

Encéphalopathie hépatique au cours de la cirrhose : physiopathologie, diagnostic et prise en charge

 **Marika RUDLER**

 Service d'hépatogastroentérologie - Sorbonne Université - Hôpital de la Pitié Salpêtrière 75013 PARIS (France)
 marika.rudler@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie, les facteurs favorisants et savoir comment prévenir l'encéphalopathie hépatique
- Savoir mener l'enquête diagnostique
- Connaître les enjeux pronostiques
- Connaître les options thérapeutiques et les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

Oratrice pour Gore, Abbvie

MOTS-CLÉS

Cirrhose ; ammoniacque ; facteurs précipitants

ABRÉVIATIONS

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

Introduction

Définition, épidémiologie, histoire naturelle et pronostic

L'encéphalopathie hépatique (EH) correspond à l'ensemble des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques causés par une maladie du foie et/ou par des shunts portosystémiques (1). La prévalence de l'EH clinique est d'environ 30 à 50 % chez les patients atteints de cirrhose, son incidence de 20 %. Dans sa forme infra clinique, appelée EH minime (EHM), la prévalence est beaucoup plus difficile à estimer, et semble assez dépendante de la fonction hépatique (2) : elle varie de moins de 25 % chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh A à plus de 50 % chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh C. Elle pourrait constituer le

principal élément prédictif du développement ultérieur d'une EH clinique (3). Le recours de plus en plus important au TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) dans la prise en charge de l'hémorragie digestive sur hypertension portale ou au cours de l'ascite pourrait être à l'origine d'une augmentation de la prévalence de l'EH (1, 4).

L'EH clinique est associée à un pronostic plus péjoratif que les autres modes de décompensations de la cirrhose : en effet, la survie à 1 an est de 42 % et à 3 ans de 23 % après un épisode d'EH (5). L'EHM, quant à elle, est associée à une altération de la qualité de vie, à un plus fort taux de chutes, d'accidents de la voie publique, etc. Elle est également associée à un plus fort risque de développement ultérieur d'EH clinique et une survie altérée (3). Ainsi, il semblerait logique de dépister l'EHM dans toute la population de patients atteints de cirrhose, afin de la traiter et diminuer la probabilité de développer ultérieurement une EH clinique.

Le diagnostic de l'EH, et à plus forte raison de l'EHM ne fait pas consensus. Les mécanismes physiopathologiques sont par ailleurs encore mal élucidés.

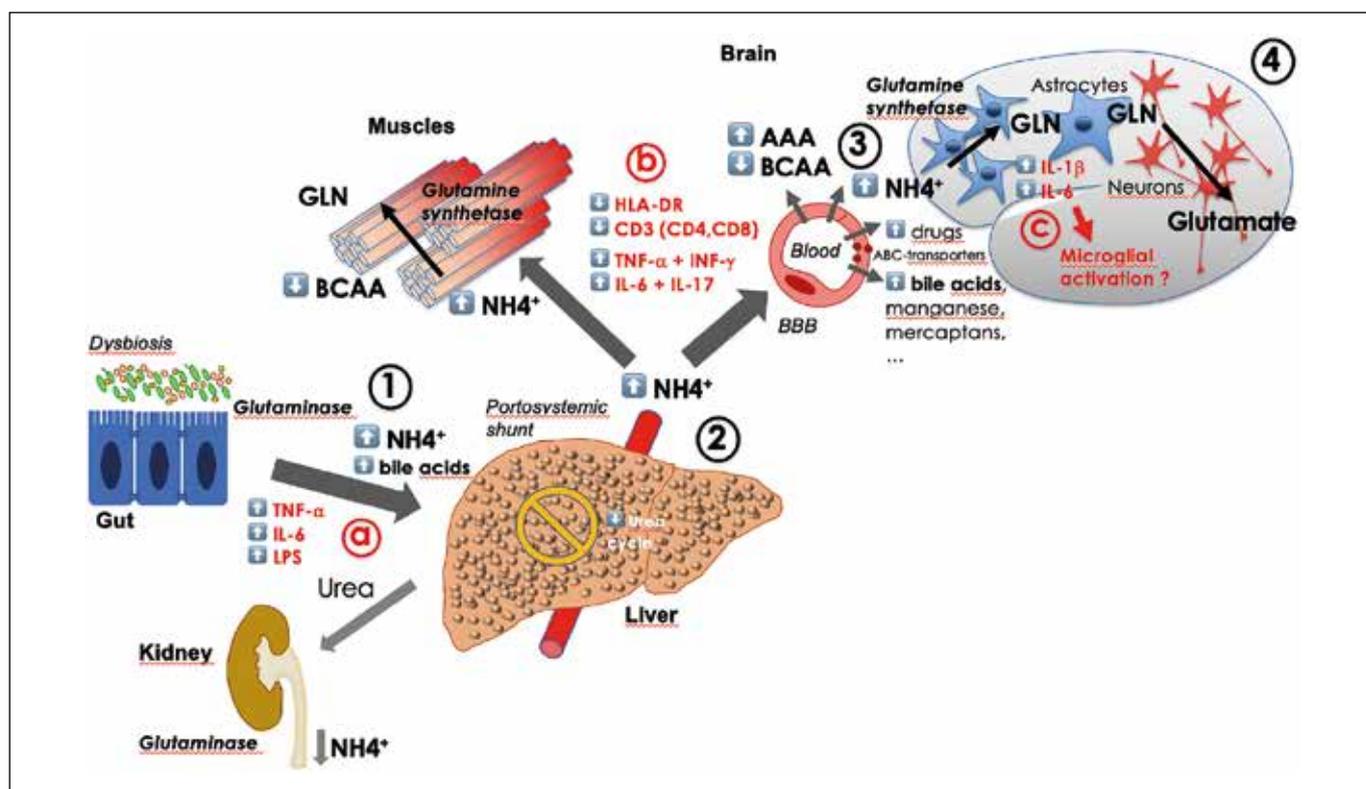
Des recommandations françaises et européennes ont été récemment publiées (1, 6). Dans cette mise au point, nous décrivons la physiopathologie de l'EH, les modalités diagnostiques, puis de prise en charge. Nous insisterons sur les diagnostics différentiels à évoquer, et dans quelles circonstances. Enfin, nous décrivons l'évolution connue à ce jour de l'EH après transplantation hépatique (TH), chez des patients qui sont candidats à une TH pour EH ou pour une autre raison (indication de TH avec EH).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'EH est complexe et non élucidée à ce jour (figure 1). Il est admis que le métabolisme de l'am-

moniaque joue un rôle central : il existe une altération de la détoxification hépatique de l'ammoniaque en raison d'un fonctionnement pathologique du cycle de l'urée. D'autre part, la détoxification de l'ammoniaque peut se faire en périphérie, grâce notamment à la glutamine synthétase musculaire. Celle-ci est déficiente en cas de sarcopénie, fréquente au cours de la cirrhose. L'ammoniaque s'accumule, et pourrait tenir un rôle neurotoxique direct au niveau cérébral ou encore jouer un rôle *via* la synthèse astrocytaire de la glutamine. D'autres facteurs ont été impliqués : il est admis, voire indispensable pour certains auteurs, que l'inflammation joue un rôle primordial dans la physiopathologie de l'EH (7, 8). En effet, l'EH ne serait déclenchée par une hyperammoniémie provoquée que de façon contemporaine à des phénomènes inflammatoires mais pas après leur résolution. Des altérations de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique liées à une déficience de certains transporteurs (9-11), une dysbiose, une accumulation d'autres substances ressemblant aux benzodiazépines, ont également été décrites.

Figure 1 : Physiopathologie de l'EH



D'après Rudler, Clinics in Liver Disease 2020 - La dysbiose du microbiote intestinal et l'augmentation de la production intestinale d'ammoniac par les entérocytes entraînent une hyperammoniémie, une augmentation des acides biliaires secondaires (1) et une augmentation des marqueurs inflammatoires (lipopolysaccharide, IL-6, TNF-alpha) dans la veine porte (a). L'insuffisance hépatique responsable d'une diminution de la fonction du cycle de l'urée et la présence d'un shunt portosystémique aggraveront l'hyperammoniémie (2), l'inflammation systémique (avec une augmentation des taux d'IL-6, d'IL-17, de TNF-alpha et une diminution de l'expression de HLA-DR et T- lymphocytes) (b) mais aussi dans plusieurs autres substances qui ne peuvent plus être métabolisées par le foie. L'ammoniac peut être métabolisé dans les cellules musculaires en glutamine via la glutamine synthétase, mais a pour effet secondaire de diminuer les niveaux de BCAA. L'ammoniac et la plupart des marqueurs inflammatoires traversent la barrière hémato-encéphalique (3) et peuvent ainsi être métabolisés en glutamine via la glutamine synthétase dans le cytosol des astrocytes. Le pouvoir osmotique de la glutamine est compensé par l'extrusion d'autres composés osmotiques (myoinositol et taurine) en dehors des astrocytes. Alors que la présence d'une inflammation systémique est clairement établie dans l'EH, l'existence et le schéma de la neuro-inflammation sont moins bien compris (c). L'activation microgliale est incriminée, qui pourrait être associée à d'autres mécanismes physiopathologiques. Prises ensemble, l'augmentation des niveaux de glutamine associée à la neuro-inflammation entraîne à la fois une augmentation des tonus glutamatergiques et GABAergiques qui expliquent les symptômes neurologiques (4). Plusieurs substances s'accumulent dans le système nerveux central : acides aminés aromatiques, mercaptans, manganèse, composés de type benzodiazépine ou médicaments (3). Certains sont dus à une altération du métabolisme hépatique (mercaptans, manganèse) tandis que d'autres sont dus à un déséquilibre anormal du transport à travers la barrière hémato-encéphalique (acides aminés aromatiques) ou à une modulation de la pompe d'efflux des transporteurs ABC associée à une altération du métabolisme hépatique.

Dans le cas particulier de la pose d'un TIPS, la physiopathologie de l'EH est encore moins claire, car moins étudiée. Le shunt crée une hyperammoniémie en raison du court-circuit du cycle de l'urée. Les phénomènes ischémiques du shunt y participent également ; enfin, des modifications de l'activité de la glutaminase dans le cerveau, l'intestin et le rein de rats après shunt porto cave chirurgical ont été décrites (12).

Diagnostic de l'encéphalopathie hépatique

L'EH peut se présenter sous une forme clinique, chez des patients qui vont présenter un examen clinique anormal. Elle peut également se présenter sous forme infraclinique, au cours de laquelle il n'existe pas d'anomalie de l'examen clinique standard. Cette forme s'appelle l'EH minime (EHM) et ne peut être détectée qu'à l'aide de tests neurocognitifs. L'EH ayant un pronostic défavorable, il convient de la rechercher de façon systématique chez tous les patients atteints de cirrhose. Les recommandations françaises préconisent également de dépister l'EHM chez tous les patients (6).

Classifications de l'EH

Plusieurs classifications de l'EH existent. La première fait référence à la physiopathologie : l'EH de type A correspond à l'EH qui survient au cours des hépatites aiguës ; l'EH de type B à celle qui survient chez des patients porteurs de shunts porto-systémiques ; l'EH de type C à celle qui survient au cours de la cirrhose. On ne traitera que de l'EH de type C

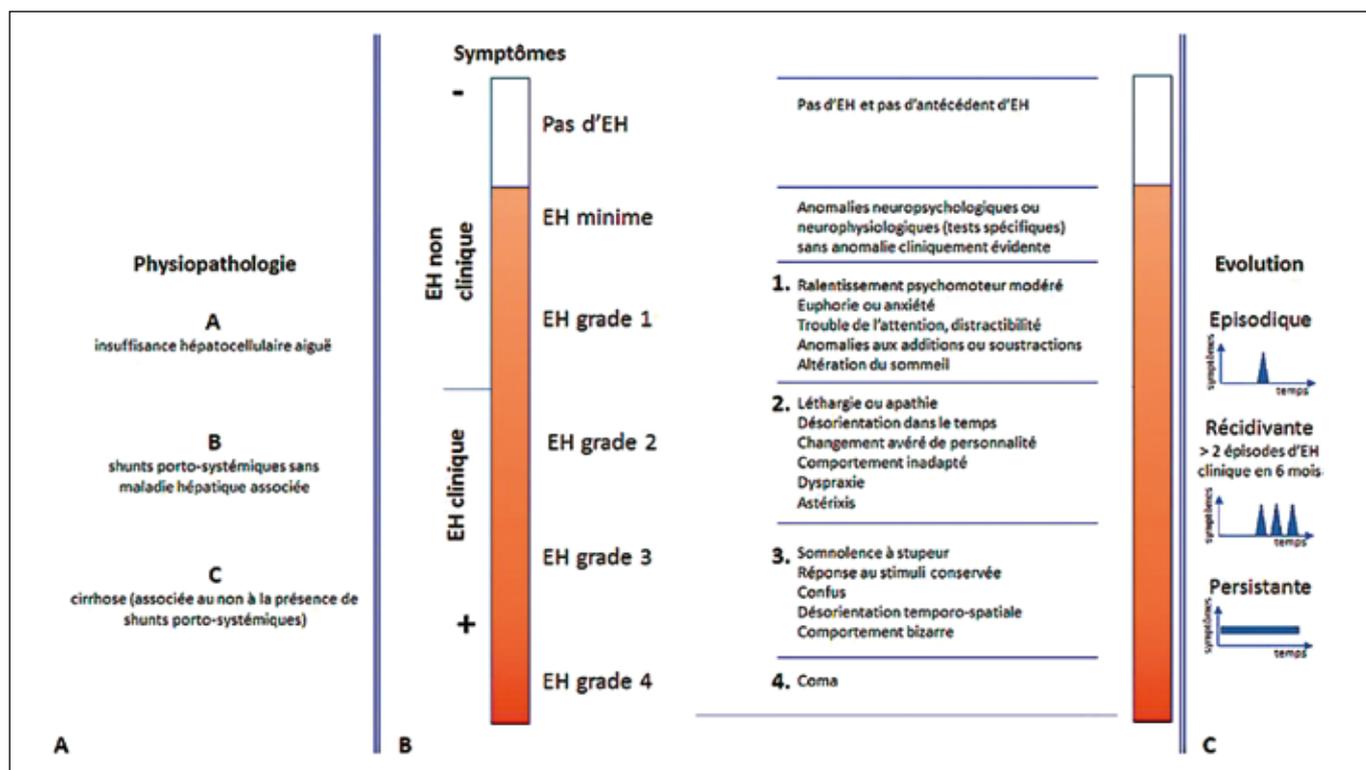
au cours de cette mise au point. La principale classification clinique est celle de West Haven. Elle permet de distinguer 5 grades, de 0 à 4. Les grades 0 et 1 correspondent à l'absence d'EH clinique, l'EH clinique des grades 2 à 4. Le grade 0 correspond à l'absence d'EH, le grade 1 à l'EHM. Enfin, en fonction de l'évolution de l'EH dans le temps, on distingue l'EH épisodique, au cours de laquelle un épisode résolutif est survenu, l'EH récidivante, définie par au moins 3 épisodes en 6 mois, et l'EH persistante, au cours de laquelle il n'y a pas de résolution complète des symptômes. Les différentes classifications sont résumées dans la figure 2.

Diagnostic clinique de l'EH clinique

La présentation de l'EH clinique est extrêmement variable. Les symptômes les plus fréquents sont l'asterixis, le ralentissement psychomoteur, et la confusion, qui ne sont pas pathognomoniques de l'EH clinique. En effet, ces signes peuvent survenir au cours d'autres encéphalopathies d'origine métabolique (insuffisance rénale avec hyperurémie, hypercapnie, encéphalopathie septique, médicamenteuse). D'autres symptômes, tels que la léthargie, le syndrome extra-pyramidal, les crises convulsives ou le coma sont rencontrés moins souvent (13). L'inversion du cycle nyctéméral peut être associée à d'autres signes d'EH clinique mais, isolée, ne doit pas être considérée comme telle ; on la retrouve dans l'EHM.

Les manifestations de l'EH varient au cours du temps, ce qui peut rendre le diagnostic difficile chez un patient donné. Le diagnostic est avant tout clinique, dans un contexte évocateur, c'est-à-dire chez un patient atteint de cirrhose. Pour autant, tout signe neurologique survenant chez un patient atteint de cirrhose ne doit pas être considéré comme une EH, et il faut savoir éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels

Figure 2 : Classifications de l'EH (A : physiopathologique, B : échelle de West-Haven, C : Selon l'évolution)



D'après Thabut, FMC 2020

(cf. *infra*). De ce fait, des examens complémentaires peuvent aider au diagnostic : le dosage de l'ammoniémie, l'électro-encéphalogramme (EEG) et l'imagerie cérébrale (6).

Diagnostic clinique de l'EH minime

L'EHM se définit par un examen clinique neurologique normal, bien que celui-ci ne soit pas standardisé, et la présence d'anomalies détectées uniquement aux tests neuropsychologiques. Bien qu'il n'existe pas de critères diagnostiques stricts, le bilan neuropsychologique reste l'examen de référence pour le diagnostic de l'EH minime. Au cours de l'EH de grade 1, on peut retrouver des anomalies discrètes, comme un ralentissement psychomoteur, une inversion du cycle nyctéméral, des difficultés à effectuer des calculs simples, ou bien des troubles comme de l'anxiété ou une euphorie. Les principales fonctions cognitives atteintes en cas d'EH minime sont l'attention, les fonctions exécutives – en particulier la flexibilité mentale et l'inhibition, les fonctions visuo-spatiales, la mémoire de travail et la vitesse de traitement de l'information. Ce profil particulier distingue ces malades de patients présentant d'autres troubles neurocognitifs, maladies neuro-dégénératives ou vasculaires. Une façon simple de dépister ces anomalies est d'interroger en premier lieu le patient ou son entourage, afin de détecter des difficultés éventuellement rencontrées par le patient dans sa vie de tous les jours : oublis, difficultés de concentration notamment dans la gestion des papiers, ou dans la lecture, etc.

En raison d'un accès difficile à un bilan neuropsychologique complet pour les patients ayant une maladie du foie, un ensemble de tests neuropsychologiques adaptés au profil particulier de l'EH minime a été proposé. Le score psychométrique d'encéphalopathie hépatique [*Psychometric Hepatic Encephalopathy score* (PHES)] est le plus répandu. Il évalue la vitesse psychomotrice et la coordination visuo-spatiale. Il rassemble 5 tests : le *Digit Symbol Test*, le *Line Tracing Test*, le *Number Connexion Test* (NCT)-A, le NCT-B, et le *Serial Dotting test*. Le PHES, validé en français, est de réalisation longue (30 à 45 minutes), ce qui en limite son utilisation en pratique courante. D'autres tests explorant les fonctions cognitives exécutives comme le *Continuous Reaction Time* (CRT), l'*Inhibitory Control Test* (ICT), le *SCAN Test*, et le test de Stroop peuvent également être utilisés. Parmi eux, le test de Stroop est probablement le plus prometteur car automatisable sur *smartphone* et tablette. De manière encore plus pragmatique, les recommandations françaises ont proposé d'utiliser le test d'énumération de noms d'animaux en raison de sa facilité de mise en œuvre et sa brièveté en pratique clinique courante (6). Il consiste à demander au patient de nommer le plus grand nombre possible d'animaux en une minute. Dans la publication princeps, un nombre inférieur à 20 permettrait de distinguer avec 78 % de spécificité et 64 % de sensibilité les patients ayant une EH minime (14). Le test n'est pas spécifique de l'EHM et doit être utilisé en dépistage. Une cohorte française, financée par la SNFGE, va bientôt colliger des données de patients ayant un test de dénomination des animaux pathologique.

Diagnostic paraclinique de l'EH

Comme cité précédemment, le diagnostic d'EH est avant tout clinique. Cependant, un certain nombre d'examen complémentaires peuvent aider au diagnostic : le dosage de l'ammoniémie, l'électro-encéphalogramme (EEG) et l'imagerie

cérébrale (6). De façon simple, l'ammoniémie et l'EEG viennent étayer le diagnostic d'EH, et l'imagerie élimine des diagnostics différentiels.

Dosage de l'ammoniémie

Étant donné le rôle central de l'hyperammoniémie dans la physiopathologie de l'EH, toutes les recommandations préconisent de remettre le diagnostic d'EH en question lorsque l'ammoniémie est normale. À l'inverse, une hyperammoniémie peut être retrouvée sans qu'il y ait d'EH. Plus récemment, des études ont montré qu'il existait une valeur pronostique de l'ammoniémie chez des patients atteints de cirrhose et ce en l'absence d'EH (15). L'AFEF et l'EASL recommandent donc le dosage de l'ammoniémie en cas de suspicion d'EH, car sa normalité devrait remettre en question le diagnostic d'EH et faire évoquer des diagnostics différentiels (1, 6).

L'Électroencéphalogramme

L'EEG, au cours de l'EH, montre typiquement un tracé ralenti avec des ondes lentes triphasiques (1, 14, 15), mais qui n'est pas spécifique de l'EH et que l'on peut retrouver au cours d'autres encéphalopathie métaboliques (respiratoire, insuffisance rénale, infection, médicament). Ainsi, l'EEG permet d'étayer le diagnostic d'EH, et parfois d'éliminer des diagnostics différentiels tels que l'état de mal épileptique *infra* clinique (16).

L'imagerie cérébrale

Enfin, l'imagerie cérébrale en coupe, scanner ou au mieux IRM cérébrale, permet d'éliminer des diagnostics différentiels. En effet, la fréquence des hémorragies cérébrales est plus élevée chez des patients atteints de cirrhose que dans la population générale (17), diagnostic qui peut être posé facilement sur un scanner cérébral sans injection de produit de contraste. À l'IRM cérébrale, on peut retrouver des hypersignaux T1 des noyaux gris centraux, non spécifiques. Des techniques plus sophistiquées telles que la spectro-IRM permettent d'étayer le diagnostic d'EH : en effet, il existe, en relation avec l'hyperammoniémie périphérique, une élévation du pic glutamate glutamine, en faveur d'une EH (18). La spectro-IRM n'est cependant pas recommandée en routine.

Diagnostic différentiel de l'EH clinique

De façon pragmatique, un diagnostic différentiel doit être évoqué lorsque la clinique n'est pas typique, lorsqu'il n'existe pas d'hyperammoniémie, et si l'EEG ne retrouve pas d'ondes lentes triphasiques. Le tableau 1 résume l'ensemble des diagnostics différentiels à évoquer dans de telles circonstances. On s'aidera des éléments suivants afin de préciser le diagnostic : anamnèse, examen clinique complet, biologie de routine (ionogramme, créatininémie, CRP, NFS, TP, calcémie, ammoniémie), EEG, imagerie cérébrale en coupes. La figure 3 propose une démarche diagnostique en cas de suspicion d'EH clinique.

Diagnostic différentiel de l'EH minime

De nombreuses pathologies peuvent mimer une EHM, en particulier des troubles psychiatriques (dépression, anxiété), des effets indésirables des médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), médicaments sédatifs), des pathologies neurodégénératives d'origine vasculaire ou non. Un diagnostic différentiel de l'EHM doit être évoqué devant les éléments suivants : un trouble important de l'orientation

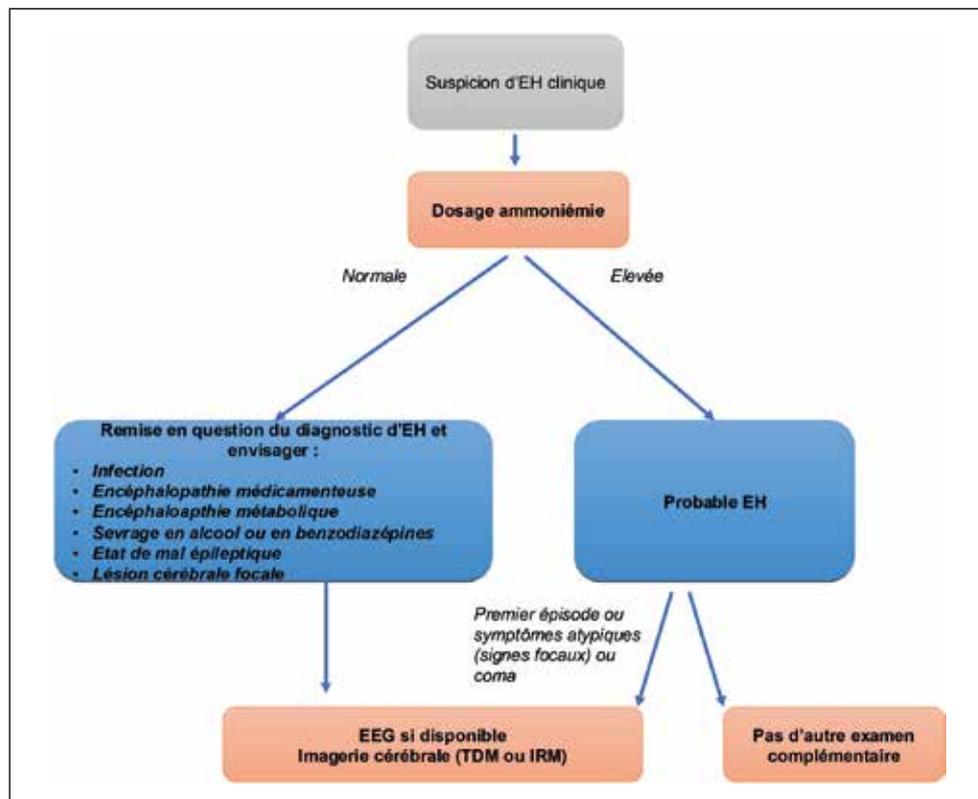
Tableau 1 : Diagnostics différentiels de l'EH clinique

	Diagnostic différentiel	Circonstances	Signes neurologiques et confirmation diagnostique	Commentaires
EH clinique	Épilepsie, état de mal	Parfois lié à un sevrage en alcool ou à l'arrêt de certains médicaments, à des lésions cérébrales	Crises convulsives Parfois coma ; si non convulsivant, faire EEG	
	Causes métaboliques			
	Encéphalopathie médicamenteuse	Traitement par plusieurs médicaments Infection par le VIH	Dosage du médicament dans le sang	Possible même en l'absence de médicament neuro toxique
	Autres causes métaboliques (urémique ou hypercapnique ou septique hypo- ou hypernatrémie)	Insuffisance respiratoire, rénale, infection, déshydratation	Tests biologiques (urée, gaz du sang, syndrome inflammatoire biologique), Même tracé à l'EEG que l'EH (ondes lentes triphasiques)	
	Sevrage en alcool	Parfois lié à une hospitalisation	Contexte clinique Tremblements, sueurs, hallucinations, crises convulsives	Traitement par benzodiazépines
	Sevrage en benzodiazépines	Parfois lié à une hospitalisation	Contexte clinique Crises convulsives Toxiques urinaires utiles	
	Encéphalopathie carencielle (Gayet-Wernicke-Korsakoff, déficit en acide folique, en vitamine B12 ou PP)	Dénutrition sévère, consommation d'alcool, maladie auto-immune, maladie hématologique ou chirurgie bariatrique, hyperémésis gravidarum	Anomalie oculomotrices, nystagmus, amnésie, fausses reconnaissances, delirium, fièvre, paresthésies Dosage vitamines Ammoniémie normale	Aggravation progressive le plus souvent, mais début aigu possible
	Myélinolyse centro ou extra pontine	Fluctuations rapides de la natrémie	Tétraparésie et/ou paralysie faciale Hypersignal FLAIR à l'IRM cérébrale (pontine ou extra-pontine, le cas échéant)	
	Lésions cérébrales focales			
	Hématome sous dural ou extra dural	Chute avec traumatisme crânien	Hyperdensité à la TDM cérébrale sans IV	
	Thrombophlébite cérébrale	Thrombophilie	Obstruction d'une veine cérébrale au scanner cérébral avec IV ou à l'IRM	
	Accident vasculaire ischémique ou hémorragique	Facteurs de risque cardiovasculaires,	IRM cérébrale	
	Divers			
	Leuco-encéphalopathie réversible postérieure	Immunosuppression, HTA, insuffisance rénale	Delirium, céphalées, crises convulsives, cécité corticale Œdème de la substance blanche (localisation occipitale postérieure et lobes pariétaux) à l'IRM cérébrale	
	Encéphalite auto-immune ou paranéoplasique	Contexte clinique néoplasique ou auto immun	Delirium, crises convulsives, dyskinésies de la face et de la bouche Méningite lymphocytaire Auto- anticorps spécifiques (anti-NMDA-R, anti-LGI-1, anti-Caspr-2, anti-Hu)	
	Anomalies innées du métabolisme de l'urée	Contexte familial	Ammoniémie très élevée Chromatographie des acides aminés Dosage des acides organiques urinaires ???	Ammoniémie très élevée Discordances avec des anomalies frustes du bilan hépatique

temporo spatiale, des difficultés praxiques, une évolution progressive vers l'aggravation. Dans de telles circonstances, un bilan neuropsychologique complet doit être réalisé, ainsi qu'un examen neurologique et des examens complémen-

taires. Le tableau 2 résume l'ensemble des diagnostics différentiels de l'EHM. Il est important de souligner qu'il n'existe pas de gold standard pour le diagnostic d'EHM. Une méthodologie a été récemment publiée par notre groupe,

Figure 3 : Démarche diagnostique en cas de suspicion d'EH clinique



EH, encéphalopathie hépatique ; EEG, électroencéphalogramme ; TDM : tomodensitométrie ; IRM, imagerie par résonance magnétique.

mettant en exergue qu'une évaluation multimodale grâce à un examen clinique par un neurologue et un hépatologue, un bilan neuropsychologique complet, une biologie standard, un EEG et une IRM cérébrale avec spectro-IRM permettent probablement de mieux poser le diagnostic d'EHM, mais également de chercher d'autres diagnostics de troubles neuro cognitifs, seuls ou associés à l'EHM. Ainsi, dans ce travail, le diagnostic d'EHM est retenu dans 75 % des cas, alors qu'un autre diagnostic est évoqué dans 78 % des cas (19). En outre, le diagnostic d'EHM posé par un comité d'adjudication permettait de prédire la survenue d'événements hépatiques mieux que le PHES. Bien entendu, il est difficile d'imaginer que cette méthodologie soit systématiquement exportée, mais la validité du modèle semble solide et pourrait être reproduite.

Une démarche diagnostique en cas de suspicion d'EHM est proposée figure 4. En cas de suspicion d'EHM, un traitement d'épreuve de l'EHM par lactulose peut aussi être proposé : une amélioration de la plainte neuro cognitive ou des anomalies détectées sur les tests serait un argument fort en faveur de l'EHM.

Prise en charge de l'EH clinique

La prise en charge de l'EH clinique repose sur les principes suivants : 1) l'exclusion d'un diagnostic différentiel (cf. *supra*), 2) l'évaluation de la sévérité de l'EH selon la classification de West-Haven, afin de déterminer si le patient doit être hospitalisé, et, le cas échéant, dans quel type de structure, 3) la

recherche systématique de facteurs précipitants et leur traitement, 4) un traitement empirique par hypoammoniant, et 5) la prévention de la récurrence. Elle est résumée dans la figure 5.

Recherche systématique et traitement de tous les facteurs précipitants

Différents facteurs précipitants sont reconnus : l'hémorragie digestive, l'infection, l'insuffisance rénale, les troubles ioniques, la constipation, et l'utilisation de médicaments sédatifs. Il est important de noter que plusieurs facteurs précipitants peuvent coexister chez un même patient, et que la coexistence de plusieurs facteurs est associée à un pronostic plus sombre (20).

Hémorragie digestive

L'EH est fréquemment provoquée par une hémorragie digestive, probablement par

le biais d'une translocation bactérienne accrue. Elle est de mauvais pronostic (21).

Infection

Les patients atteints de cirrhose sont plus susceptibles que la population générale de développer des infections. Pour certains auteurs, l'inflammation systémique est même indispensable au développement de l'EH (7, 8). La prévention des infections fait partie intégrante de la prévention de l'EH, sa recherche systématique et son traitement de la prise en charge thérapeutique.

Hyponatrémie

L'hyponatrémie < 130 mol/L est associée à un surrisque d'EH (22), et il existe par ailleurs une corrélation entre la sévérité de l'hyponatrémie et de l'EH. Même si les recommandations de EASL pour la prise en charge de l'ascite préconisent d'arrêter les diurétiques si la natrémie est < 125 mmol/L, d'un point de vue neurologique, il semble raisonnable de recommander de maintenir une natrémie > 130 mmol/L chez tous les patients atteints de cirrhose.

Constipation

Les patients atteints de cirrhose souffrent souvent de constipation, en raison de la présence d'ascite, de l'alitement prolongé et d'une dysautonomie. L'EH au cours de la constipation est probablement liée à une pullulation bactérienne augmentée. Il est à noter que la constipation comme facteur précipitant de l'EH est très fréquente dans les études menées en Asie, et qu'elle est rare dans les études menées en Europe ou aux États-Unis. Une définition de la constipation n'est en effet pas consensuelle dans ces différents travaux.

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de l'EHM

Diagnostic différentiel		Circonstances	Signes cliniques	Examens paracliniques
Troubles neurocognitifs	Encéphalopathie carencielle (Gayet-Wernicke, Syndrome de Korsakoff, carence en vitamines B9, B12 ou PP)	Dénutrition Alcool Chirurgie bariatrique Hémopathie Pathologie auto-immune Hyperémésis	Absence de fluctuation des troubles Anomalies oculomotrices Nystagmus Fausses reconnaissances Paresthésies	Ammoniémie normale Dosages vitaminiques spécifiques
	Démence vasculaire	Âge Cirrhose dysmétabolique		Ammoniémie normale Leucopathie vasculaire (IRM)
	Démence liée à l'alcool	Terrain d'alcoolisme chronique	Absence de fluctuation des troubles	Ammoniémie normale Atrophie cérébrale (cérébelleuse) à l'imagerie
	Maladie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer ou démence fronto-temporale)	Antécédents familiaux	Aggravation progressive	Ammoniémie normale Biomarqueurs (ponction lombaire) Atrophie cérébrale (hippocampe) à l'imagerie
	Endocrinopathie (Hashimoto, Addison) (rare)	Thyroïdite Terrain auto-immun	Réponse rapide aux corticoïdes en cas d'encéphalopathie de Hashimoto	Ammoniémie normale Dosage endocrinologique (TSH, T4, cortisol)
Troubles psychiatriques	Dépression	Terrain	Diagnostic d'élimination	Ammoniémie normale
Toxiques	Iatrogène (opiacés, benzodiazépines)	Ordonnances antérieures		Ammoniémie normale Dosages toxiques sanguins et urinaires
	Alcool	Consommation d'alcool connue Contexte de sevrage	Zoopsies Hypertension artérielle Sueurs	Ammoniémie normale
Syndrome d'apnée du sommeil et autres troubles du sommeil		Obésité Syndrome métabolique	Céphalées Siestes durant la journée Hypercapnie	Ammoniémie normale Polysomnographie

Médicaments

Plusieurs études rétrospectives ont suggéré un lien entre l'utilisation des IPP et l'EH (23). Les IPP provoquent des altérations du microbiote intestinal. L'élimination de la barrière acide gastrique peut faciliter la dysbiose, conduisant à une prolifération bactérienne. Une autre hypothèse repose sur une interaction médicamenteuse avec la barrière hémato-encéphalique (24). Dans une série prospective récente portant sur plus de 300 patients, l'utilisation d'IPP a été associée à une EHM, une EH clinique et à une mortalité accrue chez les patients atteints de cirrhose (25). Il semble donc opportun d'évaluer régulièrement la balance bénéfique risque dans de telles situations. Les mêmes résultats sont observés avec l'utilisation de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ; plusieurs études rétrospectives suggèrent un lien entre l'EH et les benzodiazépines (26), qui doivent être considérées comme des facteurs déclenchants. De tels médicaments ne devraient donc pas être prescrits aux patients atteints de cirrhose, sauf en cas de delirium tremens ou de crises convulsives, situations dans lesquelles l'efficacité des benzodiazépines a été clairement démontrée (27).

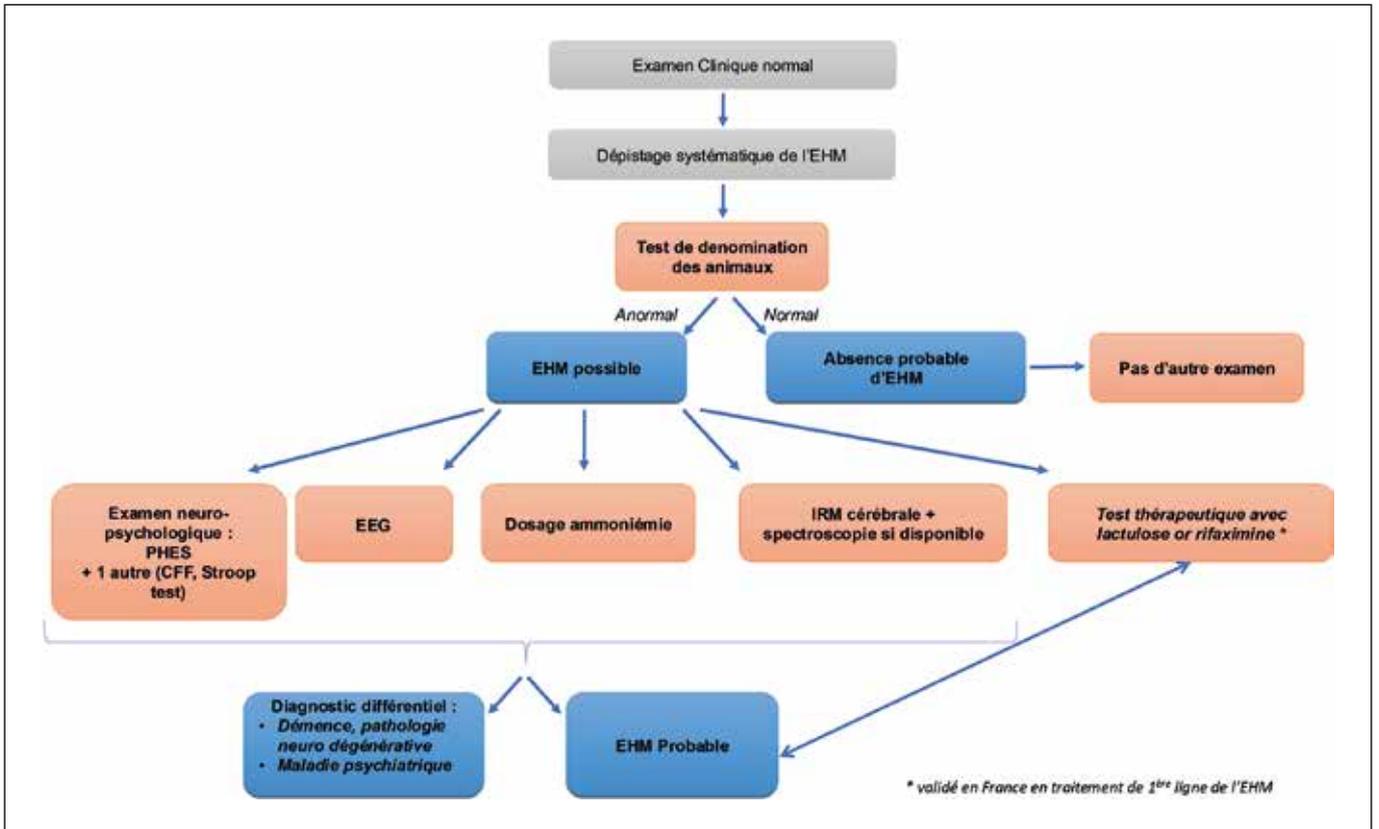
Traitement empirique par un hypoammoniémiant

Le lactulose et le lactitol sont des disaccharides non absorbables qui réduisent la production/absorption intestinale d'ammoniac par différents mécanismes (28) : 1) un effet laxatif, entraînant une diminution globale du temps de transit ; 2) une réduction du pH intraluminal, conduisant à une formation accrue de NH_4^+ à partir de NH_3 , le NH_4^+ n'étant pas absorbé ; et 3) une diminution des bactéries produisant de l'ammoniac. Leur utilisation est ancienne, et sûre. Cependant, le principal frein à leur utilisation reste une tolérance moyenne en raison de la survenue de diarrhée et de flatulences qui limitent souvent une bonne compliance.

Une méta-analyse incluant 31 essais contrôlés randomisés (ECR) (29) a montré que le lactulose améliorait la résolution des épisodes d'EH (RR=0,62, IC à 95 % : 0,39-0,99), ainsi que la survie (RR=0,49, 95 % IC : 0,23-1,05) par rapport au placebo/absence d'intervention.

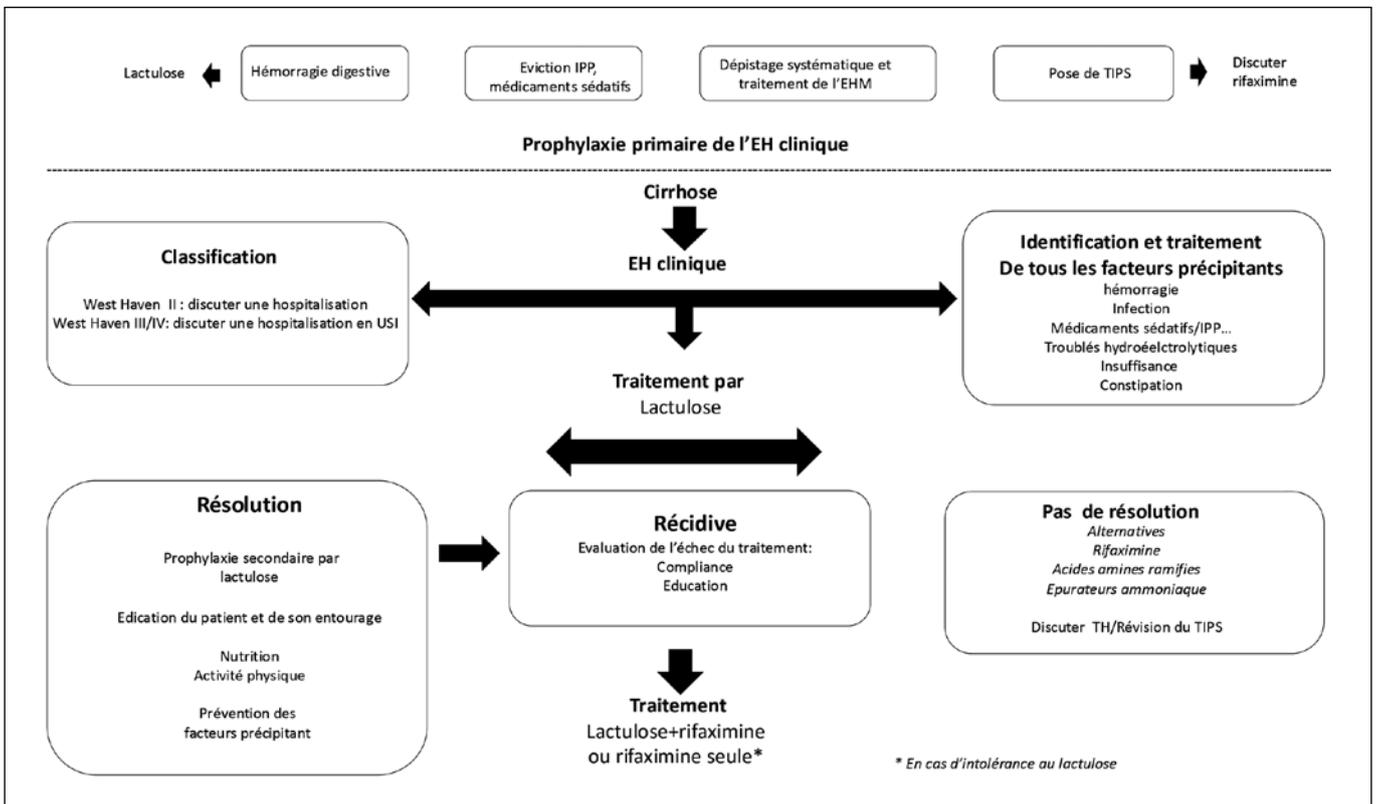
Le polyéthylène glycol (PEG) est un laxatif osmotique qui augmente l'excrétion d'ammoniac. Le PEG a été étudié dans 2 ECR seul (30) ou en association avec le lactulose (31). Le PEG était associé à une amélioration de l'EH à 24 heures, à

Figure 4 : Démarche diagnostique en cas de suspicion d'EH minime



EHM, encéphalopathie hépatique minime ; PHEs, psychometric hepatic encephalopathy score ; CFF, EEG, électroencéphalogramme, IRM, imagerie par résonance magnétique.

Figure 5 : Prise en charge thérapeutique de l'EH clinique



EHM, encéphalopathie hépatique ; USI, unité de soins intensifs ; IPP, inhibiteurs de la pompe à protons.

une résolution plus rapide ou à une plus grande amélioration de l'EH par rapport au placebo à 24 heures, et à une durée d'hospitalisation plus courte par rapport au lactulose seul. Néanmoins, ces ECR ont été menés sur une petite série de patients avec un suivi court.

Rifaximine

La rifaximine est un antibiotique à large spectre, non absorbable, qui réduirait la production d'ammoniac en éliminant les bactéries du côlon productrices d'ammoniac. Dans une méta-analyse récente (32) comparant la rifaximine et un placebo ou le lactulose, la rifaximine améliorerait la probabilité de résolution de l'EH (RR=1,34, IC à 95 % : 1,11-1,62) et la survie (RR= 0,64, IC à 95 % : 0,43-0,94). Il convient de noter que cette méta-analyse incluait des études publiées il y a plus de 15 ans portant sur moins de 65 patients. Il n'est donc pas indiqué actuellement de traiter un épisode d'EH clinique avec la rifaximine seule. Plus récemment, un ECR (33) a démontré l'efficacité de la rifaximine en association avec le lactulose par rapport au lactulose seul dans les EH de grades 2 à 4. La combinaison a montré une probabilité plus élevée d'atteindre la résolution de l'EH, une durée d'hospitalisation plus courte et une amélioration de la survie par rapport au lactulose seul. Cependant, l'utilisation de la rifaximine dans le traitement de l'EH doit être confirmée.

Flumazénil

Le flumazénil est un antagoniste spécifique des récepteurs GABA. Son efficacité a été suggérée dans plusieurs ECR et 2 méta-analyses (34, 35). Il existe dans la physiopathologie de l'EH une sécrétion de substances qui ressemblent aux benzodiazépines, ce qui explique l'efficacité du flumazénil. Dans la première méta-analyse, le flumazénil était associé à une amélioration significative de l'EH et des anomalies électroencéphalographiques, et dans la seconde méta-analyse, le flumazénil améliorait significativement la résolution de l'EH sans amélioration de la survie.

Les épurateurs de l'ammoniaque

Les épurateurs de l'ammoniaque comprennent le benzoate de sodium, le phénylbutyrate de sodium, le phénylbutyrate de glycérol et le phénylacétate d'ornithine, et sont indiqués dans les déficits enzymatiques du cycle de l'urée. Les données préliminaires suggèrent qu'ils pourraient être efficaces dans l'EH (36) ; le phénylbutyrate de sodium s'est avéré efficace chez les patients atteints d'EH hospitalisés en soins intensifs en termes d'amélioration clinique et de réduction de l'ammoniémie (36). L'ornithine phénylacétate stimule l'activité de la glutamine synthétase dans les organes périphériques. Un ECR de phase IIb a comparé l'ornithine phénylacétate à un placebo dans l'EH et a suggéré une amélioration clinique chez les patients atteints d'hyperammoniémie, bien que le critère d'évaluation principal concernant tous les patients n'ait pas été atteint (37). Une étude de phase III sera menée prochainement chez des patients présentant une hyperammoniémie.

Prévention de la récurrence d'EH clinique (prévention secondaire)

La prévention de l'EH clinique repose sur les disaccharides non absorbables en première intention, le lactulose ou le

lactitol, recommandé par toutes les sociétés savantes (1, 6). En effet, 2 essais ont montré que le lactulose diminuait significativement le risque de récurrence de l'EH (HR=0,44, IC 95 % [0,31-0,64]) (38, 39).

La rifaximine fait également partie de l'arsenal thérapeutique : un essai incluant 299 patients, contrôlé vs. placebo, a en effet montré, chez des patients ayant déjà présenté 2 épisodes d'EH clinique résolutifs, que la rifaximine diminuait significativement (plus de 50 %) le risque de 3^e récurrence. Dans ce travail, 90 % des patients étaient sous lactulose. Il est donc recommandé de prescrire la rifaximine en prophylaxie chez des patients ayant déjà présenté 2 épisodes d'EH, en association avec le lactulose, ou seule en cas d'intolérance (40).

Prévention primaire de l'EH clinique

La prévention primaire de l'EH repose sur la prévention de facteurs de risque. Ainsi, le dépistage de l'EHM et son traitement font partie intégrante de la prévention de l'EH. De plus, il convient d'éviter de prescrire chez ces patients des médicaments associés à un plus fort risque d'EH (IPP, benzodiazépines). Enfin, une prophylaxie primaire systématique doit être mise en place au cours de l'hémorragie digestive : en effet, dans cette situation clinique, le lactulose permet de diminuer la probabilité de développer une EH. Ces éléments sont résumés figure 3.

Traitement de l'EHM

Le traitement de l'EHM doit être systématique car il permet de diminuer l'incidence de l'EH clinique. Les disaccharides non absorbables doivent être utilisés en première intention, dont l'efficacité a été montrée dans 3 méta-analyses : ils améliorent les fonctions cognitives par rapport au placebo (41-43). L'intérêt de la rifaximine a été évaluée dans différents essais randomisés : elle améliore la conduite automobile, la qualité de vie et les performances cognitives par rapport au placebo, avec une bonne tolérance (44). L'AMM de la rifaximine n'a pas été obtenue dans cette indication, mais il semble raisonnable de proposer ce traitement en l'absence d'alternative thérapeutique.

Autres traitements de l'EH

Dans la prise en charge non médicamenteuses de l'EH, on peut citer 2 éléments simples à mettre en œuvre : la lutte contre la sarcopénie, et l'éducation thérapeutique. En effet, la sarcopénie est fréquente chez les patients atteints de cirrhose et de nombreux travaux montrent que ces patients sont plus à risque de développer une EH. Cela tient au fait qu'une partie de la détoxification de l'ammoniaque est faite par de la glutamine synthétase musculaire, dont le fonctionnement est altéré en cas de sarcopénie. À l'heure actuelle, aucun travail n'a mis en évidence le fait que la correction de la sarcopénie permettait de d'améliorer une

EH ou de diminuer le risque de récurrence. Ainsi, au cours de l'EH, les recommandations nutritionnelles sont les mêmes que celles qui sont émises au cours de la cirrhose (45) : apports journaliers de 35-40 kcal/kg/jour et 1,2 à 1,5 g/kg/jour de protéines, associés à une activité physique.

Concernant l'éducation thérapeutique, aucun travail n'a fait la preuve de son efficacité à ce jour, mais il semble logique de proposer ce genre de programme à des patients ayant une pathologie lourde, et ce, en présence de l'aidant accompagnant.

Situations particulières

EH et TIPS

L'incidence de l'EH après pose de TIPS peut varier entre 35 et 50 %, et dépend de l'indication du TIPS. Elle est plus élevée après TIPS de sauvetage ou TIPS pré-emptif.

En situation élective (TIPS pour ascite ou en prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive)

Des outils permettant de pronostiquer la survenue de l'EH manquent encore, même si des facteurs de risque d'EH après TIPS électifs ont été bien décrits : un âge élevé, une insuffisance hépatique avancée, l'antécédent d'EH, l'EHM, la sarcopénie, l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale, et le gradient de pression bas après pose de TIPS sont significativement associés à un plus fort risque d'EH après TIPS. Par ailleurs, dans toutes les séries publiées, l'EH au moment de la pose du TIPS était considérée comme une contre-indication absolue. L'EH clinique doit donc être recherchée le jour de la pose d'un TIPS, et pour l'annuler le cas échéant.

De façon plus générale, le TIPS améliore la survie et la survenue d'une décompensation ultérieure, et de fait, la balance bénéfice/risque mérite d'être étudiée au cas par cas, en fonction des différents facteurs de risque d'EH après TIPS. Le mieux est probablement de mettre en place une réunion pluridisciplinaire, au cours de laquelle toutes les options thérapeutiques seront discutées (TIPS, TH, etc.) chez les candidats à la pose d'un TIPS.

La prophylaxie de l'EH avant TIPS est maintenant recommandée par toutes les sociétés savantes. En effet, un essai randomisé contrôlé incluant 174 patients a montré que le traitement par rifaximine, administré 15 jours avant la pose du TIPS et poursuivi 6 mois après permettait de diminuer de moitié la probabilité de développer une EH, par rapport au placebo (46).

En situation urgente : TIPS de sauvetage ou TIPS pré-emptif

Dans la situation clinique précise de l'hémorragie digestive nécessitant un traitement pas pose de TIPS, soit en situation de sauvetage ou pré-emptive, l'EH est souvent favorisée par l'hémorragie elle-même. Le risque d'EH, et en particulier les facteurs de risque d'EH après pose de TIPS urgent ont été beaucoup moins bien décrits qu'en situation élective. Pour un TIPS de sauvetage, il est classique de considérer que le TIPS est une urgence absolue et qu'il n'existe pas de contre-indication vis à vis du risque d'EH post TIPS. Dans la

situation précise des patients à haut risque de récurrence, il a été montré que l'EH était un facteur de mauvais pronostic et que la pose d'un TIPS préemptif améliorerait le pronostic et n'augmentait pas le risque d'EH (47). Ainsi, en situation urgente, l'EH clinique ne doit jamais être considérée comme une contre-indication à la pose d'un TIPS.

EH et transplantation hépatique

Les enjeux de l'EH en cas de transplantation hépatique (TH) reposent sur plusieurs aspects, en ayant en tête que s'il est décidé de greffer un patient atteint d'EH, le postulat selon lequel l'EH régresse après TH est admis que la TH soit réalisée chez un patient avec EH ou que la raison de la TH soit une EH réfractaire.

Dans la perspective de la TH, il est primordial d'éliminer les diagnostics différentiels, en particulier un trouble neuro-dégénératif dont il est illusoire de penser qu'il régressera après la TH. Ceci est encore plus vrai lorsqu'il est décidé de greffer un patient pour la seule indication d'EH réfractaire. Dans ces situations, il est important de réaliser le bilan para clinique qui permettra d'éliminer les diagnostics différentiels évoqués dans cette mise au point.

Références

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022 Sep;77(3):807-824.
2. Gairing SJ, Mangini C, Zarantonello L, Gioia S, Nielsen EJ, Danneberg S, *et al.* Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2023 Dec 1;118(12):2191-2200.
3. Gairing SJ, Mangini C, Zarantonello L, Gioia S, Nielsen EJ, Danneberg S, *et al.* Minimal hepatic encephalopathy is associated with a higher risk of overt hepatic encephalopathy and poorer survival. *J Intern Med.* 2024 Mar;295(3):331-345.
4. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, *et al.* Incidence, Natural History, and Risk Factors of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt With Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Grafts. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2738-46.
5. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51(5):1675-82.
6. Larrue H, Allaire M, Weil-Verhoeven D, Barge S, Thabut D, Payance A, *et al.* French guidelines on TIPS : Indications and modalities. *Liver Int.* 2024; doi.org/10.1111/liv.15976.
7. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, *et al.* Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40(2):247-54.
8. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, *et al.* Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22(1):125-38.
9. Weiss N, Jalan R, Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2018;44(2):231-4.
10. Bouzbib C, El Mourabit H, Wendum D, Lasnier E, Mouri S, Housset C, *et al.* ATP-binding cassette transporters expression in rats with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Nov;46(9):101784.

11. Schaefer A, Journaux M, Mourabit HE, Mouri S, Wendum D, Lasnier E, *et al.* A systemic mechanism of increased transendothelial migration of leukocytes through the blood-brain barrier in hepatic encephalopathy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Mar;46(3):101801.
12. Romero-Gómez M. Phosphate-activated glutaminase activity is enhanced in brain, intestine and kidneys of rats following porta-caval anastomosis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(15):2406
13. Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, *et al.* Focal Neurological Signs in Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients: An Underestimated Entity? *American Journal of Gastroenterology.* 2001 Feb;96(2):515-8.
14. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, *et al.* The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2017 Jul;66(1):198-208.
15. Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, Agarwal B, Acharya SK, Jalan R. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(3):982-994.
16. Rudler M, Marois C, Weiss N, Thabut D, Navarro V, Brain-Liver Pitié-Salpêtrière Study Group (BLIPS). Status epilepticus in patients with cirrhosis: How to avoid misdiagnosis in patients with hepatic encephalopathy. *Seizure.* 2017;45:192-7.
17. Rudler M, de Matharel M, Bouzbib C, SMouri S, Kheloufi L, Weiss N, *et al.* Multiple concomitant precipitating factors of hepatic encephalopathy are associated with a poor prognosis in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *UEG journal* 2024, sous presse.
18. Rudler M, Weiss N, Perlberg V, Mallet M, Tripon S, Valabregue R, *et al.* Combined diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy to predict neurological outcome before transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(8):863-74.
19. Sultank P, Khelouif L, Leproux A, Bouzbib C, Mouri S, Santiago A, *et al.* Other causes of neurocognitive impairment than covert hepatic encephalopathy (CHE) are very frequent, either alone, or associated with CHE, in cirrhotic patients with cognitive complaints. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 60 (6): 749-764.
20. Groenbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, *et al.* Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalization for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2008; 8: 16.
21. Rudler M, Bureau C, Carbonell N, Mathurin P, Saliba F, Mallat A, *et al.* Recalibrated MELD and hepatic encephalopathy are prognostic factors in cirrhotic patients with acute variceal bleeding.
22. 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.
23. Chia-Fen Tsai, Mu-Hong Chen, Yen-Po Wang, Chi-Jen Chu, Yi-Hsiang Huang Han-Chieh Lin, *et al.* *Gastroenterology* 2017; 152 : 134-141.
24. Assaraf J, Weiss N, Thabut D. Proton Pump Inhibitor Administration Triggers Encephalopathy in Cirrhotic Patients by Modulating Blood-Brain Barrier Drug Transport. *Gastroenterology.* 2017;152(8):2077.
25. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(2):640-649.
26. Benzodiazepine-associated hepatic encephalopathy significantly increased healthcare utilization and medical costs of Chinese cirrhotic patients: 7-year experience. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59:1603-16.
27. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD005063.
28. Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, *et al.* Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12(4):433-6.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016 ; 64:908-22.
30. Naderian M, Akbari H, Saeedi M, *et al.* Polyethylene Glycol and Lactulose versus Lactulose Alone in the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis: A Non-Inferiority Randomized Controlled Trial. *Middle East J Dig Dis* 2017 ; 9:12-19.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Weiss N, Tripon S, Lodey M, Guiller E, Junot H, Monneret D, *et al.* Treating hepatic encephalopathy in cirrhotic patients admitted to ICU with sodium phenylbutyrate: a preliminary study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018 Apr;32(2):209-215.
37. Safadi R, Rahimi RS, Thabut D, Bajaj JS, Ram Bhamidimarri K, Pysopoulos N, *et al.* Pharmacokinetics/pharmacodynamics of L-ornithine phenylacetate in overt hepatic encephalopathy and the effect of plasma ammonia concentration reduction on clinical outcomes. *Clin Transl Sci.* 2022 Jun;15(6):1449-1459.
38. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1043-50.
39. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology.* 2009 Sep;137(3):885-91, 891.e1.
40. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
41. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016 Sep;64(3):908-22.
42. Gluud LL, Vilstrup H, 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 Apr 18;4:CD003044. doi: 10.1002/14651858.CD003044.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 06;(5):CD003044.
43. Gluud LL, Vilstrup H, 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 May 6;2016(5):CD003044.
44. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012 Apr;55(4):1164-71.
45. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease.* *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):172-193.

46. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alteroche L, Dharancy S, *et al.* The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):633–40.

47. Rudler M, Hernández-Gea V, Procopet BD, Giráldez A, Amitrano L, Villanueva C, *et al.* Hepatic encephalopathy is not a contraindication to pre-emptive TIPS in high-risk patients with cirrhosis with variceal bleeding. *Gut.* 2023;72(4):749–58.

5



Les cinq points forts

- Les signes fortement évocateurs d'encéphalopathie hépatique (EH) clinique (ralentissement psychomoteur, désorientation temporo-spatiale, astérisis et inversion du cycle nyctéméral) doivent être recherchés chez tous les patients atteints de cirrhose.
- Le dépistage de l'EH minime à l'aide du test de dénomination des animaux doit être systématique chez tous les patients atteints de cirrhose.
- Après élimination des diagnostics différentiels, le traitement de l'EH clinique comporte la gestion de tous les facteurs précipitants éventuels et la prescription de médicaments hypo-ammoniémiants.
- La prophylaxie primaire de l'EH repose sur la prévention des facteurs précipitants, la recherche et le traitement par lactulose de l'EH minime et l'administration systématique de lactulose après hémorragie digestive.
- Le lactulose est le traitement de première intention de la prévention secondaire de l'EH. Un traitement par rifaximine, en association ou seul en cas d'intolérance au lactulose, doit être proposé après 2 épisodes d'EH clinique.