalisation, 140 patients (63%) étaient décompensés sur le mode oedémato-ascitique. Une complication inaugurale était notée chez 62 patients. Il s'agissait d'une HD dans 15%, une ILA dans 7% et une EH dans 6% des cas. La répartition des patients en fonction du Child était : A dans 22%, B dans 59,5% et C dans 18,5% des cas. Au terme du suivi, la cirrhose est restée compensée dans 68% des cas. Le nombre moyen de décompensations était de 2, après un délai moyen de 10 mois. Les complications survenues au cours du suivi sont détaillées dans le tableau 3. Nous déplorons 44 décès (20%). Les causes de décès directement imputables à la cirrhose sont représentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Complications et décès survenus au cours du suivi

	N	Fréquence %	Délai moyen (mois)	Prophylaxie secondaire
Complications				
Infection liquide d'ascite	47	21	7	42,5%
Hémorragie digestive	51	23	20	85%
Encéphalopathie hépatique	55	25	18	-
Stade I	28	52		
Stade II	14	25		
Stade III	9	16		
Stade IV	4	7		
Syndrome hépato-rénal	13	6	12	-
Type I	2	14	21	
Type II	11	86		
Carcinome hépato-cellulaire	21	9,5		-
Thrombose porte	2	9,5		
Traitement curatif	5	24		
Causes du décès				
Syndrome hépato-rénal	11	25		
Hémorragie digestive	3	8		
Encéphalopathie hépatique	9	20		
Carcinome hépato-cellulaire	14	31		
Infection du liquide d'ascite	4	10		

Survie et facteurs pronostiques

La survie globale à 5 ans était de 52,5% (figure 1). En analyse univariée, 10 variables étaient significativement associées à une diminution de la survie. Elles sont présentées dans le tableau IV. Les courbes de survie selon le sexe, et le score de Child-Pugh sont respectivement illustrées par les figures 2 et 3. L'âge, les comorbidités, les complications inaugurales ainsi que la survenue d'hémorragie digestive au cours de l'évolution n'étaient pas associés à une surmortalité. De même, l'étiologie de la cirrhose n'avait pas d'influence sur la survie

Figure 1 : Courbe de survie globale des patients

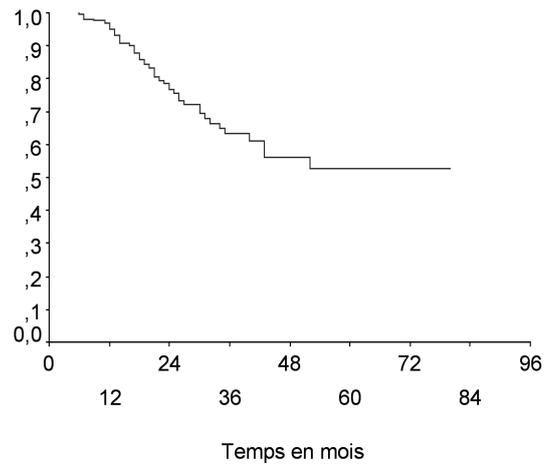
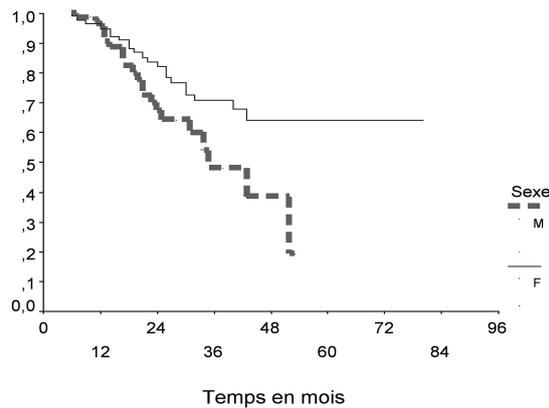
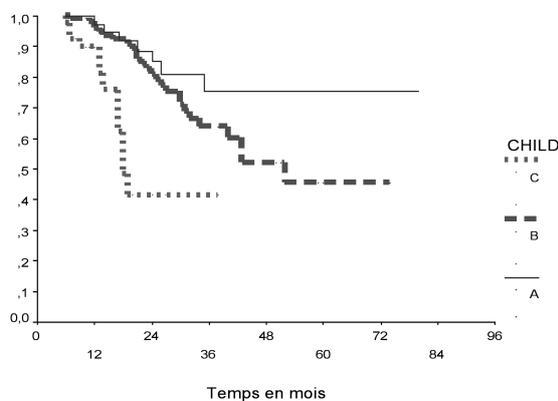


Tableau 4 : Facteurs pronostiques en analyse univariée

Variable	P
Sexe masculin	0,03
Décompensation à l'admission	0,03
Child-Pugh C	> 10 ⁻³
Grade Varices Oesophagiennes	0,006
Gastropathie hypertensive	0,002
Infection Liquide d'ascite	> 10 ⁻³
Encéphalopathie hépatique	> 10 ⁻³
Syndrome Hépato-rénal	0,003
Carcinome hépato-cellulaire	> 10 ⁻³
Thrombose porte	> 10 ⁻³

Figure 2 : Courbes de survie selon le sexe**Figure 3 :** Courbes de survie selon le score de Child-Pugh

En analyse multivariée, une seule variable était statistiquement associée à une diminution de la survie, il s'agissait du sexe masculin ($p=0,03$) (tableau 4). Les caractéristiques épidémiologiques en fonction du sexe sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques selon le sexe

Sexe	Masculin (n = 89)	Féminin (n = 133)
Age (ans) ;moyenne (extrêmes)	58 (27-92)	61 (22-89)
Comorbidités	44 (49,5%)	94 (71%)
Diabète	25 (28%)	28 (21%)
HTA	11 (12,5%)	40 (30%)
Etiologie de la cirrhose	26 (29%)	16 (12%)
Hépatite C	31 (35%)	78 (59%)
Hépatite B	3 (3,5%)	4 (3%)
Hépatite B et C	8 (9%)	0
Alcool	1 (1,12%)	0
Alcool et hépatite C	1 (1,12%)	0
Alcool et hépatite B	2 (2,25%)	2 (1,5%)
Hépatite auto-immune	0	3 (2,25%)
CBP	0	1 (0,75%)
CBP/HAI	0	1 (0,75%)
Déficit en alpha-1-antitrypsine	17 (19%)	27 (20,5%)
Indéterminée		

DISCUSSION

Cette étude a confirmé la fréquence des cirrhoses d'étiologie virale dans notre pays et notamment de l'hépatite C, retrouvée dans 50% des cas. Par ailleurs, nous avons noté une faible proportion des cirrhoses alcooliques. Celle-ci est expliquée essentiellement par les croyances religieuses (population musulmane), mais elle est très probablement sous-estimée, du fait d'une consommation d'alcool non avouée. Par contre, l'étiologie de la cirrhose était non déterminée dans près de 20% des cas. Cette proportion élevée est due à plusieurs facteurs : investigations insuffisantes par manque de moyens, alcoolisme non avoué, stéatopathies non alcooliques...

La cirrhose demeure une cause majeure de mortalité dans plusieurs régions du monde [1] y compris la Tunisie. La survie à 5 ans varie de 21% à 99% selon les études [2]. La disparité de ces résultats est expliquée par la population étudiée. Dans notre série, le taux de mortalité était de 20% et la survie à 5 ans était de 52,5%, et ce indépendamment du stade et de l'étiologie de la cirrhose. Nos résultats rejoignent ceux d'Amico et al, qui se sont intéressés à des cirrhoses de différentes étiologies, compensées et décompensées, puisqu'ils ont trouvé une survie à 5 ans de 40% et un taux de mortalité de 39,9% [3].

Les causes de mortalité au cours de la cirrhose sont dominées par l'insuffisance hépato-cellulaire (20 à 49%), le CHC (11 à 20%) et l'HD (13 à 20%). Ensuite, viennent le syndrome néphrohépatique et les infections sévères, dont l'ILA [1,3,4].

Le pronostic des cirrhoses dépend de plusieurs paramètres épidémiologiques dont l'étiologie, cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques [4].

Les facteurs pronostiques les plus fréquemment rapportés sont l'âge, l'alcoolisme, l'ascite, l'abaissement du taux de prothrombine, l'hyperbilirubinémie, l'élévation des Phosphatases alcalines, l'hypoalbuminémie, l'HD et l'EH [4].

Dans cette série, le sexe masculin était un facteur de mauvais pronostic, retrouvé aussi bien en analyse uni que multivariée. Ce facteur a rarement été rapporté dans la littérature [3,5]. L'effet du sexe masculin pourrait s'expliquer par l'augmentation du risque de survenue d'un CHC, cependant, son effet sur la survie semblerait indépendant de ce dernier [6]. Une consommation d'alcool non avouée par les malades est également plausible, ce qui pourrait aggraver le pronostic de leur cirrhose quelle que soit son étiologie [4]. D'autre part, au cours des hépatites virales, notamment C, le sexe masculin constitue un facteur de risque de progression de la fibrose.

La survenue d'une décompensation, en particulier ascitique, témoigne d'une altération sévère de la fonction hépatique, et fait chuter la survie à 6 ans de 54 à 21% [3]. En effet, les patients ayant une ascite ont plus fréquemment une altération de la fonction rénale et des désordres hémodynamiques comprenant une hypotension artérielle, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une diminution de l'excrétion urinaire de sodium [7]. Cette ascite pourrait se compliquer d'une ILA dans 8 à 18% ce qui assombrirait le pronostic [8]. Dans notre série, la décompensation de la cirrhose et la survenue d'une ILA étaient également des facteurs de mauvais pronostic.

La survenue d'une complication est également jugée de mauvais pronostic [3]. Dans l'étude de Gentilini et al, l'HD, le CHC et l'EH étaient des complications majeures grevant le pronostic [9]. Paradoxalement, dans notre étude la survenue d'une HD n'était pas retrouvée comme facteur pronostique. Cette différence pourrait être expliquée par le taux élevé de prophylaxie primaire et secondaire (70 et 85%). En effet, dans une étude portant sur les cirrhotiques admis en réanimation, la survie à 1 an était à 50% lorsque le motif d'admission était une HD, nettement supérieure à celle des autres motifs d'hospitalisation (coma, infection, défaillance hépatocellulaire) où elle n'était que de 8%, les auteurs suggéraient alors que cette différence puisse être expliquée par les progrès thérapeutiques, en particulier la prophylaxie secondaire de l'HD, qui permettait d'améliorer la survie [10].

La valeur pronostique du score de Child-Pugh a été reconnue par plusieurs études et démontrée par la notre [4,11,12,13]. En dépit de la subjectivité de certains de ses paramètres, ce score est communément utilisé dans l'évaluation du pronostic et l'indication de la transplantation hépatique (TH). Pour pallier

ces inconvénients, d'autres scores ont alors été proposés, en particulier le MELD (model for end-stage liver disease), qui a été initialement utilisé pour le TIPS (transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt), puis pour la survie à court terme et plus récemment pour la TH [14]. Ce dernier a l'avantage d'inclure des paramètres objectifs et de tenir compte de la fonction rénale. Cependant, dans une revue de la littérature, le MELD n'a pas montré sa supériorité par rapport au Child-Pugh en dehors de la TH, et les auteurs recommandent ainsi l'utilisation du Child-Pugh pour la pratique médicale courante [15].

CONCLUSION

En dehors des facteurs de survie les plus communément rapportés dans la littérature, notre étude a montré que le sexe masculin, était un paramètre simple permettant de prévoir le pronostic. D'autre part, lorsque le taux de prophylaxie était élevé, la survenue d'une HD n'était pas associée à une mortalité élevée. Enfin, la valeur prédictive du score de Child-Pugh demeure satisfaisante.

Références

1. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20 years prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981; 282:263-6.
2. Karoui S, Hamzaoui S, Sahli F, Matri S, Boubaker J, Filali F. Mortalité au cours des cirrhoses: prévalence, causes et facteurs prédictifs. *Tunis Med* 2002;80:21-5.
3. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E, and the liver study group of "V. Cervello" hospital. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-75.
4. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1805-15.
5. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
6. Pagliaro L, Simonetti RG, Craxi A, Spano C, Filippazzo G. Alcohol and HBV infection at risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy: a multicentric controlled study. *Hepatogastroenterology* 1983;30:48-50.
7. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quinto L. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
8. Yoneyama K, Taniguchi H, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K. Prognostic index of liver cirrhosis with ascites with and without hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2004;12:1272-9.
9. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli R, Buzzelli G, Casini-Raggi V. Long course and prognosis factors of virus induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66-72.
10. Castera L, Pauwels A, Lévy V. Indicateurs pronostiques chez les malades atteints de cirrhose admis en service de réanimation. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20:263-8.
11. Magliocchetti N, Torchio P, Corrao G, Arico S, Favilli S. Prognostic factors for long term survival in cirrhotic patients after the first episode of liver decompensation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:38-46.
12. Ho YP, Chen YC, Yang C, Lien JM, Chu Y, Fang JT. Outcome prediction for critically ill cirrhotic patients: a comparison of apache II and Child-Pugh scoring systems. *J Int Care Med* 2004;19:105-10.
13. Attia KA, Ackoundou KC, N'dri AT, et al. Child-Pugh-Turcott versus MELD score for predicting survival in a retrospective cohort of black African cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008;14:286-91.
14. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti B, Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *GUT* 2003;52:134-9.
15. Cholongitas E, Papatheodoridis G, Vangeli M, Terreni N, Patch D. Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1079-89.