

Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose

 **Dominique THABUT**

 Groupe d'étude sur l'encéphalopathie hépatique, Brain Liver Pitié-Salpêtrière (BLIPS) ; Paris Sorbonne Université, Service d'hépatogastroentérologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
 dominique.thabut@aphp.fr

Introduction : définition, histoire naturelle et pronostic de l'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique (EH) correspond à l'ensemble des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques associés à une atteinte du foie et/ou à un shunt porto-systémique (1). C'est une complication fréquente et sévère des maladies du foie. Bien que sa physiopathologie exacte reste discutée, le rôle conjoint de l'hyperammoniémie et de l'inflammation systémique semble avéré (2, 3).

La prévalence de l'EH clinique concerne 30 à 45 % des patients cirrhotiques avec une incidence de 20 % par an. La prévalence de l'EH minime est plus difficilement estimable mais elle pourrait toucher plus de 2/3 des malades. Il est possible que l'amélioration de la prise en charge de la cirrhose et de ses complications classiques et l'élargissement des indications des techniques d'anastomoses porto-caves par voie trans-hépatique (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*, TIPS) participent à une augmentation de l'incidence d'épisodes d'EH (4). La survenue d'une EH constitue un facteur majeur de mauvais pronostic. En effet, le développement d'un premier épisode d'EH au cours de la cirrhose est un facteur de risque indépendant de mortalité avec un taux de survie cumulée à 1 an et 3 ans de respectivement 42 % et 23 % (5)⁵. De plus l'EH minime a un retentissement délétère sur la qualité de vie des patients et sur les risques de la vie quotidienne (chutes, accidents de la voie publique, accidents du

travail pour les métiers à risque) (6). Enfin, la présence d'une EH minime est associée à une augmentation de l'incidence des épisodes d'EH clinique (> 50 % à 3 ans).

Cependant, l'EH sur cirrhose est une complication mal connue. Le diagnostic d'EH lui-même ne fait pas l'objet d'un consensus, et l'EH est souvent sous-diagnostiquée. Les mécanismes physiopathologiques sont mal élucidés. Enfin, les indications des divers traitements disponibles ne sont pas bien codifiées. L'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) vient de publier des recommandations formalisées d'experts ayant pour objectif d'aider les cliniciens à faire le diagnostic d'EH, dans sa forme clinique ou minime, à mettre en place des traitements curatifs et préventifs et des mesures d'hygiène de vie et d'éducation thérapeutique chez les patients, et de préciser quels sont les patients qui nécessitent un transfert vers des centres experts afin d'envisager une transplantation hépatique. Cette mise au point s'attachera à décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'EH, en tenant compte des dernières données de la littérature, et en reprenant les principaux points des recommandations, qui sont téléchargeables pour plus de détails (recommandations téléchargeables à https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECO_AFEF_2019_DEF.pdf).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'EH est détaillée dans d'autres revues (2, 3). L'accumulation cérébrale de différentes substances toxiques, et

LIENS D'INTÉRÊT

Board Alfa-Sigma ; Orateur Alfa-Sigma ; orateur Gore

MOTS-CLÉS

Cirrhose ; troubles neurocognitifs ; ammoniaque

ABRÉVIATIONS

EH (encéphalopathie hépatique)
 TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
 AFEF (association française pour l'étude du foie)
 PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)
 EEG (électro-encéphalogramme)
 IRM (imagerie par résonance magnétique)
 CFF (Critical Flicker Frequency)
 LOLA (L-ornithine-L-aspartate)
 TH (transplantation hépatique)

en particulier de l'ammoniaque en raison du défaut de détoxification hépatique semble être un mécanisme primordial. Par ailleurs, une altération du transport de certains acides aminés à travers la barrière hémato-encéphalique par altération de l'expression ou de la fonctionnalité de transporteurs spécifiques a été décrite. D'autres hypothèses physiopathologiques ont été proposées, comme la production anormale de substances benzodiazepine-like avec pour conséquence une augmentation du tonus GABA inhibiteur, l'accumulation de mercaptans, de manganèse, ou des anomalies de la vasorégulation. Dans tous les cas, il semble bien établi que l'inflammation joue un rôle primordial dans la physiopathologie de l'EH en conjonction avec l'hyperammoniémie : il est admis qu'une inflammation aggrave les symptômes d'EH, et serait, pour certains auteurs, un élément indispensable à son apparition.

Prise en charge diagnostique de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

Diagnostic clinique

L'EH peut se présenter sous forme clinique (signes cliniques patents) ou non clinique (absence de signe clinique évident, incluant l'EH minime et l'EH de grade 1, cf. *infra*). Les paragraphes suivants détaillent chez quels patients rechercher des signes cliniques d'EH, comment décrire l'EH, et les modalités du diagnostic clinique de l'EH clinique et de l'EH minime. En raison de la prévalence élevée de l'EH et du fait qu'il s'agisse d'un facteur de mauvais pronostic, l'EH doit être recherchée de façon très large.

Classifications de l'EH

Une classification physiopathologique commune est dorénavant adoptée depuis le congrès mondial de gastroentérologie à Vienne en 1998 (7).

Trois types d'EH ont ainsi été définis :

1) Le type A, EH secondaire à une insuffisance hépatocellulaire aiguë ;

2) Le type B, EH secondaire à la présence de shunts porto-systémiques sans maladie hépatique associée et
3) Le type C, EH secondaire à une cirrhose (associée au non à la présence de shunts porto-systémiques).

Cette mise au point ne concernera que le type C, l'EH qui complique la cirrhose.

Il existe plusieurs classifications cliniques de l'EH : celle de West-Haven est la plus communément retenue. Il en existe de multiples versions. La plus récente et consensuelle est détaillée dans la **figure 1**, et est celle qui doit être utilisée maintenant. Elle est généralement utilisée de façon binaire : pas d'EH clinique (grades 0-1), et EH clinique (grades 2 à 4). Chez les patients ne présentant pas d'EH clinique, certains ne présentent pas d'EH du tout (grade 0), d'autres une EH minime détectable uniquement aux tests psychométriques (EH minime), et d'autres de légers signes détectables par un examen poussé (troubles de calcul, ...-grade 1). Par souci d'homogénéité, ces 2 types d'EH sont regroupées sous l'appellation EH minime par les cliniciens, et c'est la terminologie que nous emploierons dans ce texte. Enfin, l'EH peut être épisodique, récidivante ou persistante.

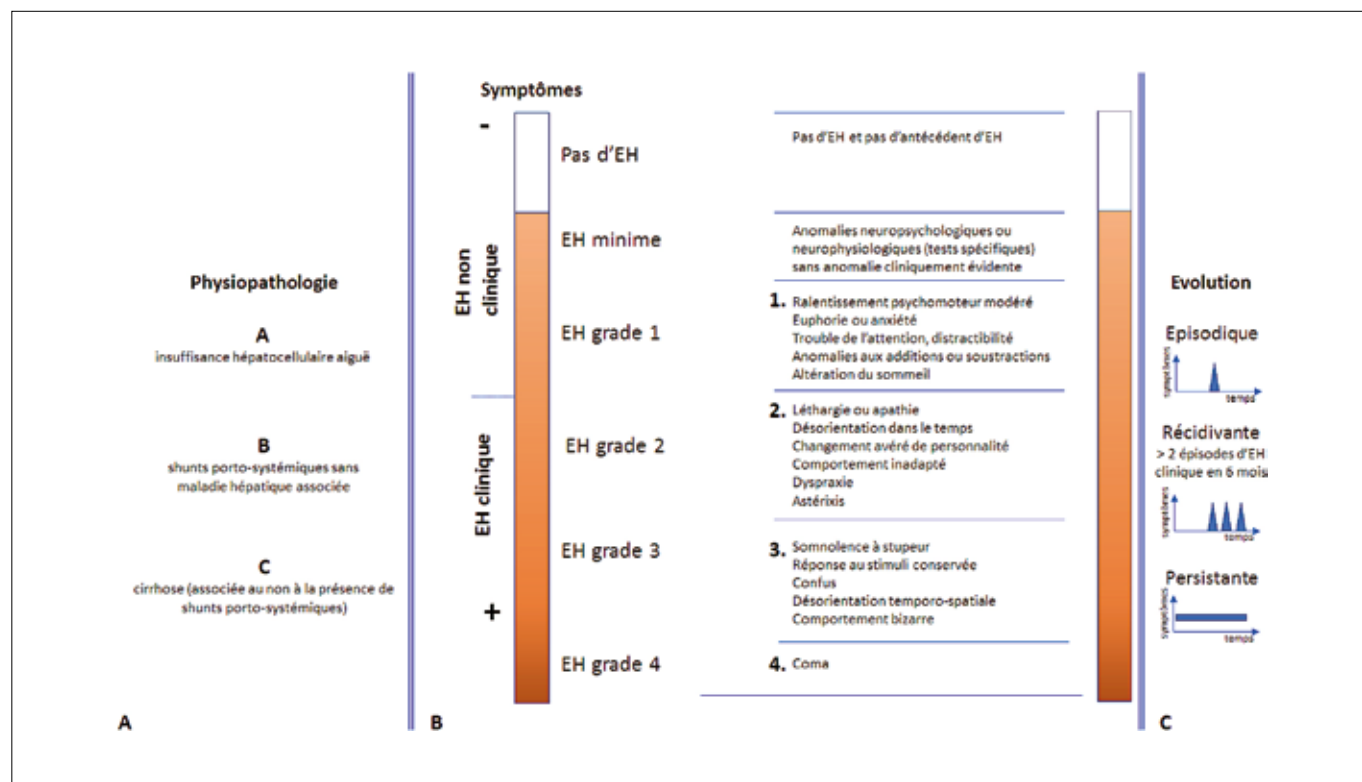


Figure 1 : A, classification physiopathologique de l'encéphalopathie hépatique ; B, classification clinique en fonction des symptômes (échelle de West-Haven) ; C, classification selon l'évolution.

Lorsque le clinicien décrit une EH, il convient de donner les éléments suivants : type d'EH (A, B ou C, ici type C car EH sur cirrhose) ; EH clinique ou non clinique ; caractère évolutif (épisode, récidivante, persistante), existence d'un facteur précipitant ou non, et traitement hypoammonémiant ou non.

Diagnostic clinique d'encéphalopathie hépatique clinique

L'EH clinique se présente classiquement comme un tableau confusionnel (*delirium*) aigu ou chronique avec une désorientation dans le temps et l'espace et une désorganisation du cours de la pensée avec une activité psychomotrice diminuée (**figure 1**). L'altération de la conscience peut être sévère, responsable d'une stupeur ou d'un coma. Ce tableau confusionnel est souvent associé à un astérisis, ou *flapping tremor*, correspondant à une chute brutale et de brève durée du tonus musculaire des extenseurs de la main (8), qui peut aussi être observée dans d'autres causes d'encéphalopathie métabolique (hypercapnie, urémie, encéphalopathie médicamenteuse). L'astérisis seul est maintenant considéré comme un signe permettant de porter le diagnostic d'EH clinique (Grade 2 de la classification de West-Haven), si une autre cause métabolique est exclue. Comme dans toutes les encéphalopathies métaboliques, des signes de focalisation sont possibles, bien que ceux-ci doivent faire rechercher un diagnostic différentiel. Enfin, l'inversion du rythme nyctéméral est retrouvée chez une majorité de patients présentant une EH clinique, de même que le ralentissement psychomoteur, même s'ils ne signent pas le diagnostic d'EH clinique car ils peuvent être retrouvés chez des patients ayant une EH non clinique.

Il est recommandé de rechercher systématiquement des signes fortement évocateurs d'une EH : astérisis, désorientation temporo-spatiale, troubles de la conscience, ralentissement psychomoteur, inversion du rythme nyctéméral.

Diagnostic clinique d'encéphalopathie hépatique non clinique (minime et Grade 1) ?

L'EH minime se caractérise classiquement par un examen neurologique

Tableau 1 : Comment réaliser le test d'énumération des animaux ?

Temps nécessaire	2 minutes maximum ; matériel nécessaire : papier, stylo, chronomètre
Consigne	« Vous allez énumérer le plus grand nombre de noms d'animaux en 1 minute. Vous commencerez à mon top »
Interprétation	Les experts suggèrent de placer une limite à 20 noms d'animaux en 1 min. En dessous, l'existence d'une EH minime est probable

normal et l'existence d'anomalies détectées uniquement aux tests neuropsychologiques et neurophysiologiques (**figure 1**) (1). L'EH de grade 1 associe des signes que l'on peut rechercher, mais qui ne sont pas spécifiques : troubles de calcul, euphorie, anxiété, distractibilité, et toujours ralentissement psychomoteur et inversion du rythme nyctéméral. L'interrogatoire du patient et surtout de sa famille/entourage doit permettre de caractériser les troubles éventuels. Une attention particulière devrait être portée sur les activités de la vie quotidienne et l'impossibilité récente à effectuer des tâches auparavant routinières (faire ses comptes, faire sa déclaration d'impôts, lire des livres ou le journal, regarder la télévision, ...), car cela représente un indice de l'existence d'un trouble neuropsychologique. Le test neuropsychologique constitue l'examen de référence pour le diagnostic d'EH minime en permettant une caractérisation précise du trouble neuropsychologique. Un syndrome dysexécutif évoque fortement une EH minime. Un profil différent doit faire évoquer un diagnostic différentiel ou un diagnostic associé (démence vasculaire ou alcoolique notamment dans le contexte du patient cirrhotique). Il est à noter cependant que l'accessibilité des patients cirrhotiques aux tests neuropsychologiques est extrêmement difficile en France. L'ensemble de tests neuropsychologiques ou neurophysiologiques utilisés et adaptés au profil particulier de l'EH minime est listé ci-dessous, et pourra être utilisé en fonction des possibilités locales : *Psychometric Hepatic Encephalopathy score* (PHES), *Critical Flicker Frequency test* (CFF), tests dysexécutifs tel le Stroop, et test d'énumération des animaux. Seul celui-ci est détaillé ci-dessous, car il s'agit d'un test simple, faisable par tous, et de dépistage.

Test d'énumération des animaux

Récemment a été proposé un test simple, réalisable au lit du malade, consistant à demander au patient de nommer le plus grand nombre d'animaux en une minute (9).

Dans la mesure où ce test est facilement réalisable en consultation ou au lit du malade sans matériel important et qu'il ne prend pas beaucoup de temps, il pourrait constituer un test de dépistage rapide. La valeur seuil de 20 noms d'animaux en 1 minute semble raisonnable. Les consignes de réalisation du test des animaux sont détaillées dans le **tableau 1**.

Certains auteurs préconisent 2 tests anormaux au moins pour poser le diagnostic d'EH minime. Nous proposons un dépistage de l'EH minime par le test des animaux, et ensuite soit la réalisation d'un 2^e test si celui-ci est disponible, soit un traitement d'épreuve par lactulose ou rifaximine (*cf.* chapitre traitement) avec une réévaluation sous traitement, une amélioration étant fortement en faveur du diagnostic. Les experts ont émis la recommandation suivante :

Une encéphalopathie hépatique minime doit être recherchée chez tous les patients atteints de cirrhose. Parmi les tests disponibles, les experts suggèrent l'utilisation du test d'énumération des animaux.

Diagnostic paraclinique de l'encéphalopathie hépatique

Le diagnostic d'EH est un diagnostic clinique. Cependant, plusieurs examens paracliniques peuvent aider au diagnostic, notamment en permettant d'éliminer des diagnostics différentiels. Ils ne seront pas effectués systématiquement mais en cas de doute diagnostique, ou en cas de première poussée. Ils sont listés ci-après.

Tableau 2 : Dosage de l'ammoniémie : critères biochimiques et conditions à respecter pour le prélèvement

Il est recommandé de réaliser le prélèvement de sang veineux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chez un patient à jeun ▪ Éviter la stase veineuse (garrot, poing serré), peau bien nettoyée ▪ Collecter le sang sur un tube avec EDTA, bien rempli, bouché, homogénéisé par retournements et immédiatement placé dans la glace (ou glace synthétique) ▪ Traitement du patient à préciser ▪ Transport le plus rapide possible à + 4°C au laboratoire
Interférences	hémolyse du prélèvement, lipémie et ictère important, régime hyperprotidique, tabac, exercice, certains médicaments
Dosage différé	centrifuger à + 4°C et congeler le surnageant à -70°C, -80°C

Dosage de l'ammoniémie

Le rôle de l'ammoniaque a été bien démontré dans la physiopathologie de l'EH. Cependant, l'intérêt du dosage de l'ammoniémie en tant qu'outil diagnostique ou de suivi de l'EH est très controversé depuis des années, ce en raison des données de la littérature et du fait que ce dosage soit réputé, à tort, comme peu fiable et difficilement disponible. De nombreuses études anciennes, sur de faibles effectifs, ont montré que : (1) il semblait y avoir une corrélation entre ammoniémie et sévérité clinique de l'EH ; (2) que des patients sans EH pouvaient avoir des chiffres d'ammoniémie élevés, ce qui faisait de ce test un test très peu spécifique; (3) que cet examen présentait en revanche une bonne valeur prédictive négative (10-12). Des données plus récentes semblent suggérer que l'ammoniémie a une valeur pronostique chez les patients atteints de cirrhose présentant une décompensation, et ce qu'ils aient une EH clinique ou non, et que l'ammoniémie pourrait servir de marqueur thérapeutique de suivi du traitement de l'EH, en aigu et en prophylaxie secondaire (13).

Il est donc proposé de doser l'ammoniémie en cas de symptômes d'EH, notamment pour éliminer des diagnostics différentiels qui sont nombreux chez les patients cirrhotiques avec troubles de la conscience, en considérant qu'une ammoniémie normale permet d'éliminer une EH chez un patient cirrhotique atteint d'encéphalopathie. À partir du moment où un dosage d'ammoniémie est effectué, le clinicien doit savoir interpréter une valeur excessivement élevée d'ammoniémie : faux positif avec un prélèvement mal conditionné et acheminé trop tardivement, ou exceptionnellement troubles du métabolisme (*cf. infra*).

En effet, des antécédents familiaux de maladie hépatique et/ou neurologique, des antécédents personnels de symptômes neurologiques et/ou d'EH, la dissociation entre des valeurs d'ammoniémie élevées et des paramètres biologiques hépatiques peu perturbés, ainsi que la sévérité de l'atteinte neurologique doivent faire évoquer la possibilité de maladies héréditaires du métabolisme du type troubles du cycle de l'urée, et réaliser une chromatographie des acides aminés pour faire le diagnostic et adresser le patient à un centre spécialisé car des traitements sont disponibles.

Les conditions de dosage de l'ammoniémie veineuse sont détaillées dans le **tableau 2**. Il s'agit d'un dosage simple, avec un risque de valeurs faussement élevées, mais pas de risque de valeurs faussement basses.

Une valeur normale d'ammoniémie remet en cause le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.

Électro-encéphalogramme

L'électroencéphalogramme (EEG) permet de diagnostiquer une EH minime ou clinique avec des performances correctes. Les anomalies typiques sont un ralentissement et des ondes triphasiques, qui sont retrouvées dans toutes les encéphalopathies métaboliques (notamment la prise de certains médicaments, l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale, etc.), et sont donc non spécifiques (1, 14, 15). Les anomalies EEG sont également corrélées à la sévérité de l'encéphalopathie et au risque de développer un événement clinique futur. L'EEG doit être effectué par des mains exercées et interprété par un médecin spécialiste. Le principal écueil de l'EEG est sa difficulté d'accessibilité, et cet examen est peu utilisé à part dans des équipes expertes.

Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale est surtout nécessaire au cours du premier épisode de l'EH. Elle est indiquée systématiquement pour écarter une lésion intracrânienne si ce diagnostic est suspecté (1, 14), notamment en raison du fait que la population de patients cirrhotiques ou consommateurs excessifs d'alcool sans cirrhose a un risque beaucoup plus élevé d'hémorragie intracérébrale que la population générale (risque relatif variant de 4,8 à 7,7) (16). Une imagerie en coupes injectée est nécessaire, que ce soit par une tomographie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM). La radiographie de crâne Face + Profil a été abandonnée au profit de ces dernières. À l'IRM on observe classiquement des hypersignaux en T1 témoins du degré d'atteinte hépatique plus que d'une EH. Lorsqu'une IRM est effectuée, il y a un intérêt à réaliser une spectroscopie, qui peut montrer un empatement du pic glutamine/glutamate, témoignant d'un hypermétabolisme cérébral de l'ammoniaque, en faveur d'une EH. L'une des difficultés principales du recours à l'IRM cérébrale avec spectroscopie réside dans son accessibilité qui est essentiellement restreinte aux CHU.

Il est conseillé d'effectuer une imagerie cérébrale en coupe chez un patient suspect d'encéphalopathie hépatique pour le diagnostic différentiel, surtout lors d'une première poussée.

Diagnostic différentiel de l'encéphalopathie hépatique

Les discussions diagnostiques sont différentes selon qu'il s'agit d'une suspicion d'EH de forme clinique ou minime. Dans tous les cas, l'évaluation du diagnostic différentiel sera fonction de la solidité des arguments

Tableau 3 : Diagnostic différentiel d'un astérisis

Encéphalopathie métabolique	hépatique, urémique, hypercapnique, hypoglycémique, trouble du cycle de l'urée
Trouble hydro-électrolytique	hypokaliémie, hypomagnésémie
Médicaments	Antiépileptiques, Levodopa, Opiacés, Anticholinergiques, Benzodiazépines, Lithium, Clozapine... <i>Lésion(s) cérébrale(s) focale(s)</i>

diagnostiques en faveur de l'EH elle-même : anamnèse, notamment récidive ou évolution fluctuante, présence de facteurs de décompensation, absence de signes de localisation, astérisis présent, ammoniémie élevée, anomalies évocatrices à l'EEG. L'absence de ces arguments rend la recherche d'un diagnostic différentiel d'autant plus importante. Un bilan diagnostique clinique et paraclinique pour rechercher un diagnostic différentiel ou associé à l'EH est indispensable devant toute première évaluation d'un trouble neurologique chez un patient cirrhotique. De manière systématique, les éléments à préciser sont : 1) l'anamnèse récente (infections, traumatismes, sevrages, prise de psychotropes) ; 2) l'étude des antécédents (diabète, pathologie neuro-vasculaire, épilepsie, complications connues de la cirrhose et de l'insuffisance hépatique) ; 3) l'examen neurologique cognitif, moteur, sensitif, neurovisuel et des nerfs crâniens ; un astérisis est fortement évocateur d'encéphalopathie métabolique mais pas synonyme d'atteinte hépatique (**tableau 3**) (17) ; 4) la biologie classique (ionogramme sanguin, glycémie, calcémie, NFS, hémostase, protéines de l'inflammation, urée et créatininémie, ammoniémie) et l'imagerie cérébrale (de préférence par IRM).

Diagnostic différentiel de l'EH minime

L'évocation d'un diagnostic différentiel (ou associé) doit être systématique devant tout élément clinique ou paraclinique pouvant être attribué à une pathologie alternative ou associée (**tableau 4**). Dans l'EH minime le trouble cognitif est isolé et n'est pas spécifique. Les anomalies peuvent se

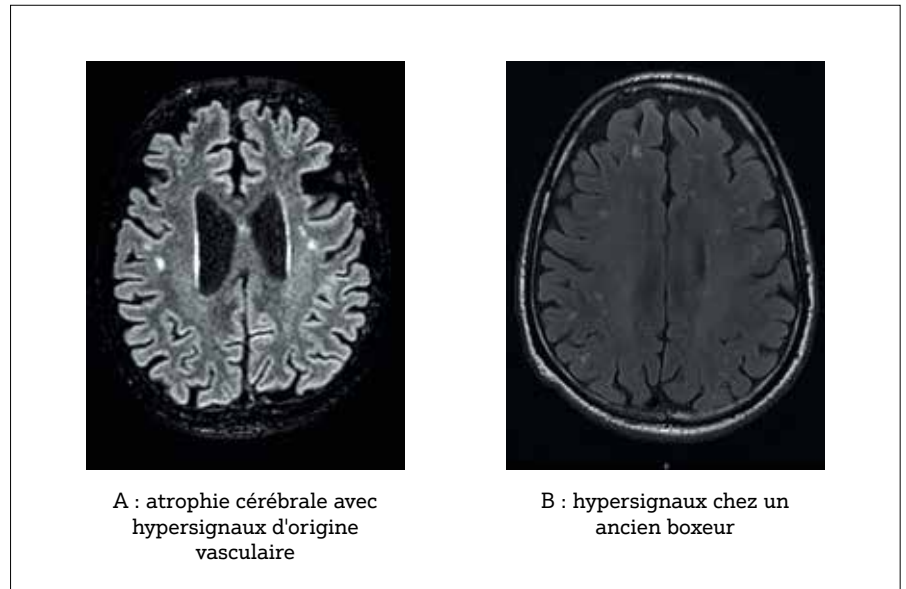


Figure 2 : 2 exemples d'IRM permettant de redresser le diagnostic d'EH minime : A : atrophie cérébrale avec hypersignaux en faveur d'une démence vasculaire ; B : hypersignaux chez un ancien boxeur

rencontrer dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques comme le syndrome dépressif, la schizophrénie, la iatrogénie médicamenteuse (benzodiazépines), le syndrome frontal d'origine dégénérative ou la pathologie neuro-vasculaire et globalement toutes les causes de ralentissement psychique. D'autres atteintes cognitives, comme un trouble important de l'orientation spatio-temporelle (le patient se perd régulièrement près de chez lui, ...), une atteinte de la mémoire épisodique antérograde, une atteinte des praxies visuo-construc-tives (difficultés à s'habiller, difficultés à reproduire un dessin), un trouble du langage (manque du mot évident, ...), même s'ils peuvent se voir dans l'EH minime doivent faire évoquer des diagnostics alternatifs,

en particulier s'ils s'accompagnent d'une évolution progressive ou de l'absence de fluctuations (maladies neuro-dégénératives, syndrome de Korsakoff, ...). Une expertise neurologique est alors requise pour envisager un bilan neuropsychologique complet (exploration exhaustive de toutes les fonctions cognitives réalisé par un neuropsychologue, d'une durée d'une à deux heures) et des examens adaptés qui seront prescrits par le neurologue. Une bonne réponse clinique au traitement spécifique de l'EH (lactulose, rifaximine) peut aussi aider à résoudre la question du diagnostic étiologique en faveur du diagnostic d'EH si un doute persiste. La **figure 2** montre 2 exemples d'IRM permettant de redresser le diagnostic d'EH minime.

Tableau 4. Diagnostics différentiels de l'EH minime

Démences (alcoolique, vasculaires, Alzheimer)
Encéphalopathies carenciales
Pathologies psychiatriques (troubles anxieux, syndrome dépressif, trouble psychotique)

Tableau 5 : Diagnostics différentiels de l'encéphalopathie hépatique clinique

Épilepsie

Sevrage

Encéphalopathie métabolique autre : urémique, hypercapnique, trouble du cycle de l'urée...

Encéphalopathie toxique et médicamenteuse

Encéphalopathie carencielle (encéphalopathie de Gayet-Wernicke (vitamine B1), encéphalopathie pellagreuse (vitamine PP), maladie de Marchiafava-Bignami...)

Hématome sous-dural, contusions hémorragiques

Méningite/méningoencéphalite infectieuse ou auto-immune, lésion(s) cérébrale(s) focale(s) : vasculaires, infectieuses, tumorales, etc.

Diagnostic différentiel de l'EH clinique

Les diagnostics différentiels de l'EH clinique sont recensés ci-dessous (**tableau 5**). La constatation de signes de localisation impose de rechercher une pathologie focale du système nerveux central. Certains signes peuvent évoquer un état de mal épileptique confusionnel, nécessitant la réalisation d'un EEG : clonies des paupières, myoclonies segmentaires différentes de l'astérisis, grandes fluctuations du contact. L'EEG peut être parfois d'interprétation délicate et conclure à tort à des manifestations épileptiques pouvant conduire à la prescription induite d'anti-épileptiques comme les benzodiazépines qui sont fréquemment associées à une aggravation de l'EH. Une fièvre sans argument pour une étiologie infectieuse commune (liquide d'ascite, urinaire, ...) doit faire discuter la possibilité d'une méningite à pyogène ou d'une méningo-encéphalite et faire réaliser une ponction lombaire en urgence, qui doit aussi être proposée en l'absence d'arguments de certitude en faveur de l'EH. Enfin le sevrage est un diagnostic différentiel classique et parfois difficile.

Toute première évaluation d'un trouble neurologique chez un patient cirrhotique doit faire pratiquer un bilan clinique et paraclinique pour éliminer un diagnostic différentiel ou associé. Outre l'ammoniémie, une imagerie cérébrale de préférence par IRM est indispensable.

En cas de rechute d'encéphalopathie hépatique clinique, outre la biologie, aucun examen n'est à recommander de manière systématique pour le diagnostic différentiel. Un bilan comprenant une imagerie en urgence devra être pratiqué au moindre doute en cas de trouble de conscience chez un patient avec une cirrhose.

Prise en charge thérapeutique de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

Facteurs précipitants

Le principal mécanisme physiopathologique de l'EH est la toxicité de l'ammoniaque. Se rajoutent souvent des facteurs précipitants, dont l'existence est connue depuis près de 50 ans (**figure 3**). Plusieurs facteurs précipitants ont été rapportés dans les principales séries publiées d'EH clinique et d'EH minime. Il est donc logique de penser que l'éviction de ces différents facteurs pourrait aider à la résolution de la poussée d'EH, prévenir la récurrence (prophylaxie secondaire), et prévenir la survenue de l'EH (prophylaxie primaire). Il s'agit essentiellement de facteurs non spécifiques liés aux autres

complications de la cirrhose (hémorragie digestive, infection, déshydratation-traitements diurétiques, pertes digestives, troubles métaboliques-hyponatrémie, alcalose hypokaliémique, insuffisance rénale). Les mécanismes impliqués sont différents selon les facteurs et comprennent l'augmentation de l'ammoniémie, la présence d'un syndrome inflammatoire, ou encore une agression neurologique propre. Ces facteurs pourraient favoriser l'EH. Il a été montré que le contrôle d'un ou de plusieurs facteur(s) favorisant(s), présents dans environ 50 % des cas, permettait dans environ 90 % des cas d'améliorer les symptômes (18). Certains d'entre eux méritent une attention particulière.

Troubles ioniques

La perturbation la plus fréquemment mise en cause est l'hyponatrémie (19). L'hyponatrémie est responsable d'un œdème cérébral avec hypo-osmolarité extra-cellulaire, compensée par une diminution intra-cellulaire dans les astrocytes d'organites hype-

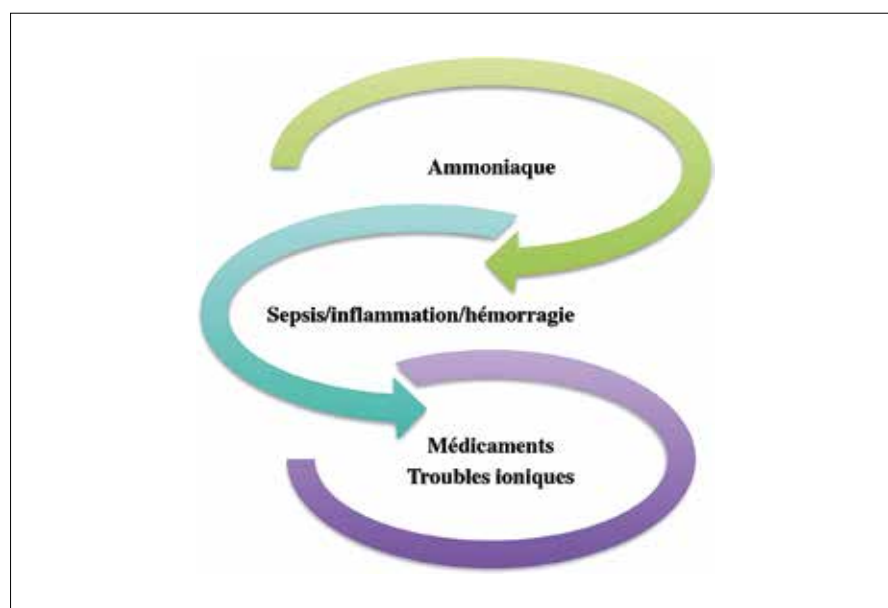


Figure 3 : Ammoniaque et facteurs précipitants comme mécanismes de l'EH

rosmolaires tels que le myo-inositol. Plusieurs études sur un grand nombre de patients ont confirmé que l'hyponatrémie était un facteur de risque indépendant de survenue d'une EH. Il faut également noter que l'hyponatrémie est un facteur associé à la non-réponse au traitement pharmacologique par lactulose chez les patients ayant une EH clinique (20). Ces résultats suggèrent donc qu'il existe un lien direct entre l'hyponatrémie et l'EH. La prévention de l'hyponatrémie apparaît donc essentielle chez les patients cirrhotiques. En l'absence de traitement médical réellement efficace, elle repose principalement sur la surveillance stricte du ionogramme plasmatique et sur l'adaptation précoce des doses de diurétiques pour maintenir une natrémie si possible > 135 mmol/L et dans tous les cas > 130 mmol/L.

Syndrome inflammatoire et sepsis

Les patients cirrhotiques ont une susceptibilité accrue aux infections bactériennes et fongiques (21). Le rôle délétère du sepsis comme facteur précipitant de l'EH clinique est une notion classique et ancienne (22, 23). Le rôle de ces facteurs dans la physiopathologie de l'EH minime a été moins bien étudié, mais le lien entre syndrome inflammatoire et anomalies cognitives au cours de l'EH minime semble important. Il est donc logique de penser que la prévention et le traitement approprié du sepsis sont des éléments importants pour prévenir l'EH (24).

Hémorragie digestive

L'hémorragie digestive est responsable fréquemment d'encéphalopathie clinique. L'urgence de la situation et l'état souvent précaire du patient ne se prêtent pas aisément à la recherche d'une EH minime. Les données de la littérature intéressent essentiellement l'EH dans cette situation est multifactoriel (aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire, majoration de l'ammoniémie par digestion des protéines sanguines, syndrome inflammatoire et infections). La relation entre hémorragie digestive, augmentation de l'ammoniémie et encéphalopathie clinique est bien connue (23, 25). Une prophylaxie primaire par lactulose au cours d'une hémorragie digestive réduisait significativement l'incidence de l'EH (26, 27).

Constipation : La constipation est une plainte assez fréquente chez les patients cirrhotiques. La physiopathologie est probablement multifactorielle (dysautonomie digestive, diabète, ascite) (28). Elle est classiquement décrite comme un facteur favorisant de l'EH en rapport avec le ralentissement du transit digestif responsable d'une augmentation de la pullulation bactérienne (29).

Médicaments : Inhibiteurs de la pompe à protons, bêta-bloquants et sédatifs/benzodiazépines ont été incriminés dans la survenue d'une EH, avec des niveaux de preuve faible. Il semble cependant prudent de réévaluer systématiquement la balance bénéfique/risque et le caractère approprié de prescription de ces médicaments chez les patients cirrhotiques.

La correction des facteurs précipitants fait partie intégrante du traitement curatif et préventif de l'EH clinique et minime.

Traitement curatif et préventif de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

Traitement de la poussée d'EH clinique

Traitement du facteur précipitant.
cf. chapitre précédent.

Disaccharides non absorbables. Le **lactulose** est un disaccharide non absorbable composé de fructose et de galactose qui est métabolisé par les bactéries de la flore intestinale en acide acétique et acide lactique. Cette acidification du milieu colique crée un environnement hostile à la survie des bactéries uréasiques productrices d'ammoniaque (NH₃) et favorise la conversion du NH₃ en ions ammonium (NH₄⁺) non absorbables et donc facilement éliminés par l'effet laxatif du lactulose. Le lactitol est un autre dissaccharide non absorbable.

Dans une méta-analyse récente (18, 30) sur 31 essais, les disaccharides non absorbables étaient associés à une résolution significativement plus fréquente de l'EH clinique et à une réduction de la mortalité. De façon attendue, les disaccharides non absorbables étaient associés à une augmentation non significative des effets secondaires non sévères, comme la diarrhée, les ballonnements

et les nausées. Cette méta-analyse permet de valider les disaccharides non absorbables comme traitement curatif de première ligne pour l'EH clinique, en accord avec les recommandations internationales publiées en 2014 (1, 14). Le **polyéthylène glycol** (PEG) augmente l'excrétion de l'ammoniaque par son effet laxatif osmotique, et pourrait représenter une alternative au lactulose, mais le niveau de preuve reste encore trop faible. **L'association albumine +/- lactulose** pourrait présenter un intérêt sur la résolution de l'EH clinique (31), ces résultats restent à confirmer.

La **rifaximine** est un antibiotique à large spectre ayant un faible passage systémique, limitant ainsi la toxicité systémique et le risque de développer des résistances bactériennes. Plutôt que de modifier le microbiote intestinal, la rifaximine semble avoir un effet direct sur la fonction bactérienne et la virulence en altérant leur capacité à se transloquer (32). Dans une méta-analyse récente comparant la rifaximine au placebo (ou aux disaccharides non absorbables/autres antibiotiques) (33), la rifaximine avait un effet bénéfique sur la résolution complète de l'EH et diminuait le risque de décès (12 essais randomisés contrôlés, 1 007 patients : RR= 0,64, IC95% : 0,43-0,94). Cependant, les biais potentiels contenus dans les essais ne permettent pas de recommander la rifaximine seule comme traitement de l'EH clinique. **L'association rifaximine + lactulose** pourrait avoir un effet dans un essai, ces résultats méritent confirmation (34).

Les probiotiques : Il existe de nombreux essais sur les probiotiques, mais surtout dans le champ de l'EH minime. Il reste encore de nombreuses zones d'ombre (dose, durée de traitement) à éclaircir avant d'utiliser en routine les probiotiques dans l'EH clinique.

Le **flumazénil** est un antagoniste compétitif des récepteurs des benzodiazépines qui peut avoir un effet bénéfique sur l'EH en modulant le tonus GABA-ergique qui est élevé chez ces patients, conduisant à une neuro-inhibition. Une méta-analyse réalisée en 2002 montrait que le flumazénil était associé à une amélioration clinique et électroencéphalographique de l'EH (35), résultat non confirmé dans une méta-analyse plus récente (36). Son utilisation pourrait être intéressante dans les cas d'EH secon-

daire à une prise de benzodiazépines et dans des situations d'EH au stade de coma pour tenter d'éviter une intubation trachéale.

Les **épurateurs de l'ammoniaque** sont classiquement indiqués chez les patients ayant des déficits enzymatiques du cycle de l'urée. Ces traitements permettent de diminuer l'ammoniémie en augmentant l'excrétion azotée urinaire de la glutamine sous forme de phénylacétylglutamine (PAGN) après la conjugaison de l'acide phénylacétyl à la glutamine, évitant ainsi la recirculation de la glutamine et sa transformation en ammoniaque par les glutaminases entérocytaires (37). Ces médicaments comprennent le phénylbutyrate de sodium (38), le phénylbutyrate de glycérol (39) et l'ornithine phénylacétate (40). D'autres molécules permettent de diminuer l'ammoniémie, comme le benzoate de sodium et surtout la L-ornithine-L-aspartate (LOLA) qui a déjà été recommandée par l'EASL/AASLD en 2014 (1, 14), en utilisation intraveineuse (l'administration *per os* est inefficace) ; ce médicament n'étant pas commercialisé en France, nous ne détaillerons pas davantage les résultats et ne ferons pas de recommandation à ce sujet.

Le traitement de la poussée d'EH clinique repose sur la reconnaissance et le traitement du ou des facteur(s) précipitant(s) et sur le traitement par lactulose ou lactitol.

Prophylaxie secondaire après une poussée d'EH clinique

Les **disaccharides non absorbables** : Deux essais incluant 298 patients concernaient la prévention secondaire de l'EH clinique et montraient que les disaccharides non absorbables diminuaient significativement le risque de récurrence de l'EH (RR= 0,44, IC95 %: 0,31-0,64) (41, 42). Il est recommandé par toutes les sociétés savantes d'utiliser en première intention le lactulose (ou lactitol) pour prévenir la récurrence de l'EH clinique.

La **rifaximine** : Un essai international, en double aveugle, contrôlé contre placebo, réalisé chez 299 patients cirrhotiques ayant eu dans les 6 mois au moins deux épisodes résolutifs d'EH clinique, a montré que la rifaximine 550 mg deux fois par jour (environ 90 % des patients prenaient aussi du lactulose) réduisait de 58 % le

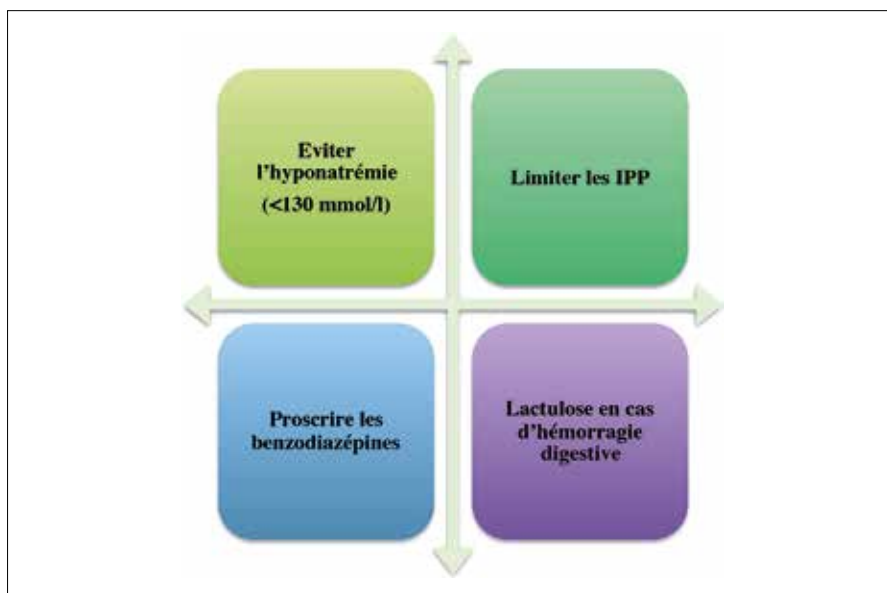


Figure 4 : Prévention primaire de l'EH : éviction des facteurs précipitants et lactulose en cas d'hémorragie digestive

risque de récurrence de l'EH par rapport au placebo ($p < 0,001$) et de 50 % le risque d'une hospitalisation pour EH au cours de la période d'étude de 6 mois ($p = 0,01$) (43), avec une amélioration de la qualité de vie. Pour prévenir la récurrence de l'EH clinique, il est donc recommandé d'ajouter la rifaximine en cas d'échec du lactulose seul. Il est difficile de recommander d'utiliser la rifaximine seule pour prévenir la récurrence de l'EH car il n'y a pas d'essai ayant évalué effectivement la rifaximine au placebo ; dans l'essai randomisé contrôlé de Bass et al.⁴³, environ 10% des patients seulement ont reçu soit de la rifaximine, soit le placebo et aucune analyse n'a été réalisée dans ce sous-groupe de patients. Les experts suggèrent que la rifaximine seule peut être utilisée pour prévenir la récurrence de l'EH lorsque le lactulose est mal toléré ; l'ensemble des experts s'accorde à dire que l'utilisation de la rifaximine seule est fréquente car la plupart de ces malades ne parviennent pas à poursuivre le lactulose au long cours du fait des effets indésirables (diarrhée, ballonnements, etc.).

Un disaccharide non absorbable (lactulose ou lactitol) doit être utilisé pour prévenir la récurrence de l'encéphalopathie hépatique, et il convient d'ajouter de la rifaximine en cas d'échec. La rifaximine peut être utilisée seule lorsque le lactulose est mal toléré.

Prophylaxie primaire de l'EH clinique

La présence d'une EH minime étant un facteur de risque d'EH clinique, le traitement de l'EH minime est considéré comme un traitement préventif de l'EH clinique. L'éviction des facteurs précipitants fait donc partie de la prophylaxie primaire de l'EH. De plus, il existe une situation où une prophylaxie primaire de l'EH clinique est recommandée : l'hémorragie digestive où un traitement par lactulose doit être prescrit (figure 4). La figure 5 reprend les modalités de prévention et traitement de l'EH clinique en fonction de la situation clinique.

Il est conseillé d'administrer du lactulose en prophylaxie primaire de l'encéphalopathie hépatique en cas d'hémorragie digestive haute.

Le traitement de l'EH minime est une prophylaxie primaire de l'EH clinique.

Traitement de l'EH minime

La prévention primaire de l'EH est un enjeu important dans la prise en charge de la cirrhose. Peu d'études thérapeutiques se sont spécifiquement intéressées aux patients avec EH minime. La principale raison est l'absence de méthode diagnostique simple et consensuelle.

Outre la détection et le contrôle de potentiels facteurs favorisants, les

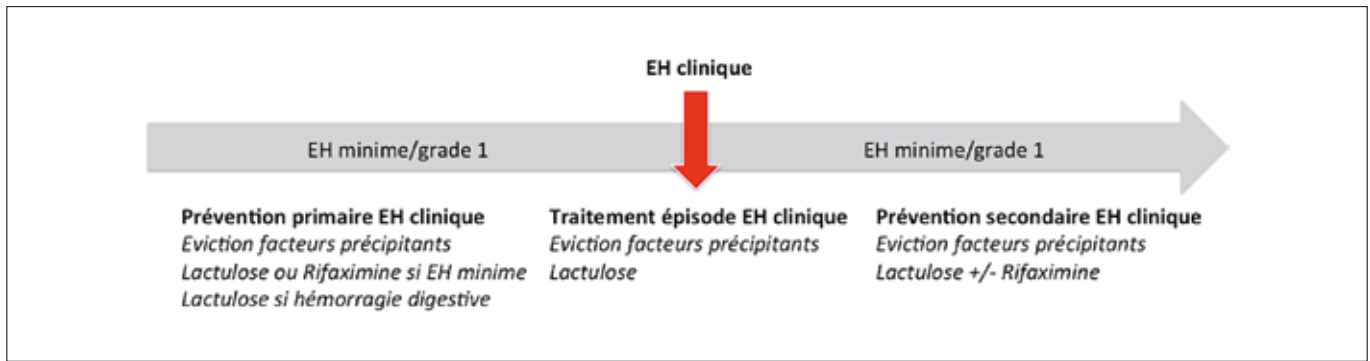


Figure 5 : Prévention et traitement de l'EH clinique en fonction de la situation clinique

traitements de l'EH minime sont basés sur une modification du microbiote digestif (réduction de la pullulation bactérienne, accélération du transit digestif ou modification qualitative de la flore digestive (antibiothérapie, probiotiques)) afin de réduire l'hyperrammoniémie.

Disaccharides non absorbables (lactulose, lactitol) : Depuis 20 ans, de nombreuses études, avec une méthodologie plus ou moins satisfaisante, ont évalué l'efficacité des disaccharides non absorbables, considérés comme prébiotiques, dans la prise en charge de l'EH. Trois méta-analyses montrent une efficacité du lactulose par rapport au placebo sur l'amélioration des fonctions cognitives (30, 44, 45).

Une des difficultés soulevées par les études avec les disaccharides non absorbables est la tolérance au long cours du traitement, notamment sur le plan digestif, pouvant ainsi réduire le rapport bénéfice/risque du traitement en raison d'arrêts prématurés et d'une compliance insuffisante (6, 46).

Rifaximine : Une étude réalisée chez 42 patients avec EH minime a montré que le traitement par rifaximine améliorait significativement les performances cognitives et réduisait significativement les erreurs de conduites (76 % vs 31 %, $p < 0,013$) chez les patients avec EH minime amenés à conduire un véhicule (47). Dans une autre étude randomisée en double aveugle contre placebo le traitement par rifaximine de 115 patients avec EH minime améliorait significativement les performances cognitives des patients traités et leur qualité de vie après 2 et 8 semaines de traitement. La tolérance au traitement était jugée satisfaisante (48). Une récente étude randomisée ouverte comparant rifaximine ($n = 57$) et lactulose ($n = 55$) n'a pas mis en évidence de différence

significative après 3 mois de traitement entre les groupes de malades traités en termes de résolution de l'EH minime (73,7 % groupe rifaximine vs 69,1 % groupe lactulose, $p = NS$), ni en terme d'amélioration de la qualité de vie (49). La tolérance était jugée meilleure dans le groupe rifaximine.

Malgré l'hétérogénéité des études disponibles, il semble raisonnable de recommander l'utilisation de lactulose ou de rifaximine pour le traitement de l'EH minime, en raison du fardeau que représente celle-ci en termes de qualité de vie, de réadmissions et de survenue d'EH clinique, et de l'innocuité de ces traitements.

Probiotiques, symbiotiques : L'intérêt des probiotiques dans la prise en charge de l'EH minime reste équivoque essentiellement en raison de la qualité méthodologique insuffisante des nombreux essais publiés (faible effectif, durée courte, variabilité nutritionnelle des populations étudiées), du caractère très variable des traitements évalués (type de substances, posologie) et des objectifs analysés.

Il est suggéré de traiter tous les malades ayant une encéphalopathie hépatique minime par lactulose ou rifaximine pour améliorer la qualité de vie et réduire le risque d'encéphalopathie hépatique clinique.

Prise en charge non médicamenteuse de l'encéphalopathie hépatique

Prise en charge nutritionnelle, acides aminés ramifiés

La malnutrition protéique a bien été documentée au cours de la cirrhose et sa sévérité est directement corrélée à la gravité de la maladie du foie

(50-52). L'évaluation de la sarcopénie est probablement le meilleur outil pour évaluer l'état nutritionnel (53). En dehors du contexte de la cirrhose, la sarcopénie est estimée en combinant l'évaluation de la masse musculaire (par absorptiométrie, impédancemétrie ou scanner) et celle de la force musculaire (54). Chez les patients atteints de cirrhose, la détermination de la masse musculaire sur le scanner est la technique qui a été la plus évaluée (55). Il n'existe toutefois pas, pour l'instant, de valeur consensuelle définissant les seuils anormaux et des travaux multicentriques doivent être réalisés (56).

Il existe de nombreux arguments suggérant que la dénutrition, et en particulier la sarcopénie, favorise la production accrue d'ammoniaque, principal composé impliqué dans l'encéphalopathie. De plus, l'hyperrammoniémie favorise la dénutrition protéique, contribuant ainsi à majorer la sarcopénie (57). Néanmoins, aucun impact d'une renutrition protéique sur l'EH n'a été documenté dans la littérature. Les recommandations sont donc celles appliquées chez tous les patients cirrhotiques : apports énergétiques et protéiques journaliers optimaux de 35-40 kcal/kg et 1,2-1,5 g/kg de poids idéal, respectivement (58). Des études sont en cours sur la qualité des protéines ingérées, le rythme, la fréquence et l'heure des repas, dont les résultats sont attendus. Il n'est pas recommandé d'avoir recours à une restriction protéique en dehors de la phase aiguë de l'encéphalopathie hépatique et pour une courte durée.

Les acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine) sont métabolisés par le muscle squelettique, contrairement aux autres acides aminés, qui sont métabolisés par le foie, parmi lesquels les acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine,

méthionine). En cas de cirrhose, les concentrations plasmatiques des acides aminés ramifiés sont abaissées alors que celles des acides aminés aromatiques sont élevées. L'apport d'acides aminés ramifiés pourrait faciliter la détoxification de l'ammoniaque en augmentant la synthèse de glutamine et entraîner une diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (59).

Bien que les acides aminés ramifiés aient montré un bénéfice en termes de récurrence de l'EH (60-63), ils ne sont pas utilisés en France car non commercialisés et non remboursés. Il est cependant possible de s'en procurer sous forme de suppléments alimentaires, utilisés par de nombreux sportifs. Ils ont probablement un intérêt en cas d'intolérance du régime protidique.

Des apports énergétiques et protéiques journaliers optimaux de 35-40 kcal/kg et 1,2-1,5 g/kg de poids idéal, respectivement doivent être administrés aux patients cirrhotiques.

Éducation thérapeutique

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'influence de l'éducation thérapeutique chez les patients avec EH. Cependant, en raison de l'altération de la qualité de vie, du défaut d'observance des prescriptions et du fardeau pour les aidants, il semble raisonnable de proposer une éducation thérapeutique aux patients atteints d'EH et leurs aidants.

Situations particulières

EH et TIPS

La création d'un shunt, associée parfois à une détérioration de la fonction hépatocellulaire, a pour conséquence une accumulation de substances neurotoxiques, favorisant l'EH. L'EH survient dans 35 % des cas environ. Tous les travaux mettent en évidence une meilleure perméabilité des prothèses couvertes à court, moyen et long terme sans augmentation du risque d'encéphalopathie. Il faut donc abandonner les prothèses non couvertes. Les contre-indications liées à l'EH diffèrent en fonction de l'indication du TIPS. En cas d'hémorragie digestive réfractaire par rupture de varices, il n'existe pas de contre-indication au TIPS (dit de sauvetage) puisqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Dans le contexte de l'hémorragie digestive chez des patients à haut risque de récurrence (TIPS préemptif), les études publiées (ERC, méta-analyses et études cas-témoins) n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence de l'EH après TIPS par rapport au groupe contrôle (64-67). L'EH clinique n'était pas un critère d'exclusion des essais randomisés contrôlés. L'EH clinique n'est donc pas une contre-indication au TIPS préemptif.

Les différents travaux publiés ne décrivent pas toujours l'existence d'une EH avant ou après le TIPS. Aucun n'a étudié les facteurs de risque d'EH après TIPS dans le contexte du TIPS de sauvetage.

Dans le contexte d'un TIPS programmé, soit pour ascite réfractaire, soit en prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive, toutes les études publiées ont exclu les patients avec des signes cliniques d'EH au moment de l'inclusion. On ne peut donc pas proposer cette thérapeutique en cas d'EH clinique. Un antécédent d'EH clinique est un facteur de risque d'EH après TIPS. Il est classique de considérer qu'un épisode unique d'EH clinique n'est pas une contre-indication à la création d'un TIPS non-urgent, mais que la décision doit être collégiale et au cas par cas. Ainsi, au cas par cas, on pourra préférer un TIPS ou une alternative thérapeutique (greffe) si elle est disponible. En conséquence, la faisabilité d'une greffe hépatique doit être discutée chez tous les patients chez qui on pose une indication de TIPS. La **figure 6** reprend les circonstances où l'EH peut être une contre-indication au TIPS en fonction des indications du TIPS.

La couverture de la prothèse et son diamètre ne modifient pas l'incidence de l'EH après TIPS. Si une EH survient après la pose du TIPS, elle doit être traitée de façon habituelle à l'aide des traitements disponibles, tels que le lactulose et/ou la rifaximine (cf. chapitre correspondant). L'EH est dite réfractaire lorsqu'il persiste des signes d'EH malgré un traitement médical bien mené. On peut alors proposer des modifications du *shunt* (recalibrage, occlusion). Enfin, une étude randomisée récente encore non publiée montre un bénéfice de la rifaximine en prophylaxie primaire de l'EH post-TIPS. Cette molécule sera donc probablement indiquée avant TIPS dans les mois qui viennent.

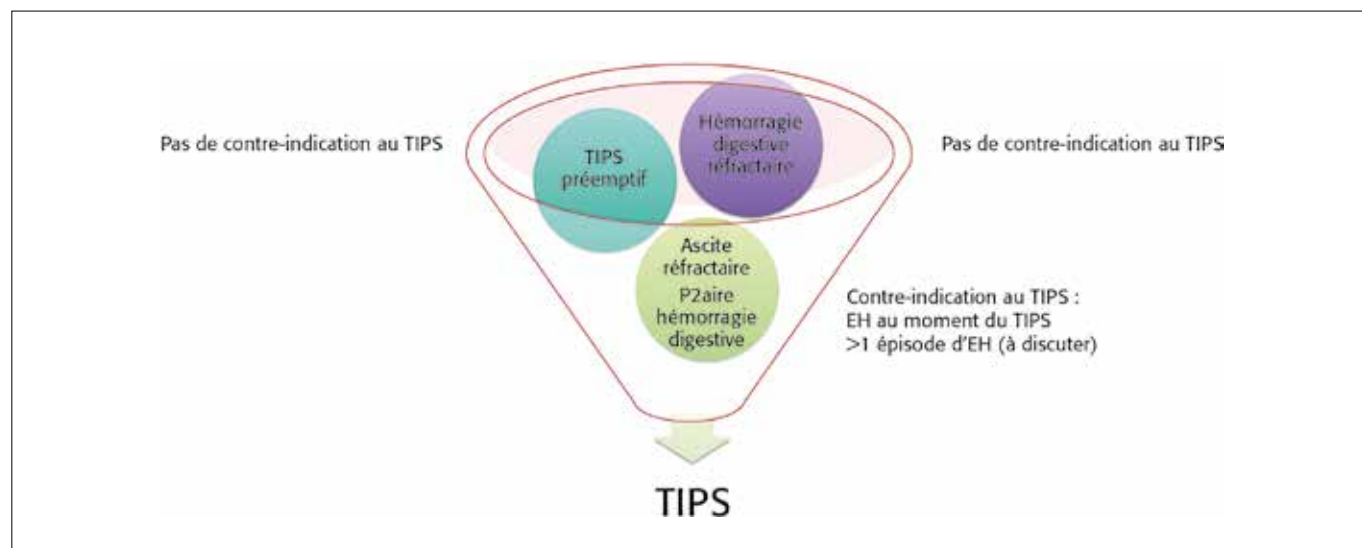


Figure 6 : EH et contre-indication au TIPS en fonction de l'indication du TIPS

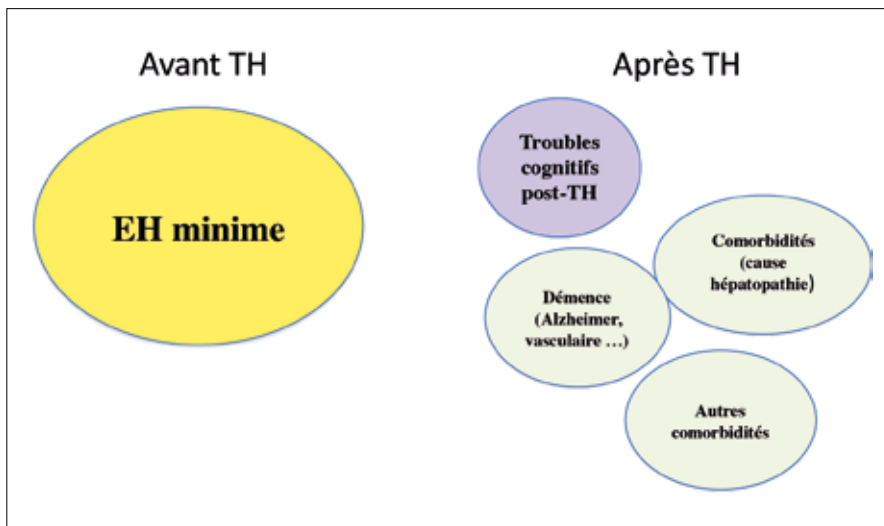


Figure 7 : troubles cognitifs avant et après transplantation hépatique

Un épisode unique d'EH clinique n'est pas une contre-indication formelle à la création d'un TIPS non urgent, dont l'indication doit être discutée au cas par cas. La rifaximine sera probablement indiquée dans les mois qui viennent en prévention primaire de l'EH post-TIPS

EH et transplantation hépatique

L'EH est une indication de transplantation hépatique (TH). Isolée, elle peut faire l'objet d'une demande de composante expert. Il est très important d'éliminer les diagnostics différentiels lorsqu'on pose le diagnostic d'EH avant transplantation. Le bilan neurologique doit donc être particulièrement bien conduit chez ces patients (cf. chapitre diagnostic paraclinique). Il est classique de considérer que l'EH va régresser après greffe, et que si des troubles neurocognitifs persistent ou s'aggravent, ils sont liés à une autre étiologie. De plus, la transplantation en soi favorise les troubles neurocognitifs après greffe. Les étiologies de troubles neurocognitifs avant et après greffe sont détaillées dans la **figure 7**. Il est donc particulièrement important de bien informer le patient et les aidants de ce risque et de peser le bénéfice de la transplantation avec eux.

Conclusion

Les progrès récents dans la prise en charge des complications de la cirrhose, dont par exemple la mise

en place précoce de TIPS après une hémorragie digestive, et l'augmentation de la survie qui en résulte, amènent de plus en plus souvent les cliniciens à être confrontés à des patients présentant une EH. Il existe un effort récent de la communauté médicale pour standardiser les modalités diagnostiques et thérapeutiques, et des progrès thérapeutiques récents, qui vont avec une meilleure connaissance de la maladie. Cependant l'EH reste une maladie sévère, grévant le pronostic et la qualité de vie des patients, et des efforts particuliers pour la dépister et traiter précocement doivent encore être faits, afin de diminuer le fardeau lié à cette pathologie, et de faire reculer l'indication de la transplantation hépatique dans ce contexte.

Références

- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J *et al*. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
- Romero-Gomez M, Montagnese S et Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:437-47.
- Weiss N, Jalan R et Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Med* 2018;44:231-234.
- Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML *et al*. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994;20:46-55.
- Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ *et al*. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
- Prakash RK, Kanna S et Mullen KD. Evolving concepts: the negative effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis. *Clin Ther* 2013;35:1458-73.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K *et al*. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
- Foley JM, Watson CW et Adams RD. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc* 1950;51:161-5.
- Campagna F, Montagnese S, Ridola L *et al*. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017;66:198-208.
- Kundra A, Jain A, Banga A *et al*. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem* 2005;38:696-9.
- Nicolao F, Efrati C, Masini A *et al*. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003;38:441-6.
- Ong JP, Aggarwal A, Krieger D *et al*. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003;114:188-93.
- Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP *et al*. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2019.
- Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014;61:642-59.
- Guerit JM, Amantini A, Fischer C *et al*. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:789-96.
- Gronbaek H, Johnsen SP, Jepsen P *et al*. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:16.
- Pal G, Lin MM, Lauren R. Asterixis: a study of 103 patients. *Metab Brain Dis* 2014;29:813-24.
- Gluud LL, Vilstrup H et Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd003044.

19. Guevara M, Baccaro ME, Torre A *et al.* Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382-9.
20. Sharma P, Sharma BC *et al.* Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1365-71.
21. Nadim MK, Durand F, Kellum JA *et al.* Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-35.
22. Iwasa M *et al.* Takei Y. Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy 2014 update: Ammonia toxicity and hyponatremia. *Hepatol Res* 2015;45:1155-62.
23. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB *et al.* Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:640-9.
24. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I *et al.* Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol* 2013;59:243-50.
25. Jalan R, Olde Damink SW, Lui HF *et al.* Oral amino acid load mimicking hemoglobin results in reduced regional cerebral perfusion and deterioration in memory tests in patients with cirrhosis of the liver. *Metab Brain Dis* 2003;18:37-49.
26. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC *et al.* Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996-1003.
27. Wen J, Liu Q, Song J *et al.* Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013;87:132-8.
28. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N *et al.* Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1490-6.
29. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-47.
30. Gluud LL, Vilstrup H *et al.* Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;64:908-22.
31. Sharma BC, Singh J, Srivastava S *et al.* Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1234-1239.
32. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ *et al.* Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013;8:e60042.
33. Kimer N, Krag A, Moller S *et al.* Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:123-32.
34. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK *et al.* A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-63.
35. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF *et al.* Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:361-72.
36. Goh ET, Andersen ML, Morgan MY *et al.* Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD002798.
37. Jalan R, Wright G, Davies NA *et al.* L-Ornithine phenylacetate (OP): a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2007;69:1064-9.
38. Weiss N, Tripon S, Lodey M *et al.* Treating hepatic encephalopathy in cirrhotic patients admitted to ICU with sodium phenylbutyrate: a preliminary study. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32:209-215.
39. Rockey DC, Vierling JM, Mantry P *et al.* Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014;59:1073-83.
40. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA *et al.* Lactulose vs polyethylene glycol 3350—electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1727-33.
41. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P *et al.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043-50.
42. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A *et al.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-91, 891.e1.
43. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
44. Shukla S, Shukla A, Mehboob S *et al.* Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662-71.
45. Luo M, Li L, Lu CZ *et al.* Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1250-7.
46. Henderson PK *et al.* Herrera JL. Should We Treat Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy, and with What? *Clin Liver Dis* 2015;19:487-95.
47. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB *et al.* Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478-487.e1.
48. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP *et al.* Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011;106:307-16.
49. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA *et al.* Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016;36:378-85.
50. Alberino F, Gatta A, Amodio P *et al.* Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001;17:445-50.
51. Campillo B, Paillaud E, Uzan I *et al.* Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr* 2004;23:551-9.
52. Merli M, Giusto M, Gentili F *et al.* Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int* 2010;30:208-14.
53. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C *et al.* Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:328-34.
54. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29:154-9.
55. Durand F, Buyse S, Francoz C *et al.* Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151-7.
56. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-193.
57. Dasarathy S *et al.* Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016;65:1232-1244.
58. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R *et al.* The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013;58:325-36.
59. Dam G, Ott P, Aagaard NK *et al.* Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013;28:217-20.
60. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T *et al.* Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018;53:427-437.

61. Marchesini G, Bianchi G, Merli M *et al.* Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792-801.
62. Park JG, Tak WY, Park SY *et al.* Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multi-center, retrospective, observational, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6580.
63. Setoyama H, Tanaka M, Nagumo K *et al.* Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in cirrhotic patients. *J Gastroenterol* 2017;52:754-765.
64. Deltente P, Trepo E, Rudler M *et al.* Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:e1-9.
65. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C *et al.* Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-9.
66. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K *et al.* Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45-50.
67. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL *et al.* Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1074-80.

5

Les cinq points forts

- Une encéphalopathie hépatique clinique ou minime doit être recherchée chez tous les patients atteints de cirrhose, car il s'agit d'une pathologie sévère, grevant le pronostic et pour laquelle il existe des traitements.
- Toute première évaluation d'un trouble neurologique chez un patient cirrhotique doit comprendre un bilan clinique et paraclinique pour éliminer un diagnostic différentiel ou associé. Le dosage de l'ammoniémie et une imagerie cérébrale de préférence par IRM sont indispensables. Une valeur normale d'ammoniémie remet en cause le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.
- La correction des facteurs précipitants fait partie intégrante du traitement curatif et préventif de l'encéphalopathie hépatique.
- Le traitement de la poussée d'encéphalopathie hépatique clinique repose sur la reconnaissance et le traitement du ou des facteur(s) précipitant(s) et sur l'administration d'un disaccharide non absorbable de type lactulose ou lactitol.
- Un disaccharide non absorbable doit être utilisé pour prévenir la récurrence de l'encéphalopathie hépatique, auquel il faut ajouter en cas d'échec de la rifaximine. La rifaximine peut être utilisée seule lorsque le lactulose est mal toléré.