

11

Dénutrition et alcoolisme

La consommation d'alcool, quoique en diminution constante depuis une quarantaine d'années (elle a diminué de 18 à 13 litres d'alcool par habitant et par an de 1960 à 1992), reste élevée en France, supérieure à celle observée dans les autres pays industrialisés développés (Rueff, 1996a). En France, comme en Europe du Sud, l'alcool fait partie de l'alimentation : il est apprécié pour ses propriétés psychotropes, pour améliorer le lien social et pour modifier l'humeur. Parmi les consommations régulières d'alcool (alcoolisation chronique quotidienne), on distingue d'une façon schématique les consommations modérées (< 40 g/jour chez l'homme, < 30 g/jour chez la femme) et les consommations abondantes (> 40 g/jour) s'accompagnant d'un risque relatif de décès significativement élevé (Rueff, 1996b).

La concentration en alcool des boissons s'exprime en degré alcoolique, défini comme le pourcentage d'alcool en volume ; la densité de l'alcool étant de 0,8 on peut calculer la concentration en grammes par litre. Il est souvent plus aisé d'exprimer la quantité d'alcool ingérée en « verre », un verre de vin, un demi de bière, un apéritif, un petit verre de digestif contenant en effet 10 grammes d'alcool, soit 71 kcal. En dehors de l'alcool, les autres produits contenus dans les boissons alcooliques sont très nombreux : sucres, vitamines, éléments minéraux, substances volatiles, phyto-œstrogènes. La teneur en glucides est très variable : nulle dans le vin rouge, non négligeable dans les bières, elle peut atteindre 200 g/l dans certaines liqueurs (tableau 11.I).

Conséquences de la consommation chronique d'alcool

L'alcoolisation chronique entraîne une hypertriglycéridémie mais la cholestérolémie n'est pas modifiée. Le HDL (*High density lipoprotein*) cholestérol est augmenté, cette augmentation porterait plus sur les HDL3 (fraction peu anti-athérogène) que sur les HDL2. Une consommation modérée d'alcool s'accompagne d'une diminution de la sensibilité à l'insuline, d'une augmentation modérée de la synthèse d'insuline et d'une baisse de la néoglycogénèse, sans modification de la glycémie. L'administration d'alcool entraîne en quelques jours une hyperuricémie et a pour effet une diminution de la synthèse et surtout du relargage de l'albumine par l'hépatocyte (Rueff, 1989).

Tableau 11.I : Quantité d'alcool et valeur énergétique « théorique » des boissons alcooliques.

Boissons	Alcool en volume (ml/l)	Alcool en poids (g/l)	Valeur énergétique (kcal/l)
Bière à 6 % vol	60	48	344
Vin rouge à 10 % vol	100	80	568
Champagne à 12 % vol	120	96	681
Vin cuit à 19 % vol	190	152	1 078
Whisky à 40 % vol	400	320	2 272
Pastis à 45 % vol	450	360	2 556

Consommation modérée d'alcool

L'alcool représente approximativement 4 % à 6 % des apports énergétiques des régimes des pays occidentaux. On a pendant longtemps associé l'alcoolisation chronique à la dénutrition ou, paradoxalement, à l'obésité. En fait, une fois le rôle reconnu des maladies somatiques associées (cirrhose, pancréatite chronique, cancer...), l'alcool a peu de responsabilité réelle dans la dénutrition des alcooliques (Salaspuro, 1993). Une étude a cependant montré que les patients alcooliques hospitalisés étaient plus souvent dénutris que les patients non alcooliques, indépendamment des pathologies associées et du statut social. La dénutrition sévère était cependant rare (Koehn et coll., 1993). Une cinquantaine d'études venant pour la plupart d'Amérique du Nord, d'Europe mais aussi d'Australie, de Nouvelle-Zélande et du Japon ont montré schématiquement que chez les hommes, la consommation modérée d'alcool ne s'accompagne pas de prise de poids ; chez les femmes, elle s'accompagne d'un amaigrissement modéré. Les résultats de ces études peuvent cependant être nuancés selon les pays et leurs habitudes alimentaires : ainsi, en Europe du Sud, on ne retrouve pas cet effet amaigrissant chez les femmes (tableau 11.II) (McDonald et coll., 1993).

Tableau 11.II : Relation¹ entre consommation modérée d'alcool et poids² - Conclusions de 36 études épidémiologiques.

Sexe	Prise de poids	Perte de poids	Aucun effet
Hommes	7	7	10
Femmes	2	6	1
Hommes et femmes	3	5	3

¹ : Après ajustement pour les facteurs confondants (en particulier le tabac et l'âge), chaque fois que possible ;

² : masse corporelle (P/T2).

Le pourcentage d'obèses n'est pas plus élevé chez les consommateurs modérés d'alcool que chez les non-consommateurs. Chez les obèses, le pourcentage de consommateurs modérés et de « gros buveurs » ne diffère pas de celui observé dans la population générale.

L'alcool a peu d'effet à court terme sur l'ingestion des nutriments. Sur le long terme, on observe chez les hommes comme chez les femmes une diminution de la consommation des glucides et, chez les hommes, une augmentation de la consommation des lipides.

Consommation excessive d'alcool

Les consommateurs excessifs d'alcool sont souvent plus maigres que les sujets non alcooliques. En Europe, l'alcoolique a des apports en énergie, en lipides et en glucides superposables aux apports des non-buveurs (Morgan, 1993). À apports énergétiques totaux égaux, les gens qui boivent de l'alcool sont moins gros qu'ils ne le devraient. On peut en déduire que l'alcool, *in vivo*, ne produit pas autant de calories qu'*in vitro* (1 g d'alcool pour 7 kcal). Les alcooliques oxydent en quasi-totalité l'alcool et ne le stockent pas sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. D'autre part, la consommation d'alcool favorise l'oxydation des autres nutriments (Marchesini et coll., 1987) et induit une vasodilatation cutanée généralisée et le développement de néo-vaisseaux superficiels favorisant la déperdition de chaleur.

Risque de cirrhose

Le seuil est la quantité d'alcool moyenne quotidienne à partir de laquelle le risque de cirrhose augmente de façon significative dans une population. Ce seuil pourrait être de 20 à 30 g/j chez la femme et de 40 g/j chez l'homme pendant au moins 10 ans (Durbec et coll., 1979 ; Rueff, 1989). Le risque de cirrhose croît de façon exponentielle en fonction de la consommation d'alcool (figure 11.1), beaucoup plus vite que la consommation d'alcool après 15 à 20 ans d'exposition (Rueff, 1989). Comme le tabac, la toxicité de l'alcool sur le foie est cumulative. Le risque de cirrhose apparaît vers la 10^{ème} année, voire plus tôt dans de rares cas. La fréquence de la cirrhose pour la consommation seuil double en 10 ans, après 10 ans d'exposition au risque. Le risque est donc après 20 ans le double de celui observé après 10 ans d'exposition. Cependant, 10 % environ des très gros buveurs (> 120 g d'alcool/j) ne développeront pas de cirrhose. À quantité d'alcool pur égale, le risque de survenue d'une cirrhose ne dépend pas du type de boisson alcoolisée ingérée.

À quantités d'alcool pur égales, le risque de survenue d'une cirrhose est toujours plus élevé chez la femme que chez l'homme, quels que soient le pays, la situation socio-économique, l'ethnie ou l'âge (Durbec et coll., 1979 ; Morgan, 1993). Le seuil du risque de cirrhose est chez la femme environ la moitié de celui d'un homme.

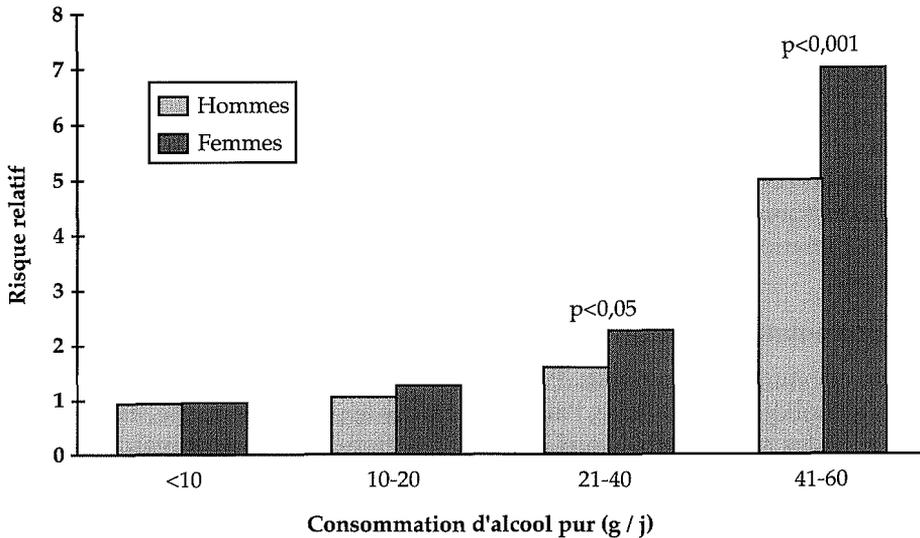


Figure 11.1 : Consommation d'alcool et risque relatif de cirrhose.

Contrairement à une hypothèse ancienne, les apports caloriques ne sont pas inférieurs chez les consommateurs habituels d'alcool que chez les abstinents. Au stade de cirrhose asymptotique, avant la première décompensation, le malade atteint de cirrhose alcoolique n'a pas particulièrement une alimentation déséquilibrée (Rueff, 1989 ; Morgan, 1993).

En Europe et en France, les apports protéiques de l'alcoolique et du cirrhotique asymptotique sont similaires à ceux d'une population de non-buveurs : l'alcool peut donc induire une cirrhose même en l'absence de carence protéique.

Retentissement nutritionnel de la cirrhose

La dénutrition est une complication très fréquente dans la cirrhose et elle est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. En 1964, l'état nutritionnel a été inclus pour la première fois dans un index pronostique s'appliquant aux malades bénéficiant d'un traitement chirurgical de l'hypertension portale (Child et Turcotte, 1964). Plusieurs études ont montré par la suite que l'état nutritionnel avait un rôle pronostique à court terme sur la survie des malades cirrhotiques hospitalisés, après chirurgie et transplantation hépatique et chez les malades présentant une hépatite alcoolique aiguë (O'Keefe et coll., 1980 ; Mendenhall et coll., 1986 ; Porayko et coll., 1991). La dénutrition affecte le *turn-over* protéique, altère les fonctions immunitaires, augmente la sensibilité

aux infections et induit une malabsorption (Stein, 1982 ; Cunningham-Rundles, 1982). Ces conséquences peuvent rendre compte de l'effet péjoratif de la dénutrition sur la survie des malades cirrhotiques.

Évaluation de l'état nutritionnel

Plusieurs méthodes permettent d'apprécier l'état nutritionnel. Les méthodes les plus directes et les plus précises telles que les techniques de dilution isotopique, l'activation neutronique ne sont pas applicables en clinique en raison de leur prix et de l'irradiation qu'elles peuvent provoquer. Deux méthodes récentes non invasives et peu onéreuses, l'absorptiométrie biphotonique et l'impédancemétrie ont probablement un grand intérêt (Riggio et coll., 1992 ; Campillo et coll., 1997). Elles restent néanmoins à être validées chez le malade cirrhotique.

En pratique, l'anthropométrie est une méthode simple et classique qui reste une référence en pratique clinique courante (Caregaro et coll., 1996). Elle permet une appréciation de la masse musculaire et de la masse grasse (Durnin et Womersley, 1974). L'intérêt des paramètres anthropométriques est qu'ils peuvent être utilisés chez un grand nombre de malades et qu'ils restent valides même en cas de rétention hydrosodée majeure et d'ascite (*Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis*, 1994 ; Merli et coll., 1987). L'état nutritionnel peut également être estimé cliniquement de façon globale et sans recours à des indices quantitatifs : il est alors interprété comme bon, moyen ou mauvais. En fait, il est montré que cette évaluation sous-estime la dénutrition et méconnaît une dénutrition vraie dans 20 % des cas (*Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis*, 1994). Le recours à des moyens anthropométriques simples tels que les aires brachiales musculaires et adipeuses apparaît souhaitable lorsque l'évaluation de l'état nutritionnel est indiquée.

Prévalence de la dénutrition

Une étude multicentrique italienne récente portant sur 1 400 malades a permis de préciser et de réévaluer la prévalence de la dénutrition dans la cirrhose (*Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis*, 1994). Une dénutrition est observée chez 30 % des malades. La prévalence augmente avec le degré de sévérité de la maladie, puisqu'elle est de 50 % dans le groupe de malades appartenant à la classe C de Child. En revanche, un surpoids est observé chez 20 % des malades. Les hommes se caractérisent par une atteinte plus sévère de la masse musculaire alors que c'est la masse adipeuse qui est préférentiellement affectée chez les femmes. L'état nutritionnel est plus sévèrement affecté chez les malades présentant une cirrhose alcoolique, par rapport aux autres étiologies de la cirrhose, en particulier virale. L'atteinte plus sévère de l'état nutritionnel est alors associée à une maladie hépatique plus évoluée. L'effet pronostique à long terme de la dénutrition sur la survie a

également été récemment réévalué (Merli et coll., 1996) : chez les malades appartenant à la classe C de Child, la dénutrition n'est pas un facteur indépendant de survie. En revanche, chez les malades ayant une maladie moins évoluée, c'est-à-dire chez les malades appartenant aux classes A et B de Child, la diminution de la masse musculaire est un facteur associé à une réduction de l'espérance de vie. Ceci souligne l'intérêt d'une prise en charge nutritionnelle chez ces malades pour lesquels une altération de la composition corporelle a été démontrée (Priyamoko et coll., 1993).

Mécanismes de la dénutrition au cours de la cirrhose

Les mécanismes de la dénutrition sont multiples. Les facteurs principaux sont l'anorexie et la réduction des apports alimentaires, la maldigestion et la malabsorption, l'hypermétabolisme et les nombreuses anomalies métaboliques conduisant à un défaut d'utilisation des nutriments.

Réduction des apports alimentaires

C'est un facteur principal de dénutrition. Elle est d'autant plus sévère que la maladie est évoluée, il a été démontré que les ingesta alimentaires ne dépassent pas 60 % des apports recommandés chez des malades cirrhotiques hospitalisés (Nielsen et coll., 1993). Une atteinte spécifique du goût a été démontrée chez les malades cirrhotiques (Madden et coll., 1997). L'anorexie est particulièrement marquée lorsqu'existe une hépatite alcoolique aiguë. À côté du rôle propre exercé par la maladie, des facteurs iatrogènes liés aux thérapeutiques peuvent également participer à la réduction des apports alimentaires.

Maldigestion, malabsorption

Les maladies cholestatiques chroniques du foie, telles que la cirrhose biliaire primitive ou secondaire, entraînent un défaut de digestion des graisses en rapport avec un défaut d'excrétion des sels biliaires (Munoz et coll., 1989). Les maladies alcooliques du foie peuvent s'accompagner d'une insuffisance pancréatique exocrine responsable d'une maldigestion des graisses. Enfin, une entéropathie exsudative responsable d'une fuite protéique intestinale peut également être observée (Beaugrand et coll., 1982).

Hypermétabolisme

C'est un facteur souvent évoqué à l'origine de la dénutrition dans la cirrhose. De nombreuses études ont porté sur le métabolisme énergétique dans cette pathologie (Owen et coll., 1983 ; Campillo et coll., 1989 ; Schneeweiss et coll., 1990 ; Merli et coll., 1990 ; Muller et coll., 1992a). Chez des malades en

situation clinique stable, les dépenses énergétiques de repos (DER) ne sont pas différentes en moyenne de celles mesurées chez des sujets sains. Il existe cependant une grande dispersion des résultats et un hypermétabolisme vrai est observé dans environ 20 % des cas. Un hypométabolisme, à l'inverse, est observé dans 30 % des cas. L'hépatite alcoolique aiguë, l'ascite et l'hépatocarcinome entraînent une augmentation des DER (Campillo et coll., 1989 ; Dolz et coll., 1991 ; Merli et coll., 1992). L'hypermétabolisme paraît cependant plus dépendant de facteurs extrahépatiques que de facteurs proprement hépatiques : ainsi, des complications fréquemment observées telles que les hémorragies digestives ou les accidents infectieux sont susceptibles d'augmenter les dépenses énergétiques. En cas d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë, l'hypermétabolisme est constant et les dépenses énergétiques dépassent de 20 % les valeurs attendues (Schneeweiss et coll., 1993).

Anomalies métaboliques

Les anomalies des métabolismes glucidique, lipidique et protidique sont multiples dans la cirrhose et sont susceptibles de conduire à un défaut d'utilisation des nutriments. La résistance à l'insuline est observée chez 70 % des malades et un diabète vrai dans 30 % des cas (Petrides et coll., 1994). Des études utilisant la technique du *clamp* euglycémique hyperinsulinémique ont montré que les mécanismes de l'insulino-résistance siègent à l'échelon récepteur et postrécepteur (Cavallo-Perin et coll., 1985). Un défaut d'inactivation hépatique de l'insuline et les *shunts* hépatiques en rapport avec les voies de dérivations portales responsables d'un hyperinsulinisme sont parmi les facteurs impliqués dans cette anomalie métabolique. Des études récentes ont montré que le métabolisme oxydatif du glucose n'est pas affecté alors que le métabolisme non oxydatif, c'est-à-dire essentiellement la glycogénosynthèse, est altéré (Muller et coll., 1992a). La teneur hépatique en glycogène est diminuée chez le cirrhotique, de sorte que la néoglycogénèse participe pour deux tiers à la production hépatique de glucose à jeun et la glycogénolyse pour un tiers, c'est-à-dire dans des proportions inverses de celles observées chez le sujet normal (Owen et coll., 1981).

La participation des nutriments au métabolisme oxydatif est perturbée dans la cirrhose. Après un jeûne de faible durée (10 à 12 heures), les cirrhotiques se caractérisent par une mobilisation et une utilisation excessive des lipides dont l'oxydation assure 70 % des dépenses énergétiques de repos (Owen et coll., 1983 ; Campillo et coll., 1989 ; Schneeweiss et coll., 1990 ; Merli et coll., 1990 ; Muller et coll., 1992a). Ces caractéristiques métaboliques sont d'autant plus marquées que la maladie est évoluée et que l'insuffisance hépatique est sévère (Guglielmi et coll., 1992). Les mécanismes à l'origine de cette anomalie métabolique sont multiples, la résistance à l'insuline et la diminution de la teneur hépatique en glycogène jouent un rôle probablement majeur. Le rôle des hormones de la contre-régulation (catécholamines, glucagon, cortisol), dont le taux plasmatique est élevé, est discuté. Le profil métabolique observé

chez le malade cirrhotique après une nuit de jeûne est comparable à celui observé chez le sujet normal après un jeûne prolongé de trois jours. Il en résulte une mobilisation accélérée et excessive des réserves adipeuses. Après ingestion d'un repas, les variations du métabolisme oxydatif sont intimement dépendantes de la valeur calorique du repas ingéré (Riggio et coll., 1992 ; Campillo et coll., 1992). Un repas de teneur calorique élevée (15 kcal/kg) est suivi d'une augmentation majeure de l'insulinémie et de l'oxydation des glucides. Au contraire, l'oxydation des lipides s'effondre et il apparaît une lipogenèse *de novo* qui n'est jamais observée chez un sujet sain dans les mêmes conditions ; le taux d'acides gras libres diminue parallèlement à l'oxydation des lipides. La lipogenèse *de novo* est provoquée par l'hyperinsulinémie majeure induite par le repas. Cette dernière est responsable d'hypoglycémie secondaire réactionnelle à l'origine d'une stimulation des hormones de la contre-régulation (Campillo et coll., 1992). Il existe donc chez le cirrhotique une accélération des processus métaboliques induits par le repas : la phase d'anabolisme peut être amplifiée pour les lipides mais elle est de plus brève durée que chez le sujet normal et une phase catabolique prolongée lui fait suite. À distance du repas, il en résulte un état catabolique majoré par rapport au sujet normal.

L'étude du métabolisme protéique est difficile dans la cirrhose. La détermination du bilan azoté est décevante. En effet, le bilan azoté est habituellement très positif, en dehors des situations aiguës d'agression en raison d'une excrétion azotée urinaire effondrée. Il n'est pas sûr que le débit azoté urinaire reflète réellement le catabolisme protéique. Plusieurs études ont exploré le métabolisme protéique au moyen d'isotopes d'acides aminés (Mullen et coll., 1986 ; Shanbhogue et coll., 1987). Le catabolisme et l'oxydation de la leucine ont été trouvés normaux par rapport à des sujets sains, en revanche ces paramètres apparaissent élevés lorsqu'ils sont rapportés à la masse cellulaire corporelle qui est diminuée dans la cirrhose (McCullough et coll., 1992a). D'autre part, l'oxydation de l'acide céto-isocaproïque, métabolite musculaire de la leucine, est augmentée, suggérant des variations du métabolisme protéique en fonction du tissu considéré (McCullough et coll., 1992b). Enfin, l'étude conjointe des cinétiques de la phénylalanine et de la leucine a montré que le catabolisme de la phénylalanine est augmenté alors que celui de la leucine est normal, ce résultat étant en faveur d'une anomalie dans la régulation des *pools* d'acides aminés et/ou d'une dysrégulation de leur mécanisme de transport (Tessari et coll., 1993). Par ailleurs, l'inhibition du catabolisme protéique par l'insuline est conservée, la résistance à l'insuline ne s'exerçant pas sur le métabolisme protéique (Tessari et coll., 1993). En pratique, le résultat le plus visible est le défaut d'anabolisme protéique : les malades en situation clinique stable ayant des ingesta calorique et protéique importants, respectivement de 40 kcal/kg et 1,5 g/kg, ont une augmentation significative de la masse grasse alors que la masse maigre reste inchangée après un mois de réalimentation (Campillo et coll., 1995).

Prise en charge nutritionnelle du sujet cirrhotique

Compte tenu de la forte prévalence de la dénutrition, une évaluation de l'état nutritionnel devrait être réalisée et l'indication d'une prise en charge nutritionnelle discutée chez tout malade cirrhotique. Comme on l'a vu, si la dénutrition est évidente chez les malades présentant une maladie évoluée, elle est également présente aux stades moins sévères de la maladie, et c'est à ces stades qu'elle a une valeur pronostique péjorative de façon indépendante. Ce paragraphe envisage les indications d'une supplémentation nutritionnelle et les limites à l'utilisation des voies orale, entérale et parentérale, les indications spécifiques des produits de supplémentation et des interventions pharmacologiques, la place des micronutriments et les problèmes spécifiques posés par la transplantation hépatique.

Voie d'administration

Il est souvent possible de réaliser une renutrition efficace par voie orale : les diététiciennes ont là un rôle important à jouer en stimulant les malades et en proposant divers suppléments nutritifs. Les apports caloriques doivent être élevés, de l'ordre de 40 kcal/kg et la proportion de glucides, lipides et protides doit rester celle d'une ration normale, apportant 50 % à 55 % de glucides, 30 % à 35 % de lipides et 15 % de protides. Ces proportions restent valables quel que soit le mode d'alimentation, oral, entéral ou parentéral. Un apport protidique de 1 à 1,5 g/kg de poids est parfaitement toléré dans la majorité des cas. L'effet bénéfique d'une collation nocturne est démontré, la fragmentation des repas permettant en effet d'éviter l'installation de phases cataboliques prolongées (Swart et coll., 1989).

Lorsque l'alimentation *per os* ne permet pas d'assurer des apports nutritionnels suffisants, une alimentation entérale doit être réalisée. L'alimentation continue permet de supprimer les phases cataboliques prolongées. Plusieurs études chez les malades cirrhotiques et chez les malades présentant une hépatite alcoolique aiguë ont montré que l'alimentation entérale est bien supportée. Elle positive le bilan azoté et permet une amélioration des paramètres anthropométriques et biologiques indicateurs de l'état nutritionnel (Mendenhall et coll., 1985 ; Kearns et coll., 1992 ; Cabre et coll., 1990). Une étude a montré un effet favorable de l'alimentation entérale sur la prévention de l'encéphalopathie hépatique (Kearns et coll., 1992). Il n'a cependant pas été montré d'amélioration à court terme de la survie grâce à l'alimentation entérale.

La place de l'alimentation parentérale est limitée chez les malades cirrhotiques. L'utilisation d'une voie veineuse centrale expose à un risque infectieux majoré chez ces malades dont les défenses immunitaires sont altérées, surtout chez les patients présentant un stade évolué de la maladie. Un autre facteur pouvant limiter l'utilisation de la voie parentérale est lié à l'apport hydrique en raison d'une rétention hydrosodée fréquente. Au plan métabolique, l'alimentation parentérale est bien tolérée. Une émulsion lipidique apportée par

voie veineuse est métabolisée de façon analogue chez des cirrhotiques et des sujets sains. Lorsque les lipides sont apportés avec des glucides de façon conjointe, ces derniers sont orientés préférentiellement vers le métabolisme oxydatif (Muller et coll., 1992b). Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'alimentation parentérale sur des malades présentant une hépatite alcoolique sévère (Nompleggi et Boncovsky, 1994) : elles ont montré que l'alimentation parentérale était bien tolérée au plan hydro-électrolytique, qu'elle permettait de positiver le bilan azoté et d'améliorer des paramètres biologiques indicateurs de l'état nutritionnel et que la fonction hépatique appréciée par le test au galactose était améliorée. En revanche, une amélioration significative de la survie n'a pas été démontrée. Compte tenu de l'absence d'avantage décisif de l'alimentation parentérale par rapport à l'alimentation entérale, ce mode d'alimentation ne doit être utilisé qu'en dernier recours lorsque la voie digestive n'est pas utilisable.

Nutrition spécifique

Un enrichissement spécifique en nutriments de diverses natures a été proposé.

Pour les protides, de nombreuses études ont évalué l'intérêt de l'utilisation d'acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine). Ces acides aminés peuvent être apportés par voie entérale ou parentérale. Les taux plasmatiques de ces acides aminés sont diminués chez les malades cirrhotiques et cette diminution pourrait participer à la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique. Ces acides aminés ont en outre d'autres propriétés métaboliques et inhibent notamment le catabolisme musculaire. Toutes les études ont cependant montré que l'apport de ces acides aminés n'avait qu'un intérêt modeste (Nompleggi et Boncovsky, 1994). Compte tenu de ces résultats et du prix élevé de ces acides aminés, le consensus actuel est de ne les utiliser que dans le cas d'une encéphalopathie hépatique sévère et persistante après échec des mesures thérapeutiques conventionnelles. La caséine est une protéine lactée peu onéreuse qui peut être utilisée par voie entérale, son intérêt étant sa richesse en acides aminés ramifiés (Munoz, 1991). Il est possible que certains acides aminés tels que la choline, la cystine, la taurine et la tyrosine deviennent indispensables du fait de l'insuffisance hépato-cellulaire et de l'altération des voies métaboliques permettant leur synthèse. L'intérêt d'un enrichissement des apports nutritifs en ces acides aminés est à démontrer. De même, il est possible que des acides aminés tels que la glutamine, l'arginine et des molécules voisines comme l'alphacétoglutarate d'ornithine aient un intérêt chez le malade cirrhotique en renforçant la fonction immunitaire intestinale et en diminuant donc le risque infectieux (Teran et coll., 1995).

Pour les lipides, un enrichissement en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) n'a pas d'intérêt en dehors de cholestase sévère. Il existe pas ailleurs des effets délétères possibles liés à l'utilisation des TCM dont l'oxydation emprunte une voie microsomiale extramitochondriale et aboutit à la formation d'acides

dicarboxyliques : cette voie métabolique peut conduire à des effets néfastes sur le métabolisme des hépatocytes (Ockner et coll., 1993).

Pour les glucides, l'administration de fructose plutôt que de glucose induit une dépense énergétique moindre et favorise plus la synthèse de glycogène musculaire que celle de glycogène et de triglycérides hépatiques (Kruszynska et coll., 1993). L'administration de fructose par voie intraveineuse en grande quantité est cependant susceptible d'induire une acidose lactique en cas d'insuffisance hépatique sévère, limitant l'utilisation de ce nutriment en alimentation parentérale (Kruszynska et coll., 1993).

De multiples carences en micronutriments sont décrites chez le sujet cirrhotique (McClain et coll., 1991). Des carences en vitamines hydrosolubles sont très fréquentes, voire constantes dans les maladies alcooliques du foie. Les carences en vitamines liposolubles sont décrites en cas de cholestase prolongée et la carence en vitamine D est constante en cas de maladie chronique du foie sévère du fait d'un défaut d'hydroxylation en position 1 de la vitamine D active. Parmi les éléments minéraux, les carences en zinc, phosphore, magnésium, potassium, fer sont les plus souvent rapportées, principalement en cas de maladie alcoolique pour les deux premiers minéraux. Les carences en micronutriments sont responsables de manifestations non spécifiques telles que l'anorexie ou la fatigue musculaire. La supplémentation en micronutriments est systématique en cas d'alimentation parentérale et est souhaitable en cas d'alimentation entérale.

Molécules pharmacologiques

Peu de produits ont un intérêt nutritionnel chez le malade cirrhotique. L'oxandrolone est un stéroïde anabolisant dont l'utilisation dans les hépatites alcooliques aiguës sévères provoque une augmentation de la synthèse de l'albumine et de la transferrine (Nompleggi et Boncovsky, 1994) et, associée à une thérapie nutritionnelle active, une amélioration significative du statut hépatique et de la survie des patients (Mendenhall et coll., 1995). L'hormone de croissance pourrait avoir un grand intérêt, puisque son administration à court terme augmenterait l'*insulin-like growth factor* (IGF)1 et l'*IGF-binding protein 3* et pourrait ainsi à long terme restaurer la masse musculaire (Donaghy et coll., 1997 ; Assy et coll., 1997).

Une attention particulière doit être apportée aux aspects nutritionnels de la transplantation hépatique. La plupart des malades relevant d'une transplantation hépatique ont en effet une dénutrition sévère susceptible d'augmenter la morbidité et la mortalité post-transplantation. L'hypermétabolisme avant transplantation est lié à une moindre amélioration de l'état nutritionnel et de la fonction hépatique après transplantation (Muller et coll., 1994). Deux études randomisées récentes ont montré l'intérêt d'initier une alimentation entérale très précocement, dans les 12 à 18 heures suivant la transplantation (Wicks et coll., 1994 ; Hasse et coll., 1995). Ces études ont montré que

l'alimentation entérale est bien tolérée, permet des apports caloriques et protidiques supérieurs aux apports veineux et que l'incidence des complications, en particulier infectieuses, tend à être plus faible. Ces résultats encouragent donc l'utilisation d'une alimentation entérale précoce après transplantation hépatique.

Autres complications somatiques de l'alcoolisme

Dans la pancréatite chronique calcifiante, les douleurs caractéristiques de la phase algique initiale de la maladie sont habituellement responsables d'une anorexie. Secondairement, l'insuffisance pancréatique exocrine et le diabète sont les principaux facteurs responsables de dénutrition et doivent être traités par les enzymes pancréatiques et l'insulinothérapie (Bernades, 1987). Les études cliniques ont évalué les modalités de la prise en charge nutritionnelle au cours des poussées aiguës de pancréatite. Pour les pancréatites aiguës peu sévères, l'intérêt d'une nutrition entérale ou parentérale n'est pas démontré (Sax et coll., 1987 ; McClave et coll., 1997). Les malades présentant une forme sévère de pancréatite aiguë nécessitent une prise en charge nutritionnelle, la négativité du bilan azoté étant en effet un facteur pronostique de mortalité accrue en cette circonstance (Sitzmann et coll., 1989). L'efficacité réelle de la nutrition parentérale totale ainsi que l'innocuité de la nutrition entérale ne sont pas clairement démontrées. Une étude a montré que l'alimentation entérale par voie jéjunale à l'aide d'une diète élémentaire était bien tolérée, sans aggravation de la pancréatite (Kudsk et coll., 1990).

Les complications neurologiques, neuropathie périphérique, encéphalopathie carencielle de Gayet-Wernicke et dégénérescence cérébelleuse sont provoquées par une carence en thiamine (vitamine B₁). Il est important de souligner que ces complications peuvent être prévenues par un apport adéquat en cette vitamine (Krill, 1996). Parmi les autres vitamines, il faut insister sur la fréquence de la carence en vitamine PP (*Pellagra preventing* ou acide nicotinique) et surtout en acide folique, en particulier lorsqu'existe une cirrhose (Zittoun, 1987). Pour les oligo-éléments, la carence en zinc est probablement la plus fréquente (Passmore et Eastwood, 1986).

En conclusion, la consommation modérée d'alcool ne pose pas de problème nutritionnel notable, il existerait même probablement un effet positif par diminution de la mortalité par maladie coronarienne (Schlienger et Pradignac, 1994, 1995). Les problèmes nutritionnels observés lors d'une consommation excessive sont avant tout le fait des complications somatiques associées et des mauvaises conditions socio-économiques. La partie essentielle du traitement doit donc être le sevrage absolu et définitif de l'alcool. Les complications nutritionnelles de la cirrhose ont récemment suscité un renouveau d'intérêt. En effet, l'apparition de thérapeutiques efficaces et susceptibles de

modifier le pronostic vital des maladies chroniques du foie, au premier rang desquelles figure la transplantation hépatique, invite à un plus grand activisme afin de corriger ou de prévenir la dénutrition qui apparaît le plus souvent comme un facteur de morbidité et de mortalité supplémentaire. Une meilleure connaissance des mécanismes de la dénutrition et des résultats des protocoles de supplémentation nutritionnelle permet de définir les modalités d'une prise en charge satisfaisante en ce domaine. En pratique, quatre points paraissent prioritaires :

- il convient d'évaluer l'état nutritionnel avec des moyens anthropométriques simples chaque fois qu'un pronostic est établi ;
- il est utile d'évaluer les ingesta alimentaires réels d'un patient afin de proposer rapidement un soutien diététique si ces derniers sont insuffisants ;
- la mesure des dépenses énergétiques est utile lorsqu'un hypermétabolisme est suspecté, avant réalisation d'un geste interventionnel majeur ;
- la nutrition entérale doit être plus largement utilisée en cas de dénutrition sévère lorsque les ingesta spontanés sont insuffisants et au décours immédiat d'une transplantation hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

ASSY N, HOCHBERG Z, AMIT T, SHEN-ORR Z, ENAT R, BARUCH Y. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor (IGF)I and IGF-binding protein-3 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997, 27 : 796-802

BEAUGRAND M, TRINCHET IC, VAYSSE J, HECHT Y, GARNIER M, FERRIER JP. Mesure de la clairance intestinale de l'alpha-1-antitrypsine chez 45 cirrhotiques alcooliques : fréquence et causes de l'entéropathie exsudative. *Gastroenterol Clin Biol* 1982, 6 : 62-67

BERNADES P. Signes cliniques et histoire naturelle de la pancréatite chronique. In : Maladies du Pancréas exocrine. Doin Ed Paris 1987, 141-156

CABRE E, GONZALEZ-HUIX F, ABAD-LACRUZ A, ESTEVE M, GASSUL MA. Effect of short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. *Gastroenterology* 1990, 98 : 715-720

CAMPILLO B, BORIES PN, PORNIN B, DEVANLAY M, LINSKER S et coll. Dépenses énergétiques et utilisation des nutriments chez le cirrhotique à jeun et au repos : influence de l'hépatite alcoolique et du score de gravité de la maladie. *Gastroenterol Clin Biol* 1989, 13 : 544-549

CAMPILLO B, BORIES PN, DEVANLAY M, SOMMER F, WIRQUIN E, FOUET P. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis : consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. *Metabolism* 1992, 41 : 476-482

CAMPILLO B, BORIES PN, LELUAN M, PORNIN B, DEVANLAY M, FOUET P. Short-term changes in energy metabolism after 1 month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhotic patients. *Metabolism* 1995, 44 : 765-770

CAMPILLO B, BORIES PN, PORNIN B. Appréciation de l'état nutritionnel dans la cirrhose : comparaison de l'anthropométrie, de l'impédancemétrie monofréquence et bifréquence. *Nutr Clin Metab* 1997, **11** : 81-89

CAREGARO L, ALBERINO F, AMODIO P, MERKEL C, BOLOGNESI M et coll. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996, **63** : 602-609

CAVALLO-PERIN P, CASSADER M, BOZZO C, BRUNO A, NUCCIO P et coll. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1985, **75** : 1659-1665

CHILD CG, TURCOTTE JG. Surgery and portal hypertension. In : The liver and portal hypertension. CHILD CG ed. 3rd Ed Saunders, Philadelphia, 1964, 50-51

CUNNINGHAM-RUNDLES S. Effect of nutritional status on immunological function. *Am J Clin Nutr* 1982, **35** : 1202-1210

DOLZ C, RAURICH JM, IBANEZ J, OBRADOR A, MARSE P, GAYA J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991, **100** : 738-744

DONAGHY A, ROSS R, WICKS C, HUGUES SC, HOLLY J, ET COLL. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis : a pilot study of efficacy and safety. *Gastroenterology* 1997, **113** : 1616-1622

DURBEC JP, BIDART JM, SARLES H. Étude des variations du risque de cirrhose en fonction de la consommation d'alcool. *Gastroenterol Clin Biol* 1979, **3** : 725-734

DURNIN JWGA, WOMERSLEY J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness : measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974, **32** : 77-97

GUGLIELMI FW, MASTRONUZZI T, DE MARCO M, LADDAGA L, PANELLA C, FRANCAVILLA A. Oxidative metabolism in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma : effects of malnutrition. *Hepatology* 1992, **16** : 1144

HASSE JM, BLUE LS, LIEPA GU, GOLDSTEIN RM, JENNINGS LW, ET COLL. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 1995, **19** : 437-443

ITALIAN MULTICENTRE COOPERATIVE PROJECT ON NUTRITION IN LIVER CIRRHOSIS. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994, **21** : 317-325

KEARNS PJ, YOUNG H, GARCIA G, BLASCHKE T, O'HANLON G, RINKI M, SUCHER K, GREGORY P. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992, **102** : 200-205

KOEHN V, BURNAND B, NIQUILLE M, PACCAUD F, MAGNENAT P, YERSIN B. Prevalence of malnutrition in alcoholic and nonalcoholic medical inpatients : a comparative anthropometric study. *J Parenter Enteral Nutr* 1993, **17** : 35-40

KRILL JJ. Neuropathology of thiamine deficiency disorders. *Metab Brain Dis* 1996, **11** : 9-17

KRUSZYNSKA YT, MEYER-ALBERT A, WOLLEN N, MCINTYRE N. Energy expenditure and substrate metabolism alter oral fructose in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993, **19** : 241-251

KUDSK KA, CAMPBELL SM, O'BRIEN T, FULLER R. Postoperative jejunal feedings following complicated pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 1990, **5** : 14-17

MADDEN AM, BRADBURY W, MORGAN MY. Taste perception in cirrhosis : its relationship to circulating micronutriments and food preference. *Hepatology* 1997, **26** : 40-48

MARCHESINI G, BIANCHI GP, ZOLI M, DONDI C, PISI E. Peripheral aspect of glucose and amino-acids metabolism in liver cirrhosis. In : Nutrition in gastro-intestinal disease. BARBARA L, BIANCHI-PORRO G, CHELI R, LIPKIN M, Eds. Raven Press 1987, 233-241

MCCLAIN CJ, MARSANO L, BURK RF, BACON B. Trace metals in liver disease. *Sem Liv Dis* 1991, **11** : 321-323

MCCLAVE SA, GREENE LM, SNIDER HC, MAKK IJK, CHEADLE WG et coll. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997, **21** : 14-20

MCCULLOUGH AJ, MULLEN KD, KALHAN SC. Body cell mass and leucine metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992a, **102** : 1325-1333

MCCULLOUGH AJ, MULLEN KD, TAVILL AS, KALHAN SC. In vivo differences between the turnover rates of leucine and leucine's ketoacid in stable cirrhosis. *Gastroenterology* 1992b, **103** : 571-578

MCDONALD I, DEBRY G, WESTERTERP K. Alcohol and over-weight. In : Health issues related to alcohol consumption. VERSCHUREN PM, Eds. IL SI EUROPE. Brussels. 1993, 263-279

MENDENHALL CL, TOSH T, WEESNER RE, GARCIA-PONT P, GOLDBERG SJ et coll. V-A cooperative study on alcoholic hepatitis II : prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986, **43** : 213-218

MENDENHALL C, BONGIOVANNI G, GOLDBERG S, MILLER B, MOORE J, ET COLL and the cooperative study group on alcoholic hepatitis. V-A cooperative study on alcoholic hepatitis III : Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutrition therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 1985, **9** : 590-596

MENDENHALL CL, MORITZ TE, ROSELLE GA, MORGAN TR, NEMCHAUSKY BA et coll. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis : diagnosis and response to treatment. *J Parenter Enteral Nutr* 1995, **19** : 258-265

MERLI M, ROMITI A, RIGGIO O, CAPOCACCIA L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1987, **11** : 130-134

MERLI M, RIGGIO O, ROMITI A, ARIOSTO F, MANGO L et coll. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990, **12** : 106-112

MERLI M, RIGGIO O, SERVI R, ZULLO A, DE SANTIS A et coll. Increased energy expenditure in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Nutrition* 1992, **8** : 321-325

MERLI M, RIGGIO O, DALLY L, PINC. Does malnutrition affect survival in cirrhosis ? *Hepatology* 1996, **23** : 1041-1046

MORGAN MY. Aspects nutritionnels des affections hépatiques et biliaires. In : Hépatologie clinique. BENHAMOU JP, BIRCHER J, MCINTYRE N, RIZETTO M, RODES J, Eds. Flammarion Médecine Science Paris 1993, 1340-1385

MULLEN KD, DENNE SC, MCCULLOUGH AT, SAVIN SM, BRUNO D et coll. Leucine metabolism in stable cirrhosis. *Hepatology* 1986, **6** : 662-630

- MULLER MJ, LAUTZ HU, PLOGMANN B, BURGER M, KORBER J, SCHMIDT FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis ; the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992a, **15** : 782-794
- MULLER MJ, RIEGER A, WILLMANN O, LAUTZ HU, BALKS HJ et coll. Metabolic responses to lipid infusions in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr* 1992b, **11** : 193-206
- MULLER MJ, WILLMANN O, RIEGER A, FENK A, SELBERG O et coll. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992c, **102** : 2033-2041
- MULLER MJ, LOYAL S, SCHWARZE M, LOBERS J, SELBERG O et coll. Resting energy expenditure and nutritional state in patients with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Clin Nutr* 1994, **13** : 145-152
- MUNOZ S, HEUBI J, BALISTRERI W, MADDREY W. Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis : gastrointestinal malabsorption, frequency and relation to deficiency in other lipid soluble vitamin. *Hepatology* 1989, **9** : 525-531
- MUNOZ S. Nutritional therapies in liver disease. *Sem Liver Dis* 1991, **11** : 278-291
- NIELSEN K, KONDRUP J, MARTINSEN L, STILLING B, WIKMAN B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr* 1993, **69** : 665-679
- NOMPLEGGI DJ, BONECOVSKY HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease : an analytical review. *Hepatology* 1994, **19** : 518-533
- O'KEEFE SJD, EL-ZAYADI AR, CARRAHER T, DAVIS M, WILLIAMS R. Malnutrition and immuno-competence in patients with liver disease. *Lancet* 1980, **2** : 63-68
- OCKNER RK, KAIKAUS RM, BASS NM. Fatty-acid metabolism and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma : review and hypothesis. *Hepatology* 1993, **18** : 669-676
- OWEN OE, TRAPP VE, REICHARD GA, MOZZOLI MA, MOCTEZUMA J et coll. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983, **72** : 1821-1832
- OWEN OE, REICHLER FA, MOZZOLI MA, KREULEN T, PATEL MS et coll. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1981, **68** : 240-252
- PASSMORE R, EASTWOOD MA. Human nutrition and dietetics. DAVIDSON AND PASSMORE, Eds Churchill Livingstone New York 1986, 115-131
- PETRIDES AS, VOGT C, SCHULZE-BERGE D, MATTHEWS D, STROHMEYER G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994, **19** : 616-627
- PORAYKO MK, DI CECCO S, O'KEEFE SJD. Impact of malnutrition and its therapy on liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1991, **11** : 305-314
- PRIJAMOKO D, STRAUSS BJG, LAMBERT JR, SIEVERT W, STROUD DB et coll. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis : role of body composition analysis. *Gastroenterology* 1993, **105** : 1839-1945
- RIGGIO O, MERLI M, ROMITI A, PINTO G, FANELLA R, ATTILI AF, CAPOCACCIA L. Early postprandial energy expenditure and macronutrient use after a meal in cirrhotic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1992, **16** : 445-450

RIGGIO O, ANDREOLI A, FIORE P, MEDDI P, LIONETTI R et coll. Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. *Eur J Clin Nutr* 1997, **51** : 810-814

RUEFF B. Alcoolologie clinique. Flammarion Médecine Sciences Paris, 1989, 1-147

RUEFF B. Alcool : médecine humaniste, médecine scientifique. *Med Therapeut* 1996a, **2** : 3-6

RUEFF B. Mode de consommation et conduites alcooliques, morbidité somatique. *Med Therapeut* 1996b, **2** : 7-11

SALASPURO M. Nutrient intake and nutritional status in alcoholics. *Alcohol Alcoholism* 1993, **28** : 85-88

SAX HC, WARNER BW, TALAMINI MA, HAMILTON FN, BELLRH JR et coll. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis : lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987, **153** : 117-124

SCHLIENGER J, PRADIGNAC A. Les paradoxes nutritionnels de la consommation régulière d'alcool. *Sem Hôp Paris* 1994, **70** : 292-297

SCHLIENGER J, PRADIGNAC A. Relation entre la consommation alcoolique et les maladies coronariennes. *Alcoolologie* 1995, **17** : 28-34

SCHNEEWEISS B, GRANINGER W, FERENCI P, EICHINGER S, GRIMM G, ET COLL. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 1990, **11** : 387-393

SCHNEEWEISS B, PAMMER J, RATHEISER K, SCHNEIDER B, MADL C et coll. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 1993, **105** : 1515-1521

SHANBHOGUE RLK, BISTRIAN BR, LAKSHMAN K, BROSBY L, SWENSEN S et coll. Whole body leucine, phenylalanine, and tyrosine kinetics in end stage liver disease before and after hepatic transplantation. *Metabolism* 1987, **36** : 1047-1053

SITZMANN JV, STEINBORN PA, ZINNER MJ, CAMERON JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989, **168** : 311-317

STEIN TP. Nutrition and protein turnover : a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1982, **35** : 1202-1210

SWART GR, ZILLIKEN MC, VAN VUURE JK, VAN DEN BERG JWO. Effect of late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *Br Med J* 1989, **299** : 1202-1203

TERAN JC, MULLEN KD, MCCULLOUGH AJ. Glutamine : a conditionally essential amino-acid in cirrhosis ? *Am J Clin Nutr* 1995, **62** : 897-900

TESSARI P, BIOLO G, INCHIOSTRO S, ORLANDO R, VETTORE M, SERGI G. Leucine and phenylalanine kinetics in compensated liver cirrhosis : effect of insulin. *Gastroenterology* 1993, **104** : 1712-1721

WICKS C, SOMASUNDARAM S, BJARNASON I, MENZIES IS, ROUTLEY D et coll. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994, **344** : 837-840

ZITTOUN J. Carences en folates et en cobalamines induites par des médicaments et de l'alcool. In : Folates et cobalamines. Doin Ed, Paris 1987, 131-136