

L'hyponatrémie au cours de la cirrhose : Facteurs de risque et valeur pronostique

Hyponatremia in cirrhosis: Risk factors and prognostic value

Rym Ennaifer, Myriam Cheikh, Hayfa Romdhane, Rafika El Elj, Houda Ben Nejma, Wassila Bougassas, Najet Bel Hadj.

Service de gastro-entérologie - Hôpital Mongi Slim, La Marsa / Faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction: L'hyponatrémie est le trouble hydro-électrolytique le plus fréquent au cours de la cirrhose. Des études récentes ont montré que l'hyponatrémie était corrélée à la sévérité de la cirrhose et associée à un risque plus élevé de complications et de mortalité, mais cette relation n'est pas encore bien définie. Le but de notre étude était de rechercher les facteurs prédictifs d'hyponatrémie au cours de la cirrhose et d'évaluer son impact pronostique.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, incluant les cirrhotiques admis dans notre service entre Janvier 2011 et Avril 2014. Les caractéristiques générales des patients et de la cirrhose ont été étudiées. Les valeurs de natrémie ont été précisées à l'admission. Le seuil de 130 mmol/l a été choisi car il est largement admis pour définir l'hyponatrémie chez les cirrhotiques. Les facteurs prédictifs d'hyponatrémie et son impact pronostique ont été évalués.

Résultats : Nous avons inclus 143 cirrhotiques : 67 femmes (46,9%) et 76 hommes (53,1%) avec un âge moyen de 58 ans. La cirrhose était principalement d'origine virale (56,7%). Le stade de Child-Pugh était B dans 41,2% et C dans 25,9%. Le score de MELD moyen était de 15 [6-40]. La prévalence de l'hyponatrémie de dilution selon qu'elle eut été définie par une natrémie ≤ 130 mmol/L ou ≤ 135 mmol/L était de 10,5% et 31,4% respectivement. Une natrémie ≤ 130 mmol/L était fortement associée à la sévérité de la cirrhose comme en témoignait le stade C de Child-Pugh (OR=7,84;p<0,001), et le MELD > 16 (OR=6,76; p=0,001). La survie sans complications était réduite en cas d'hyponatrémie, mais n'était significative que pour le seuil de 135 mmol/l (p=0,012). La survie sans survenue d'encéphalopathie hépatique ou de syndrome hépatorenal était significativement réduite dans le groupe hyponatrémie (p<0,001 pour les deux). La survie globale à 1 an était également diminuée: 22,5% versus 68,7%. De même pour la survie globale moyenne: 8,3 versus 32,8 mois (p<0,0001).

Conclusion : L'hyponatrémie était corrélée à la sévérité de la cirrhose. Elle était un indicateur de mauvais pronostic associé à une morbi-mortalité élevée.

Mots-clés

Cirrhose, hyponatrémie, complications, mortalité

SUMMARY

Background : Hyponatremia is the most common electrolyte abnormality encountered in cirrhotic patients. Recent studies have shown that hyponatremia was correlated with severity of cirrhosis and associated with increased risk of complications and mortality. However this relationship is still unclear. The aims of the present study were to search predictive factors for hyponatremia in cirrhosis and to assess its prognostic value.

Methods : We performed a retrospective study, including consecutive cirrhotic patients admitted to our department between January 2011 and April 2014. Patients and cirrhosis characteristics were studied. Serum sodium levels were determined at admission. The cutoff level of 130 mmol/l was chosen because it is widely accepted to define hyponatremia in patients with cirrhosis. Predictive factors of hyponatremia development and its impact on the outcome (cirrhosis complications and survival) were evaluated.

Results : We included 143 cirrhotic patients: 67 females (46.9%) and 76 males (53.1%) with a mean age of 58 years. Etiology of cirrhosis was mainly viral (56.7%). Child-Pugh stage was B in 41.2% and C in 25.9%. Mean MELD score was 15 [6-40]. The prevalence of dilutional hyponatremia as defined by a serum sodium concentration ≤ 130 mmol/L or ≤ 135 mmol/L was 10.5% and 31.4% respectively. Serum sodium level ≤ 130 mmol/L was strongly associated with severity of liver function impairment as indicated by Child-Pugh C (OR=7.84;p<0.001), and MELD score > 16 (OR=6.76; p=0.001). Survival without complications was reduced in patients with hyponatremia but was only significant if a serum sodium concentration ≤ 135 mmol/L was considered (p=0.012). Survival without hepatic encephalopathy and without hepatorenal syndrome was significantly reduced in patients with hyponatremia (p<0.001 for both).

Global survival was also reduced in patients with hyponatremia at 1 year: 22.5% versus 68.7%, as well as mean global survival: 8.3 versus 32.8 months (p<0.0001).

Conclusion : Low serum sodium level was correlated with severity of cirrhosis. Hyponatremia was a negative prognostic factor associated with increased short-term morbi-mortality.

Key- words

Cirrhosis, hyponatremia, complications, mortality

L'hyponatrémie est le trouble hydro-électrolytique le plus fréquent au cours de la cirrhose. Elle expose à un risque plus élevé de complications, particulièrement l'encéphalopathie hépatique (EH) et le syndrome hépatorénal (SHR) et elle est corrélée à une majoration de la mortalité aussi bien avant qu'après la transplantation hépatique (TH) [1-3]. Son apparition serait donc un tournant évolutif dans l'histoire naturelle de la cirrhose, mais cette relation n'est pas encore bien définie. La valeur pronostique et les difficultés thérapeutiques ont fait de l'hyponatrémie un sujet d'actualité dans la prise en charge de la cirrhose.

Le but de notre étude était de rechercher les facteurs de risque d'hyponatrémie au cours de la cirrhose et de déterminer son impact sur la morbidité et la mortalité chez le cirrhotique.

MÉTHODES

Patients : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients avec cirrhose pris en charge dans le service d'Hépatogastro-Entérologie de l'hôpital Mongi Slim entre Janvier 2011 et Avril 2014. Les cirrhotiques consécutifs admis dans le service durant cette période ont été évalués. Le diagnostic de cirrhose était soit confirmé histologiquement, soit retenu sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et morphologiques. Ont été exclus, les patients âgés de moins de 18 ans, ayant eu une TH, une dérivation porto-cave, un SHR de type 1 à la première hospitalisation, les causes de fausses hyponatrémies (hyperlipidémie et hyperprotidémie majeure) et les autres causes d'hyponatrémie non liées à la cirrhose (l'insuffisance rénale chronique, le syndrome néphrotique, l'insuffisance cardiaque globale, l'insuffisance surrénalienne, l'hypothyroïdie, et les états de déshydratation dus à des pertes digestives ou extra-digestives)

Recueil des données : Les caractéristiques générales des patients et celles de la cirrhose ont été précisées. La sévérité de la cirrhose a été évaluée par les scores de Child-Pugh [4], de Model for End stage Liver Disease (MELD) [4,5] et de MELD/Na [6]. Nous avons choisi le seuil de 130 mmol/l qui est largement admis pour définir l'hyponatrémie chez les cirrhotiques alors que la valeur de 135 mmol/l n'était que la limite inférieure de la normale [7]. Nous avons relevé les complications de la cirrhose, les décès et leurs délais respectifs.

Analyse statistique : Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 19. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts types et déterminé l'étendue pour les variables quantitatives. Nous avons comparé les 2 groupes de patients :

Natrémie \leq 130 et Natrémie $>$ 130mmol/l afin d'identifier les facteurs de risque de l'hyponatrémie. La recherche des variables associées à la survenue d'une hyponatrémie a été faite au moyen du test de Student pour les variables quantitatives et du test de chi-deux de Pearson et du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et en calculant l'odds ratio (OR) comme mesure du risque, après avoir transformé les variables quantitatives en variables qualitatives à deux modalités selon les valeurs seuils identifiées par les courbes de ROC. Le retentissement de l'hyponatrémie sur le pronostic a été étudié en termes de survie sans complication et survie globale (sans décès). Ces données de survie ont été étudiées par la méthode de Kaplan Meier et en utilisant le test du Log-rank. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Nous avons colligé 143 patients cirrhotiques dans l'étude. Les caractéristiques des patients inclus sont détaillées dans le tableau I.

Tableau 1: Moyens de confirmation histologique

Paramètres	n (fréquence)
Sexe masculin	76 (53,1%)
Age moyen (ans)	58 [18-90]
Etiologie de la cirrhose	
Virale C	53 (37,1%)
Virale B	28 (19,6%)
Autoimmune	16 (11,2%)
Ethylque	9 (6,3%)
Autres	34 (23,7%)
Cryptogénétique	17 (11,8%)
Cirrhose biliaire primitive	5 (3,5%)
NASH	5 (3,5%)
Wilson	3 (2,1%)
Cirrhose biliaire secondaire	3 (2,1%)
Cholangite sclérosante	2 (1,4%)
Hémochromatose	1 (0,7%)
Fibrose hépatique congénitale	1 (0,7%)
Child-Pugh	
Classe A	47 (32,9%)
Classe B	59 (41,2%)
Classe C	37 (25,9%)
MELD médian	15 \pm 7 [6-40]
MELD/Na médian	17 \pm 7 [6-40]
Varices œsophagiennes	103 (72,1%)
Décompensation ascitique	90 (63%)
Complications de la cirrhose à l'admission	
Ascite réfractaire	11 (7,7%)
Infection du liquide d'ascite	11 (7,7%)
Hémorragie digestive	45 (31,5%)
Encéphalopathie hépatique	43 (30,1%)
Hydrothorax	10 (7%)
Carcinome hépatocellulaire	41 (28,7%)
Syndrome hépatorénal type 2	12 (8,4%)

Prévalence de l'hyponatrémie

Quinze patients avaient une natrémie ≤130 mmol/l soit une prévalence de 10,5%, mais si on avait considéré la valeur 135 mmol/l comme seuil, la prévalence de l'hyponatrémie aurait été de 31,4%.

Facteurs de risque associés à l'hyponatrémie

La sévérité de la cirrhose : stade C de Child-Pugh (OR=7,84 [2,47 – 24,9]; p<0,001), un score de MELD > 16 (OR=6,76 [2 – 22,6]; p=0,001) et la non prescription des β bloquants (OR=0,17 [0,05 – 0,57] ; p=0,005) étaient significativement associés à la survenue d'une hyponatrémie. En revanche, l'âge, le sexe, l'étiologie de la cirrhose et la prescription des diurétiques n'avaient pas de relation significative avec l'hyponatrémie. Ces résultats sont résumés dans le tableau II.

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques de la cirrhose chez les patients des deux groupes

	Groupe Na≤130 (N=15)	Groupe Na>130 (N=128)	P	OR (IC 95%)
Etiologie virale	10 (66,6%)	71 (55,4%)	0,58	
Durée moyenne d'évolution de la cirrhose	39,4 mois	31,6 mois	0,53	
Stade C de Child-Pugh	10 (66,7%)	26 (20,3%)	<0,001	7,84 [2,47 – 24,94]
Score de MELD > 16	11 (73,3%)	37 (28,9%)	0,001	6,76 [2 – 22,6]
VO grade II et III	8 (53,3%)	91 (71,1%)	0,45	
β bloquants	4 (26,6%)	87 (67,9%)	0,005	0,17 [0,05 – 0,57]
Ascite	13 (86,7%)	78 (61%)	0,13	
ILA	2 (13,3%)	9 (7%)	0,32	
Infections bactériennes	6 (40%)	27 (21,1%)	0,11	
HDH	4 (26,7%)	41 (32%)	0,77	
EH	11 (73,3%)	32 (25%)	<0,001	8,25 [2,45– 27,73]
Hydrothorax	1 (6,7%)	9 (7,1%)	0,95	
SHR type 2	4 (33,3%)	8 (6,7%)	0,024	5,45 [1,4 – 21]
CHC	6 (40%)	35 (27,3%)	0,36	

Evolution et retentissement

Après un suivi moyen de 12,6 mois, la survie moyenne sans complications globales s'est avérée plus courte dans le groupe hyponatrémie : 15 mois versus 24,7 mois dans le groupe >130mmol/l. La différence n'était pas significative pour le seuil de 130 mmol/l (P=0,57), mais elle l'était pour le seuil de 135 mmol/L: 12,3 mois dans le groupe natrémie ≤135mmol/l versus 28 mois dans le groupe natrémie >135 mmol/l, p= 0,012. La comparaison des courbes de survie sans complications est illustrée sur les figures 1 et 2.

Concernant les complications, nous avons étudié la survie sans survenue d'une EH et d'un SHR uniquement, en raison du nombre réduit d'événements pour les autres complications ne permettant pas une analyse statistique fiable. La survie moyenne sans survenue d'une EH et

d'un SHR était significativement réduite dans le groupe hyponatrémie ; p<0,001 pour les deux complications. La survie globale à 1 an était de 22,5% vs 68,7% pour les patients sans hyponatrémie. La survie moyenne globale était significativement réduite dans le groupe hyponatrémie : 8,3 versus 32,8 mois ; p<0,0001. La comparaison des courbes de survie globale est illustrée sur les figures 3 et 4.

Figure 1: Survie sans complications pour les 2 groupes (Na≤130 et >130 mmol/l)

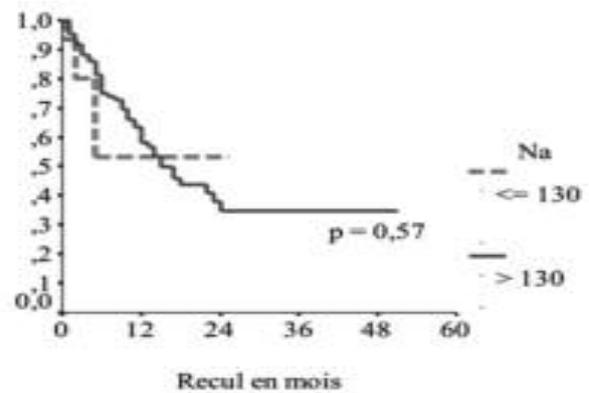


Figure 2: Survie sans complications pour les 2 groupes (Na≤135 et >135 mmol/l)

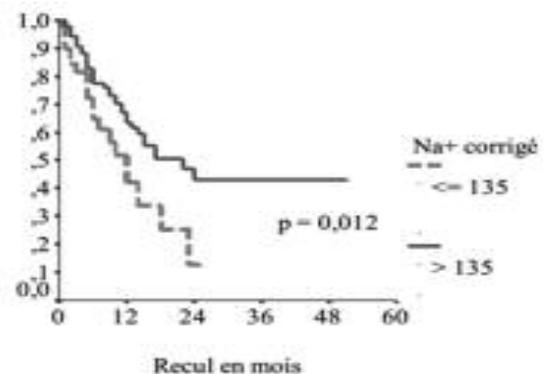


Figure 3: Survie globale dans les 2 groupes (Na≤130 et >130 mmol/l)

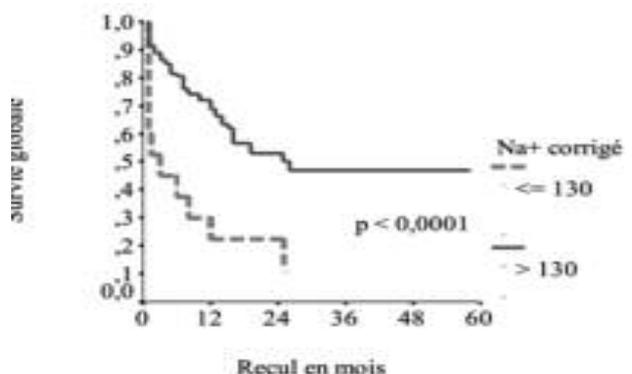
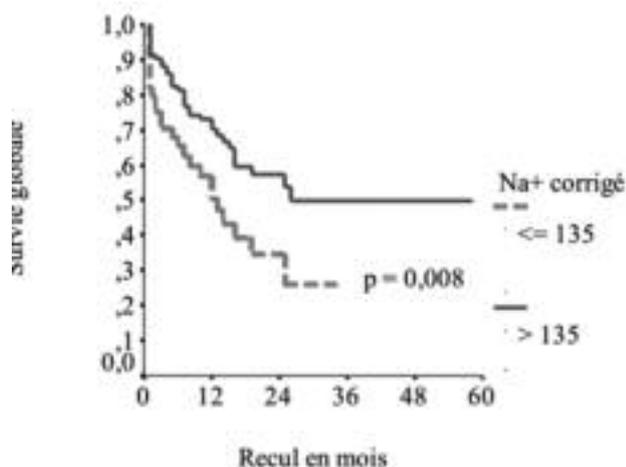


Figure 4 : Survie globale dans les 2 groupes (Na \leq 135 et >135 mmol/l)



DISCUSSION

Dans notre étude, la prévalence de l'hyponatrémie était de 10,5%, en utilisant la valeur 130 mmol/l comme seuil. Cette prévalence aurait été de 31,4% si on avait considéré la valeur 135 mmol/l comme seuil. Dans la littérature, la prévalence de l'hyponatrémie au cours de la cirrhose est plus élevée: 21,6% pour Na \leq 130 mmol/l et 49,4% pour Na \leq 135 mmol/l [8]. Ceci peut être expliqué par le fait que les cirrhotiques inclus dans notre série avaient une cirrhose moins sévère qu'au cours des autres études.

Concernant les facteurs de risque, la survenue d'une hyponatrémie est classiquement corrélée à la sévérité de la cirrhose évaluée par les scores de Child-Pugh et MELD [8-16]. Ces données corroborent nos résultats. Des études ont montré l'influence du traitement diurétique dans l'apparition d'une hyponatrémie mais ce facteur n'a pas été observé dans notre travail [17,18]. La non prescription des β bloquants était significativement associée à l'hyponatrémie dans notre étude. Ce facteur peut être expliqué par l'éviction des β bloquants chez les patients à un stade avancé de la cirrhose, attitude récemment suggérée vis-à-vis des β bloquants en cas de cirrhose sévère à cause de leur effet délétère probable [19,20]. En concordance avec les données de la littérature, l'âge, le sexe et l'étiologie de la cirrhose n'avaient pas de relation significative avec l'hyponatrémie [8,9,12,14].

Le taux de mortalité serait plus élevé chez les patients cirrhotiques avec hyponatrémie, ceci étant en partie expliqué par la sévérité de l'atteinte hépatique [17,13,21-23]. Dans notre étude, la survie sans complications ainsi que la survie globale étaient significativement écourtées chez les patients avec hyponatrémie. Ainsi, au cours de leur suivi, les patients avec hyponatrémie présentaient une complication ou décédaient plus précocement que

les patients sans hyponatrémie. Nous avons conclu qu'elle représentait un indicateur de mauvais pronostic au cours de la cirrhose. Il serait donc idéal de disposer de traitements efficaces et bien tolérés qui permettraient d'améliorer la qualité de vie et de réduire la mortalité au cours de la cirrhose. Néanmoins, les options thérapeutiques sont encore limitées et insuffisantes: les mesures diététiques ne donnent pas des résultats satisfaisants, l'efficacité de l'albumine est à prouver et les vaptans sont encore en cours d'évaluation. La TH reste le seul traitement efficace et définitif.

Notre étude est limitée par le caractère mono-centrique qui représente en lui-même un biais de sélection, puisque la natrémie est un paramètre biologique dont les mesures peuvent varier selon les laboratoires. Par ailleurs, la différence entre les effectifs des deux groupes réduit la puissance statistique de nos résultats. Egalement, certaines complications n'ont pas pu être étudiées en raison du nombre réduit d'évènements ne permettant pas une analyse statistique fiable. Pour ces mêmes raisons, la place de l'hyponatrémie en tant que facteur pronostique indépendant de la fonction hépatique n'a également pas pu être individualisée.

Une étude prospective, multicentrique et à plus large effectif est requise.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous avons conclu que l'hyponatrémie était étroitement corrélée à la sévérité de la cirrhose et qu'elle représentait un indicateur de mauvais pronostic. Mais, le rôle de l'hyponatrémie reste encore ambigu. L'adjonction de ce paramètre au score de MELD pourrait améliorer la prédiction de la mortalité sur liste d'attente et permettrait donc une meilleure identification des patients prioritaires pour la TH avec une attribution appropriée des greffons.

Références

1. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130:1135-43.
2. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl*. 2007;13:1115-24.
3. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018-26.
4. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646-9.
5. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*. 2002;8:851-8.
6. Sersté T, Gustot T, Rautou PE, Francoz C, Njimi H, Durand F, et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol*. 2012;57:274-80.
7. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998;28:851-64.
8. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginés P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006;44:1535-42.
9. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*. 2009;24:106-12.
10. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11:336-43.
11. Shaikh S, Mal G, Khalid S, Baloch GH, Akbar Y. Frequency of hyponatremia and its influence on liver cirrhosis-related complications. *J Pak Med Assoc*. 2010;60:116-20.
12. Qureshi MO, Khokhar N, Saleem A, Niazi TK. Correlation of hyponatremia with hepatic encephalopathy and severity of liver disease. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24:135-7.
13. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med*. 2002;162:323-8.
14. Umemura T, Shibata S, Sekiguchi T, Kitabatake H, Nozawa Y, Okuhara S, et al. Serum sodium concentration is associated with increased risk of mortality in patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2014;in press.
15. Tzamouranis D, Alexopoulou A, Dourakis SP, Stergiou GS. Sodium handling is associated with liver function impairment and renin-aldosterone axis activity in patients with preascitic cirrhosis without hyponatremia. *Ann Gastroenterol*. 2012;25:254-7.
16. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Lien JM, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:220-6.
17. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatremia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis*. 2000;32:605-10.
18. Somberg JC, Molnar J. Therapeutic approaches to the treatment of edema and ascites: the use of diuretics. *Am J Ther*. 2009;16:98-101.
19. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60:643-53.
20. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol*. 2011;55:794-9.
21. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med*. 2013;126:1127-37.
22. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e80451.
23. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007;56:1283-90.