

L'encéphalopathie hépatique, du diagnostic au traitement en 2016

Hepatic Encephalopathy, from Diagnosis to Treatment in 2016

S. Mouri · C. Bouzbib · H. El Mourabit · A. Schaefer · F. Imbert-Bismut · D. Galanaud · S. Tripon · M. Mallet · M. Rudler · C. Housset · D. Thabut · N. Weiss

Reçu le 17 mai 2016 ; accepté le 8 juillet 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé L'encéphalopathie hépatique (EH) représente l'ensemble des anomalies neurologiques ou neuropsychiatriques pouvant survenir au cours d'une insuffisance hépatique aiguë ou chronique, et/ou en présence de shunts portosystémiques. La physiopathologie de l'EH est encore largement méconnue mais plusieurs facteurs semblent être impliqués, notamment l'hyperammoniémie, l'inflammation systémique et les anomalies de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Le diagnostic positif d'EH est difficile à affirmer et est porté sur un faisceau d'arguments en association avec un

contexte particulier. En effet, alors que les signes cliniques sont aspécifiques, certains examens complémentaires permettent d'orienter vers le diagnostic d'EH, notamment le dosage sanguin d'ammoniaque et l'EEG, qui doivent être réalisés au moindre doute. L'IRM cérébrale avec spectroscopie par résonance magnétique pourrait être intéressante dans cette situation à l'avenir.

L'apparition d'une EH doit systématiquement faire rechercher un facteur précipitant, en particulier une infection, une hémorragie digestive, une prise médicamenteuse ou des troubles hydro-électrolytiques. Les traitements spécifiques de l'EH sont essentiellement les disaccharides non absorbables et la rifaximine. De manière récente, l'utilisation d'épurateurs de l'ammoniaque a été proposée et semble efficace. En cas d'EH post-shunt portosystémique, son occlusion ou son recalibrage est parfois nécessaire.

Ainsi, l'EH est à l'heure actuelle traitable dans le cadre de la cirrhose, et la transplantation hépatique n'est plus la seule option en cas d'atteinte uniquement neurologique.

Mots clés Encéphalopathie hépatique · Hépatologie · Neurologie · Barrière hémato-encéphalique · Cirrhose

Abstract Hepatic encephalopathy (HE) is defined as neurological or neuropsychological manifestations associated with acute or chronic liver failure, and/or with portosystemic shunts. Pathophysiology of HE is still mostly unknown but many factors seem to be involved, including hyperammonaemia, systemic inflammation and blood-brain barrier permeability abnormalities.

It is difficult to ascertain the diagnosis of HE, which is based on combining elements with a suggestive context. Indeed, clinical signs are not specific and complementary explorations, including ammoniaemia and electroencephalogram should be mandatory if there is any doubt. Brain MRI with spectroscopy could be relevant in this setting.

The onset of HE requires seeking a precipitating factor, in particular infection, gastro-intestinal bleeding, drug intake or electrolyte disorders. Specific treatments of HE are mostly

S. Mouri · C. Bouzbib · H. El Mourabit · A. Schaefer · S. Tripon · M. Mallet · M. Rudler · D. Thabut · N. Weiss (✉)
Groupe d'étude sur l'encéphalopathie hépatique,
Brain Liver Pitié-Salpêtrière (BLIPS),
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47-83 boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France
e-mail : nicolas.weiss@aphp.fr

S. Mouri · C. Bouzbib · H. El Mourabit · A. Schaefer · C. Housset · D. Thabut · N. Weiss
Sorbonne universités, UPMC université Paris 06,
INSERM UMR_S 938/CDR Saint-Antoine & Institute of
Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), F-75012 Paris, France

F. Imbert-Bismut
Service de biochimie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47-83 boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France

D. Galanaud
Service de neuroradiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47-83 boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France

S. Tripon · M. Mallet · M. Rudler · D. Thabut
Unité de soins intensifs d'hépatologie,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47-83 boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France

N. Weiss
Unité de réanimation neurologique, département de neurologie,
pôle des maladies du système nerveux,
Institut de neurosciences translationnelles, IHU-A-ICM,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital,
F-75013 Paris, France

non-absorbable disaccharides and rifaximine. Recently, treatments, which decrease ammoniaemia, have been suggested in this indication, and seem to be effective. When HE is due to an interventional portosystemic shunt, its obstruction or calibration has to be discussed.

Thus, HE in cirrhosis is now curable and hepatic transplant is not the only treatment in case of isolated neurological manifestations.

Keywords Hepatic encephalopathy · Hepatology · Neurology · Blood-brain barrier · Cirrhosis

Introduction

L'encéphalopathie hépatique (EH) correspond à l'ensemble des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques associés à une atteinte aiguë ou chronique du foie et/ou à un shunt portosystémique. Ainsi, il est classique de distinguer trois types d'EH [1] : le type A, secondaire à une atteinte hépatique aiguë, cas de l'hépatite fulminante ; le type B, dans le cas d'un shunt portosystémique sans maladie associée du foie ; et le type C, dans le cadre d'une cirrhose ou d'une hypertension portale associée ou non à un shunt portosystémique.

L'insuffisance hépatique aiguë sévère est une pathologie assez rare qui touche environ 5 personnes sur 1 million [2]. Son pronostic est cependant sombre avec uniquement 50 % de survie sans transplantation hépatique [3]. Les causes les plus fréquentes dans les pays occidentaux sont les intoxications médicamenteuses, en particulier au paracétamol, et les hépatites aiguës virales (VHB, VHA, VHE). Plus rarement, l'insuffisance hépatique aiguë fait suite à une hépatite auto-immune, une maladie vasculaire du foie ou une infection à *herpes viridae*. La survenue d'une EH dans ce contexte fait envisager une transplantation hépatique en urgence, sans laquelle l'évolution vers une défaillance multiviscérale fatale peut être rapide.

La cirrhose représente un véritable problème de santé publique en France et à travers le monde. Son incidence croît chaque année en raison du vieillissement de la population et d'un meilleur dépistage grâce aux techniques non invasives. Actuellement, 12 millions de personnes en France présentent au moins un facteur de risque de développer une maladie chronique du foie. Parmi elles, environ 700 000 personnes seraient atteintes de cirrhose, et celle-ci serait responsable de 17 000 décès par an. Outre la consommation excessive d'alcool, les causes de cirrhose sont multiples, avec notamment les infections virales (virus des hépatites B, C, D et E), les causes auto-immunes et le syndrome dysmétabolique (associant diabète, surpoids, hypertension artérielle, dyslipidémie), responsable de la *Non Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH) dont l'incidence est en augmentation dans les pays développés.

Le pronostic de la cirrhose a été considérablement amélioré ces dix dernières années. Ainsi, en raison des progrès importants effectués dans la prise en charge des complications de la cirrhose, l'encéphalopathie hépatique (EH) est devenue une préoccupation majeure, tant pour les médecins que pour les patients et leur famille. En effet, la proportion de malades développant une EH est plus fréquente maintenant que le pronostic des complications classiques (hémorragie digestive, ascite) n'est plus léthal à court terme. De plus, le développement et l'élargissement des indications des techniques d'anastomoses porto-caves par voie trans-hépatique (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*, TIPS) a pour conséquence directe une augmentation des épisodes d'EH chez les malades. De nombreux patients présentent des troubles neurologiques alors même que la maladie hépatique est stabilisée, ce qui altère de manière importante leur qualité de vie. Enfin, l'apparition d'une EH marque un tournant évolutif dans la maladie hépatique et constitue un facteur de mauvais pronostic : ainsi, 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 un an et trois ans de respectivement 42 % et 23 % [4].

Bien que peu de données soient disponibles sur la prévalence et l'incidence de l'EH en réanimation, 20 % des patients cirrhotiques admis en réanimation présentent des troubles de la conscience [5] et environ 50 % de ceux-ci seraient en lien avec une EH. Dans une cohorte française de cirrhotiques, l'EH représentait 13 % des causes d'admission en unité de soins intensifs d'hépatologie [6]. L'incidence de l'EH chez le patient cirrhotique varie entre 30 et 80 % selon les critères diagnostiques retenus. Ainsi, une étude prospective réalisée dans une unité de soins intensifs d'hépatologie retrouvait 30 % d'EH patente [7]. Plus de 50 % de ces malades présentaient des troubles sévères de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Il existe encore moins de données quant à l'apparition d'une EH au décours de l'hospitalisation. En effet, différentes causes de décompensation de la cirrhose (hémorragie digestive, sepsis, etc.) sont des facteurs déclenchants d'EH et peuvent être en elles-mêmes la cause de l'admission en réanimation.

Nous allons, dans cette mise au point, aborder successivement les données physiopathologiques récentes concernant l'EH, la présentation clinique, les examens à réaliser, les pièges diagnostiques, les diagnostics différentiels et enfin le traitement de l'EH.

Physiopathologie

La physiopathologie de l'EH n'est pas univoque à ce jour mais plusieurs hypothèses ont été proposées. L'accumulation cérébrale de différentes substances toxiques, et en

particulier de l'ammoniaque [8,9], en raison du défaut de détoxification hépatique, semble être un mécanisme primordial. Par ailleurs, une altération du transport de certains acides aminés (AA) à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) par altération de l'expression ou de la fonctionnalité de transporteurs spécifiques a été décrite [10]. D'autres hypothèses physiopathologiques ont été proposées, comme la production anormale de substances *benzodiazepine-like* avec pour conséquences une augmentation du tonus GABA inhibiteur, l'accumulation de mercaptans, de manganèse, ou des anomalies de la vaso-régulation. 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.

L'ammoniaque

La dégradation des composés azotés dans l'intestin va aboutir à la présence d'ammoniaque dans le sang de la circulation porte. En situation normale, l'ammoniaque va être métabolisée au niveau du foie par le cycle de l'urée. En cas d'insuffisance hépatique et/ou de shunt portosystémique, l'ammoniaque ne peut plus être détoxifiée et son taux augmente dans la circulation systémique. En dehors du foie, seuls les muscles et les astrocytes intracérébraux sont en mesure de métaboliser l'ammoniaque en glutamine grâce à l'action de la glutamine synthétase. L'induction de l'expression de la glutaminase dans les reins permet en outre d'augmenter l'élimination de l'ammoniaque. Les astrocytes vont répondre à l'augmentation intracellulaire de glutamine, osmotiquement active, par l'extrusion d'osmoles actifs (le myoinositol et la taurine) prévenant la survenue d'un œdème cytotoxique important. Le taux de glutamate intracérébral résultant du métabolisme de l'ammoniaque est donc augmenté, majorant ainsi son relargage synaptique. Ceci modifie alors la neurotransmission GABA-ergique médiée par le glutamate et contribue à l'apparition de signes neurologiques liés à l'EH, notamment les signes extrapyramidaux [11].

De plus, de nombreuses études ont développé la théorie du cheval de Troie selon laquelle l'entrée de glutamine dans l'astrocyte induirait également un flux de glutamine vers la mitochondrie astrocytaire ; la glutamine y serait alors hydrolysée, conduisant au relargage d'ammoniaque en intramitochondrial responsable d'un stress oxydatif via les espèces réactives de l'oxygène. Ce phénomène pourrait également être impliqué dans l'apparition de la ballonnisation astrocytaire [12].

Cependant, même si l'hyperammoniémie semble constante en cas d'EH, les taux ne sont qu'imparfaitement corrélés à la sévérité de l'encéphalopathie [13]. Ainsi, même si l'ammoniaque joue un rôle central dans l'apparition de l'EH,

d'autres processus physiopathologiques semblent impliqués, notamment l'inflammation systémique.

L'inflammation

Le lien entre sepsis et EH est suggéré depuis longtemps par les cliniciens. En effet, une infection même peu sévère est en mesure de déclencher un épisode d'EH chez le patient cirrhotique. De plus, une étude expérimentale a pu montrer, chez des patients cirrhotiques, que l'administration d'un régime hyperprotidique, afin de créer une hyperammoniémie, n'était en mesure d'entraîner la survenue d'une EH que chez les patients présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique [13]. Une autre expérience de la même équipe a pu démontrer que l'importance des symptômes d'EH était corrélée au taux d'IL-6 circulant et non d'ammoniémie. L'inflammation pourrait ainsi précipiter l'apparition des troubles neurologiques par un effet synergique avec l'hyperammoniémie [14,15].

Différentes cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1 β , IL-6 et IFN-gamma) sont classiquement retrouvées à des concentrations élevées dans le plasma des patients cirrhotiques. Celles-ci seraient produites en excès par des cellules immunitaires circulantes qui présentent chez le cirrhotique un phénotype anormalement activé : expression augmentée de CD11b par les polynucléaires neutrophiles, sur-expression des molécules de co-stimulation (CD80 et CD86) et de l'HLA-DR sur les cellules présentatrices d'antigènes. Il existe cependant assez peu de données suggérant l'existence de différences en termes d'inflammation entre les patients avec EH et les patients cirrhotiques sans EH. Il s'agit ainsi d'un facteur nécessaire mais non suffisant. De nombreux arguments expérimentaux récents suggèrent l'importance du microbiote, et possiblement de la translocation bactérienne à partir du tube digestif, dans l'augmentation de la production de médiateurs de l'inflammation chez le patient cirrhotique [16].

Augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

Au cours de l'EH, différentes anomalies à la fois structurelles et fonctionnelles de la BHE ont été décrites. Le déséquilibre dans le transport des acides aminés (AA) à travers la BHE est une des anomalies physiopathologiques la plus anciennement décrite avec l'hyperammoniémie. Il existe ainsi un passage augmenté d'AA aromatiques, précurseurs de certains neurotransmetteurs, et un passage diminué d'AA branchés [17]. Ceci serait dû à une compétition au niveau des transporteurs exprimés au niveau de la BHE avec la glutamine intracérébrale, conséquence de l'hyperammoniémie. Cela est aggravé par un défaut d'apport en protéines et particulièrement en AA branchés, qui partagent les mêmes transporteurs que les AA

aromatiques au niveau de la BHE. De manière plus récente, des anomalies structurelles ont été identifiées comme conséquence de l'hyperammoniémie et de l'inflammation (altération des protéines des jonctions serrées, activation des métalloprotéases) dans le cas de l'EH au cours de l'insuffisance hépatique aiguë et de manière plus récente dans le cas de l'EH au cours de la cirrhose [18]. Cette augmentation de la perméabilité de la BHE induirait ainsi un état prémorbide chez le patient cirrhotique qui est ainsi plus sensible à une agression cérébrale de moindre importance, que celle-ci soit endogène (hyperammoniémie ou inflammation) ou exogène (accumulation de médicaments) [19]. En effet, nous avons récemment montré que près de 30 % des patients cirrhotiques avec EH présentaient des taux détectables en métabolomique dans le LCR de différents anti-infectieux administrés à dose non neurologique (pipéracilline-tazobactam, ciprofloxacine, métronidazole, fluconazole) [19].

Bien que la toxicité des acides biliaires soit reconnue chez les nouveau-nés, leur toxicité au cours de l'EH reste débattue [20]. Il semble cependant que certains types d'acides biliaires puissent avoir un effet délétère alors que d'autres pourraient au contraire avoir un effet bénéfique.

Quelques différences existent entre les différentes circonstances associées à l'apparition d'une EH. Ainsi, dans l'hépatite fulminante, l'élévation rapide de l'ammoniémie rend moins efficaces les mécanismes de compensation au niveau des astrocytes. Ceci explique la présence d'un œdème cytotoxique astrocytaire qui, accompagné d'une perméabilité de la BHE augmentée, rend compte de l'œdème vasogénique potentiellement létal. L'hyperammoniémie est également responsable dans cette circonstance d'un relargage de glutamate qui rendrait compte de certaines manifestations neurologiques telles que les crises convulsives [21]. Dans le cadre de la décompensation hépatique aiguë sur chronique (*acute on chronic liver failure*, ACLF), concept développé récemment, il existe assez peu de connaissances physiopathologiques mais il semble que l'hyperammoniémie en conjonction avec une altération de l'oxygénation cérébrale soit impliquée [22]. L'œdème cérébral ne semble pas majeur dans cette circonstance (*données personnelles*).

Présentation clinique

Signes cliniques

Les troubles observés au cours de l'EH vont d'anomalies subtiles, détectées uniquement par des tests neuropsychologiques, à des troubles de la conscience allant jusqu'au coma [23]. Le *flapping tremor* et l'*asterixis* sont les signes les plus souvent recherchés dans l'EH. Cependant, au même titre que des myoclonies plus diffuses, ces signes peuvent

s'observer dans d'autres circonstances d'encéphalopathies métaboliques et/ou médicamenteuses. D'autres signes neurologiques peuvent s'observer au cours de l'EH [24] : anomalies des réflexes ostéotendineux, déficits sensitivomoteurs, anomalies pupillaires, anomalies des réflexes oculocéphaliques ou oculocaloriques. Comme au cours de l'hypoglycémie, l'EH est parfois associée à un ou plusieurs signe(s) de localisation (déficit sensitivomoteur, aréflexie, signe de Babinski, syndrome pyramidal ou extrapyramidal) suggérant une lésion structurelle et amenant à la réalisation d'examen(s) d'imagerie [25]. Dans le cas de l'EH minime, les signes sont parfois limités à un syndrome frontal qui peut facilement passer inaperçu en réanimation (désinhibition, jovialité, comportement d'utilisation), des troubles praxiques, des troubles de calcul, ou des anomalies du rythme nyctéméral.

Contexte

Le contexte clinique est d'une importance capitale. Il est cependant important de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel (Tableau 1). Certaines études retrouvent un facteur déclenchant à l'EH dans plus de 90 % des cas [26]. Les circonstances favorisant les plus fréquemment incriminées sont l'infection (dans plus d'un tiers des cas ; infection du liquide d'ascite, infection pulmonaire, etc.), l'hémorragie digestive, la prise d'un médicament sédatif (benzodiazépines, morphiniques et hypnotiques), l'hypokaliémie, la prise de diurétiques et la constipation [26].

Présentations en fonction de la situation clinique

En cas d'hépatite fulminante, la mise en évidence de signes neurologiques signe une aggravation neurologique sévère pouvant rapidement mener au décès par œdème cérébral avec engagement. Cette situation nécessite souvent une prise en charge spécifique (traitement de l'hypertension intracrânienne) et fait envisager la transplantation hépatique en urgence. Des signes positifs sous forme d'une agitation psychomotrice ou de crises convulsives sont possibles.

En cas de cirrhose, l'EH patente est souvent associée à un facteur déclenchant. Certains patients présentent cependant des tableaux d'EH sans facteur déclenchant qui peuvent se présenter sous la forme de troubles neurologiques persistants, avec ralentissement psychomoteur, *flapping* ou *asterixis* (EH patente chronique). L'EH minime se présente sous la forme de troubles neurologiques subtils tels qu'un syndrome frontal (jovialité, applaudissements, imitations, comportement d'utilisation), une apraxie, des troubles du sommeil et du nyctémère, ou sous la forme d'anomalies détectées uniquement aux tests neuropsychologiques. Elle peut également se révéler au décours d'un facteur déclenchant ayant conduit à une hospitalisation en réanimation, et peut alors

Tableau 1 Diagnostics différentiels à évoquer devant une suspicion d'EH			
Diagnostic différentiel	Éléments en faveur	Examens complémentaires	Remarques
Sevrage en alcool	Contexte, tremblements des extrémités, hallucinations visuelles (zoopsies), convulsions	Aucun	Très fréquent en cas de cirrhose alcoolique ; nécessite souvent des BZO malgré l'atteinte hépatique
Intoxication alcoolique aiguë	Contexte, syndrome cérébelleux	Alcoolémie	Prévenir les manifestations du sevrage secondaire
Hypoglycémie	Malaise, sueurs, pâleur, troubles de conscience	Glycémie capillaire	
Accident vasculaire cérébral hémorragique	Signe(s) de localisation, convulsions	TDM ou IRM cérébrale	Peut apparaître spontanément en raison des troubles de l'hémostase
Hématome sous-ou extradural	Contexte (traumatisme), signe(s) de localisation, convulsions	TDM cérébrale	Risque majoré en cas de cirrhose
Hémorragie méningée	Contexte (traumatisme), signe(s) de localisation, convulsions	TDM cérébrale	Peut rarement être spontanée sans traumatisme
Autres encéphalopathies métaboliques	Toxidrome, hypercapnie, hyperurémie	Urée, gaz du sang, dosage de toxiques	
Encéphalopathies médicamenteuses	Prise de médicaments (bêtalactamines, fluoroquinolones, morphiniques...), apparition après quelques jours d'hospitalisation	Dosages sanguins	Fréquent car prises médicamenteuses fréquentes Un dosage sanguin normal n'élimine pas le diagnostic
Sevrage en benzodiazépines	Contexte (prise de somnifères), convulsions	Toxiques urinaires	
Thrombophlébite cérébrale	Déficit neurologique à bascule, hypertension intracrânienne, coma possible	Angio-IRM cérébrale	Rechercher une maladie thromboembolique (association possible avec un syndrome de Budd-Chiari)
Méningite et/ou encéphalite	Fièvre, syndrome méningé, convulsions	Ponction lombaire, discuter TDM ou IRM cérébrale, EEG	
Prise de psychodysléptiques (cocaïne, amphétamine, MDMA, LSD...)	Contexte, tachypsychie, hallucinations, illusions	Toxiques sanguins et urinaires	Plus fréquent en cas d'insuffisance hépatique aiguë
État de mal épileptique	Convulsions (crises généralisées tonico-cloniques), coma possible	EEG	Peu fréquent sans la mise en évidence de crises cliniques. Se méfier du diagnostic d'état de mal épileptique non convulsivant conclu à l'EEG
Encéphalopathie de Gayet-Wernicke-Korsakoff	Ataxie, ophtalmoplégie, nystagmus, troubles mnésiques, troubles de la conscience, hypothermie	Dosage de la vitamine B1, IRM cérébrale (hypersignaux inconstants des corps mamillaires)	
Myélinolyse centro-ou extrapontine	Tétraparésie associée ou non à des troubles de la conscience, contexte (variation rapide de natrémie)	IRM cérébrale (hypersignaux du pont en FLAIR) IRM cérébrale	Susceptibilité interindividuelle importante

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)			
Diagnostic différentiel	Éléments en faveur	Examens complémentaires	Remarques
Encéphalopathie postérieure réversible	Confusion, crises convulsives, cécité corticale, hypertension artérielle		Surtout en post-transplantation (contexte d'immunosuppression)
Maladie neurodégénérative	Troubles neurocognitifs peu fluctuants	IRM cérébrale (atrophie hippocampique), marqueurs spécifiques dans le LCR	Diagnostic souvent difficile dans ce contexte
Encéphalite auto-immune	Tableau d'encéphalite, troubles de la conscience, crises convulsives, dyskinésies bucco-faciales	Ponction lombaire : méningite lymphocytaire	Contexte de maladie auto-immune (association possible avec cirrhose auto-immune)
Troubles psychiatriques	Idées délirantes, troubles de l'humeur		Diagnostic d'élimination

TDM : tomодensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EEG : électro-encéphalogramme ; BZO : benzodiazépines ; LCR : liquide céphalorachidien

être de diagnostic plus difficile en raison de l'absence fréquente d'éléments de comparaison récente, de l'existence de facteurs confondants (médicaments) ou de diagnostics différentiels (delirium, encéphalopathie septique).

Scores d'EH, un outil de surveillance

Bien que suggérées pour le diagnostic d'EH, il nous paraît plus important d'envisager les échelles d'EH pour le suivi et l'estimation de la réponse thérapeutique. Le score classique d'EH est le score de West-Haven qui classe les atteintes de 0 à 4 avec des items définis pour chaque stade [27]. Il faut préciser cependant que bien que largement utilisé, il en existe plusieurs versions en langue anglaise et qu'aucune version n'a été validée en français. Il reste par ailleurs assez peu connu par les non hépatologues. De plus, de nombreuses études suggèrent que les spécialistes utilisent le score comme un score visuel analogique allant de 0 (pas d'EH) à 4 (EH associée à un coma), ou de façon binaire (score 0-1 vs 2-4). Nous avons ainsi récemment testé, dans une cohorte de malades hospitalisés en unités de soin intensif ou de surveillance continue ou en réanimation, l'utilité de scores généralistes comme le score de Glasgow ou le FOUR score [23,28] (Tableau 2). Ces 2 scores, mieux connus des réanimateurs, possèdent des caractéristiques comparables en termes de description de l'état clinique des malades et possèdent en plus une valeur pronostique. Ces scores généralistes permettent donc une meilleure communication pour la description clinique de patients entre hépatologues, neurologues et réanimateurs.

Le manque de spécificité des manifestations cliniques rend nécessaire la réalisation d'examens complémentaires. Ils permettent en outre la recherche de facteurs déclenchants et éliminent certains diagnostics différentiels.

Examens complémentaires

Ammoniémie

L'utilité du dosage de l'ammoniaque reste très controversée dans le domaine de l'EH. Dans l'insuffisance hépatique aiguë, il existe une association entre l'élévation des taux d'ammoniémie et l'existence d'une EH démontrée depuis de nombreuses années [9]. Cette corrélation est encore meilleure entre les taux d'ammoniaque dans le liquide céphalorachidien et la gravité clinique d'après des études datant des années 70 [8]. Cependant, ce lien n'est pas démontré au cours de la cirrhose. Il existe en effet de larges zones de chevauchement des valeurs d'ammoniémie entre les patients cirrhotiques sans et avec EH, et entre les sujets contrôles et les patients cirrhotiques. La multiplicité des mécanismes conduisant à l'EH chez le cirrhotique l'explique probablement en grande partie. Certaines limites techniques liées au dosage peuvent aussi entrer en ligne de compte. En effet, une fois prélevé, le tube doit être acheminé immédiatement dans la glace au laboratoire, où le dosage doit être réalisé rapidement. Un tube resté sur la paillasse ou transporté avec délai va donner un résultat d'ammoniémie faussement élevé (faux dosage de plus de 150 $\mu\text{mol/L}$ possible si le tube reste 20 minutes sur la paillasse). L'ammoniémie artérielle est plus fiable que l'ammoniémie veineuse mais cette différence ne semble pas majeure si les comparaisons sont faites selon les mêmes modalités. Des dispositifs permettant de mesurer au lit du malade l'ammoniémie capillaire ont été développés et ceux-ci améliorent les corrélations à un niveau individuel (état clinique neurologique et EEG) selon les équipes qui les utilisent [29].

Ainsi, quelle est l'utilité du dosage sanguin de l'ammoniaque ? Dans notre expérience, il est nécessaire de mesurer

l'ammoniémie afin d'identifier deux situations distinctes où ce dosage sera utile pour modifier la stratégie diagnostique et/ou thérapeutique. Devant une ammoniémie basse chez un patient présentant des troubles neurologiques évidents dans un contexte d'atteinte hépatique aiguë ou chronique (possible EH patente), il nous semble nécessaire d'éliminer un diagnostic différentiel (encéphalopathie septique, encéphalopathie médicamenteuse, hématome, etc.) (Tableau 1). De la même manière, devant une ammoniémie très élevée

(>200 $\mu\text{mol/L}$ par exemple, mais aucun chiffre limite n'est déterminé à ce jour) sans atteinte hépatique majeure, il faut savoir évoquer une anomalie innée du métabolisme, anomalie du cycle de l'urée en particulier, qui modifierait la prise en charge thérapeutique.

Ceci fait d'ailleurs l'objet des dernières recommandations de la société américaine d'hépatologie (AASLD) qui propose de remettre en cause le diagnostic d'EH en cas d'ammoniémie normale [25].

Tableau 2 Scores d'évaluation de la sévérité de l'encéphalopathie hépatique

2A – Score de West-Haven				
Grade	Symptômes			
0	Aucune altération de la conscience, des fonctions intellectuelles, de la personnalité ou du comportement			
1	Euphorie ou anxiété Erreurs dans le calcul d'addition ou soustraction Altération des capacités attentionnelles Altération minimale de la conscience Modification du rythme nyctéméral			
2	Léthargie ou apathie Discrète désorientation temporelle OU spatiale Modification de la personnalité Comportement inapproprié			
3	Confusion Désorientation totale temporelle ET spatiale Somnolence ou stupeur avec persistance de la réponse à la stimulation verbale			
4	Coma (absence de réponse aux stimulations verbales ou nociceptives)			
2B – FOUR Score				
	Réponse oculaire	Réponse motrice	Réflexes tronc cérébral	Respiration
0	Paupières restant fermées à la stimulation douloureuse	Absente à la douleur ou état de mal myoclonique généralisé	Absence des réflexes pupillaires, cornéens et de toux	Patient intubé, incapable de déclencher le ventilateur
1	Paupières fermées, s'ouvrant à la stimulation douloureuse	Extension à la stimulation douloureuse	Réflexes pupillaires ET cornéens absents mais réflexe de toux présent	Patient intubé, capable de déclencher le ventilateur
2	Paupières fermées, s'ouvrant à la stimulation auditive forte	Flexion à la stimulation douloureuse	Réflexes pupillaires OU cornéens absents	Patient non intubé, respiration irrégulière
3	Paupières ouvertes mais absence de poursuite oculaire	Localisation de la douleur	Une pupille en mydriase fixée	Patient non intubé, respiration de Cheyne-Stokes
4	Paupières ouvertes spontanément ou par l'examineur, montrant une poursuite oculaire ou un clignement à la demande	Le patient montre son pouce, montre le poing, fait le V de la victoire (au moins un des trois signes avec une main)	Réflexes pupillaires et cornéens présents	Patient non intubé, respiration régulière

Électroencéphalogramme (EEG)

L'EEG apporte des éléments positifs forts en faveur d'une EH. En effet, la mise en évidence d'ondes lentes triphasiques (Fig. 1) signe l'existence d'une encéphalopathie métabolique ou médicamenteuse. Les ondes lentes triphasiques sont des ondes ayant une périodicité d'environ 1,6 à 3 Hz, généralisées, à prédominance antérieure et qui ont tendance à disparaître à la stimulation. Dans les cas les plus sévères, l'EEG ne montre qu'un ralentissement diffus important. Il existe une classification de la gravité de l'EH en fonction des anomalies à l'EEG [30] qui a même pu récemment être automatisée par l'utilisation d'analyse spectrale [29]. Il est ainsi possible qu'avec l'amélioration de l'analyse du signal, l'EEG puisse à l'avenir avoir à nouveau toute sa place dans le diagnostic d'EH (Fig. 2). En effet, d'anciennes études ont montré que même en l'absence d'EH patente, 40 % des patients cirrhotiques présentaient des modifications électrophysiologiques [31]. Il faut cependant noter que les ondes triphasiques sont parfois interprétées à tort comme des grapho-éléments de nature épileptique. Ceci peut alors conduire au traitement d'un état de mal épileptique qui va

aggraver le tableau d'EH. Cette situation pourrait être d'autant plus fréquente que le patient est dans le coma et qu'aucun élément clinique de nature clonique n'a été observé (*données personnelles*). En cas de coma, le tracé EEG peut parfois être tellement pauvre du fait de la perte de fréquence et d'amplitude des ondes delta qu'il peut être presque plat à amplification habituelle [32].

Imagerie cérébrale

Le scanner cérébral reste l'examen standard pour éliminer un hématome sous- ou extradural, un hématome intracérébral, une hémorragie méningée, et ce d'autant plus sur un terrain de cirrhose et de consommation d'alcool. En effet, les patients cirrhotiques ont un risque relatif 2 à 5 fois plus important d'hémorragie intracérébrale par rapport à une population contrôle [33]. Le scanner permet également de mettre en évidence des signes d'hypertension intracrânienne dans le contexte d'insuffisance hépatique aiguë. Néanmoins, il ne permet pas de faire le diagnostic positif d'EH et ignore bon nombre de diagnostics différentiels.

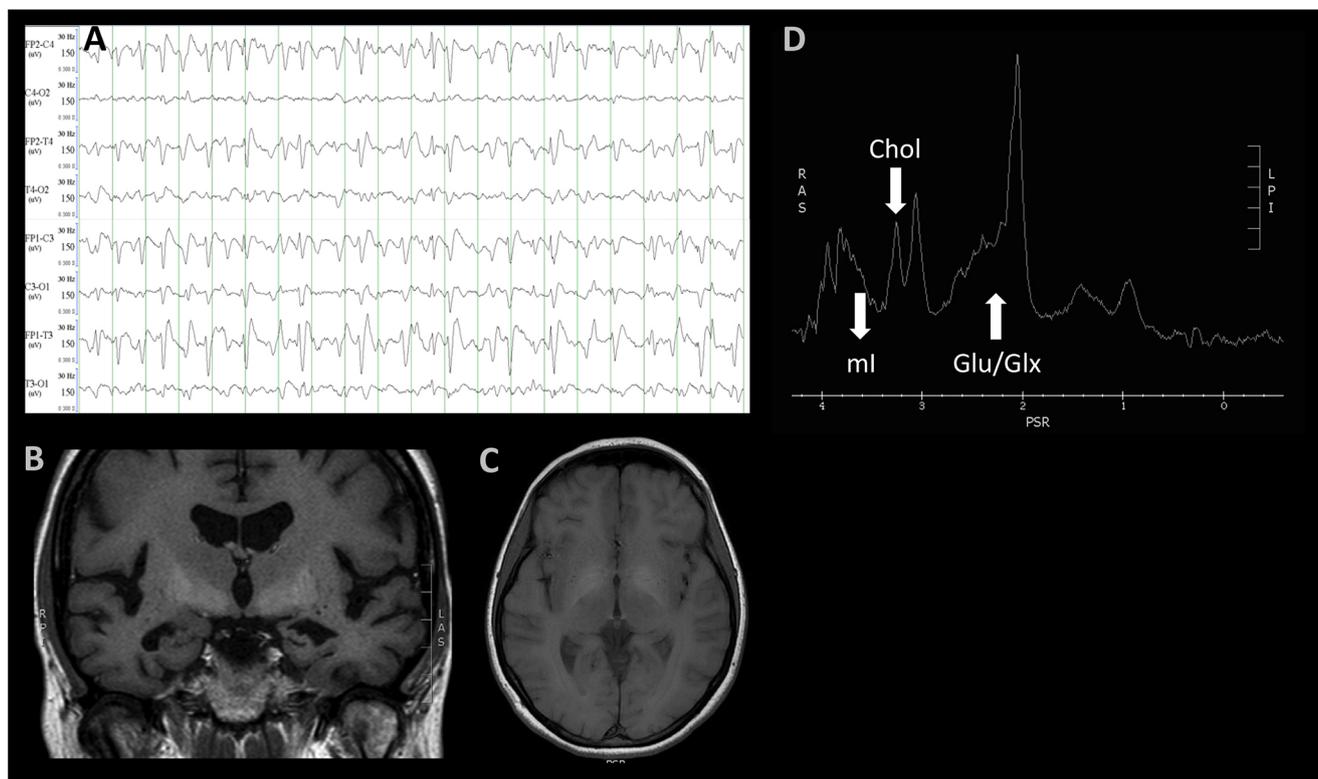


Fig. 1 Examens complémentaires typiques d'EH. A. EEG classique d'EH, associant des ondes triphasiques, des anomalies à présence antérieure, une aggravation en cas de stimulation auditive ou douloureuse et un ralentissement ; B. IRM cérébrale en coupe coronale, séquence T1. Hypersignaux spontanés des noyaux gris centraux. Ils seraient en rapport avec une surcharge en manganèse ; C. IRM cérébrale en coupe frontale, séquence T1. Hypersignaux spontanés des noyaux gris centraux. D. Spectroscopie par résonance magnétique, permettant d'étudier le métabolisme dans une zone d'intérêt définie. Le profil d'EH est caractérisé par une augmentation du rapport glutamine/glutamate (Glu/Glx), une baisse du myoinositol (ml) et une baisse de la choline (Cho)

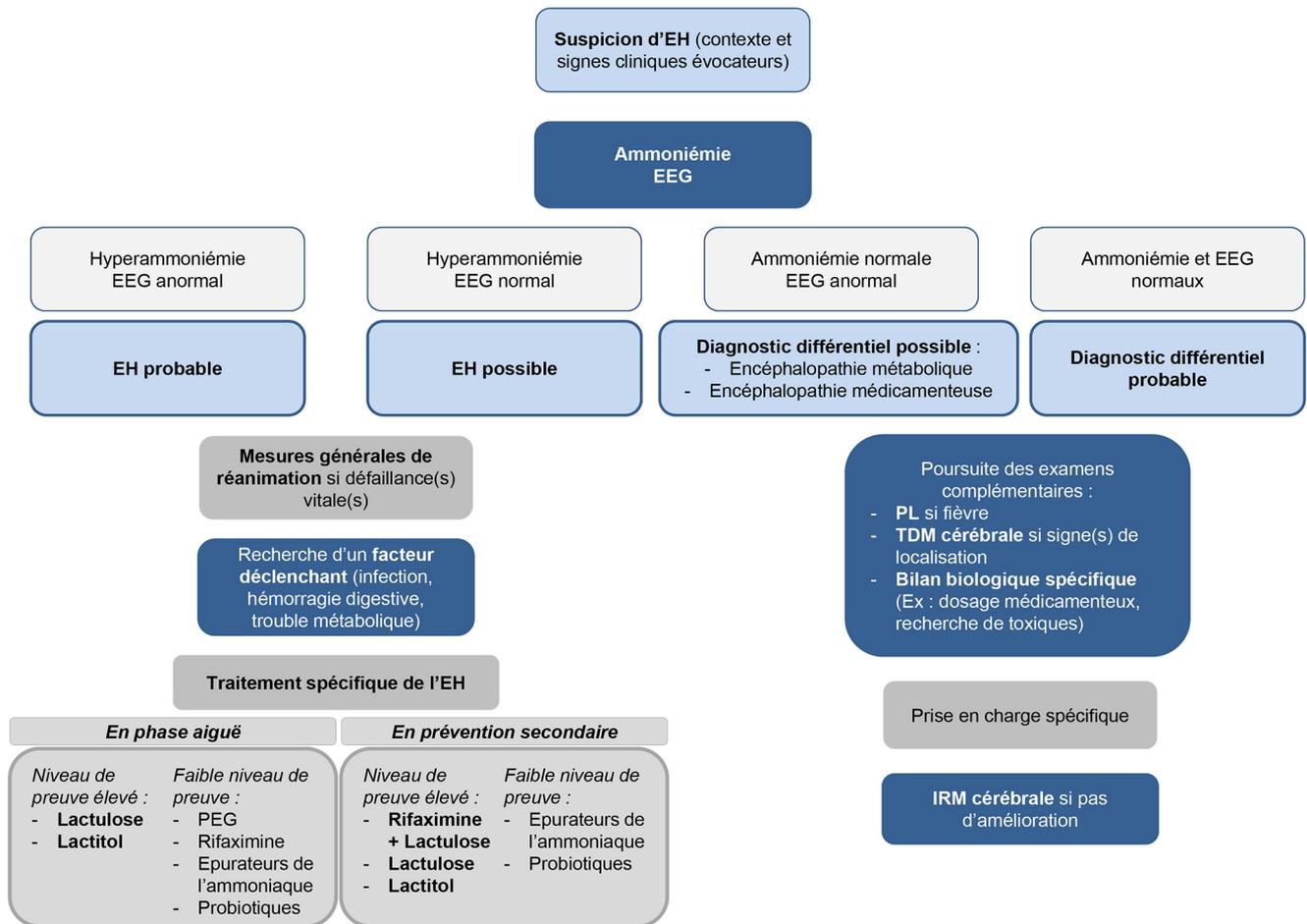


Fig. 2 Arbre diagnostique et thérapeutique de l'EH. NB : une RFE concernant l'encéphalopathie hépatique est en cours de préparation. Elle devrait permettre de proposer une prise en charge plus codifiée

L'IRM cérébrale s'est imposée comme la technique d'imagerie de référence pour l'exploration du cerveau. Elle permet, outre les diagnostics évoqués ci-dessus, de faire le diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'hémorragie méningée tardive ou de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. L'IRM cérébrale avec spectroscopie (analyse du profil métabolique des tissus) permet également de montrer des signes spécifiques d'EH.

En séquences IRM standards et notamment en séquence T1 sans injection de gadolinium, il est possible d'observer des hypersignaux des noyaux gris centraux (Fig. 1). Ces hypersignaux, attribués à la surcharge en manganèse, ont été proposés comme des éléments du diagnostic d'EH [34]. Il apparaît cependant qu'ils seraient le signe de l'existence d'un shunt portosystémique plutôt que de celui d'EH car ils sont mal corrélés à l'état neurologique. L'ajout d'une séquence de spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet de poser le diagnostic d'EH. En effet, la SRM permet d'obtenir le profil métabolique d'un voxel déterminé. Il est ainsi possible de quantifier, le plus souvent à l'aide d'un voxel

dans la couronne rayonnante, l'importance du pic de glutamine/glutamate, produit en réponse à l'augmentation de la concentration intracérébrale d'ammoniaque, le pic de choline et surtout celui du myoinositol, osmole actif extrudé du cytoplasme astrocytaire, afin de garder stable l'équilibre osmotique (Fig. 1). Ainsi, l'augmentation du pic de glutamine/glutamate, et la baisse des pics de choline et de myoinositol signent le diagnostic d'EH [35]. Il faut noter que cette séquence est de pratique courante dans différentes autres situations cliniques et ne prend que quelques minutes à être réalisée. Cependant, la réalisation d'IRM chez le patient non sédaté présentant une EH patente ou chez le patient intubé-ventilé reste complexe.

Pièges diagnostiques et diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels à évoquer et les éléments en leur faveur sont donnés dans le Tableau 1. Les diagnostics classiques à ne pas méconnaître sont les

complications hémorragiques spontanées ou traumatiques et les syndromes de sevrage, au premier rang desquels le *delirium tremens*. Dans certaines circonstances comme le syndrome de Budd-Chiari, la maladie sous-jacente responsable d'un état procoagulant peut entraîner des thromboses au niveau cérébral (thrombophlébites cérébrales principale-ment). Dans un contexte d'auto-immunité, l'association à des maladies auto-immunes neurologiques serait théoriquement également possible.

Une problématique fréquente et récurrente en réanimation est celle du diagnostic par excès d'état de mal épileptique dans ces circonstances. En effet, il est facilement possible, de porter à tort le diagnostic de crises cloniques ou toniques devant des myoclonies et d'interpréter abusivement les ondes triphasiques comme des grapho-éléments épileptiques à l'EEG. Les conséquences sont importantes dans la mesure où le diagnostic d'état de mal épileptique conduit à la prescription de médicaments sédatifs, au premier rang desquels les benzodiazépines, contre-indiqués dans le cadre de l'EH. Dans une étude récente, nous avons pu montrer : 1) que le diagnostic d'état de mal épileptique était relativement rare dans le cadre de la cirrhose ; et que 2) plus d'un tiers des patients diagnostiqués comme ayant un état de mal avait en fait une EH, après relecture par un électrophysiologiste, un neurologue et un hépatologue, tous trois seniors (*données personnelles*).

Traitement

De nouvelles stratégies thérapeutiques ont été proposées pour améliorer la prévention secondaire de l'EH. Il n'en est pas de même du traitement de l'EH en phase aiguë, où relativement peu d'études sont disponibles et manquent souvent d'une méthodologie suffisante pour en extrapoler les résultats. Nous présenterons brièvement les produits disponibles ; leur utilisation en fonction de la prise en charge à la phase aiguë de l'EH ou de sa prévention secondaire sont données dans le Tableau 3 et la Figure 2.

Disaccharides non absorbables et polyéthylène glycol

Le lactulose (*Duphalac*[®]) est un disaccharide non absorbable qui diminue le temps de transit colique, diminue la production intestinale d'ammoniaque et augmente son excrétion fécale par réduction du pH colique après métabolisation en acide acétique et acide lactique dans le côlon. Une étude randomisée contre placebo avait suggéré dès 1969 son efficacité. Bien que controversée, son efficacité est retrouvée dans différentes études, dont des méta-analyses récentes [36], dans le cas d'EH minime ou patente, ainsi qu'en prévention primaire en cas d'hémorragie digestive [37]. Il s'agit du traitement de première ligne recommandé par les sociétés

européenne et américaine d'hépatologie [38]. Il est à noter cependant que le lactulose n'a pas d'effet significatif sur la mortalité. Par ailleurs, l'administration par lavements est également efficace et a été proposée aux patients présentant des difficultés à l'administration orale. Cependant, celle-ci peut parfois être responsable d'ulcérations rectales, qui sont le plus souvent bénignes mais peuvent dans de rares cas être à l'origine de complications hémorragiques.

Le lactitol (*Importal*[®]) constitue une alternative au lactulose [39], qui présente l'avantage de causer moins d'effets secondaires digestifs et d'être moins sucré. Il est cependant très peu utilisé en France.

Le polyéthylène glycol (PEG) (*Fortrans*[®], *Colopeg*[®]), un laxatif utilisé habituellement pour les préparations coliques avant coloscopie, augmente l'excrétion d'ammoniaque dans les fèces par un phénomène osmotique. Son efficacité dans l'EH a été récemment rapportée dans des études randomisées comme meilleure que le lactulose après administration orale de 4L en 4h [40]. Le PEG était ainsi associé à une résolution plus précoce des épisodes d'EH. Cependant, certains auteurs lui opposent un risque potentiel d'inhalation.

Antibiotiques non absorbables

La rifaximine (*Refero*[®], *Tixtar*[®], *Normix*[®]), un antibiotique semi-synthétique de large spectre visant les bactéries Gram positif, négatif et les anaérobies, inhibe la synthèse d'ARN par liaison à l'ARN polymérase. Son absorption systémique est estimée entre 1 et 3 % chez les sujets sains [41] mais peu d'études ont évalué l'absorption chez les patients cirrhotiques [42], chez lesquels il existe une augmentation de la perméabilité intestinale. Cet antibiotique présente l'avantage d'agir localement sur la flore microbienne, en modulant son profil métabolique plutôt qu'en modifiant qualitativement le microbiote [43], bien que certaines études aient mis en évidence une croissance préférentielle dans le côlon de certaines espèces bactériennes (*Bifidobacteria sp.* et *Lactobacilli sp.*) [44]. Plusieurs études ont retrouvé que l'administration de rifaximine entraînait une diminution significative par rapport à un placebo du nombre d'épisodes d'EH récurrente, en association [45, 46] ou non au lactulose [47], ainsi qu'une diminution significative du nombre et des durées d'hospitalisations liées à l'EH. De plus, il est à noter qu'une diminution du taux de mortalité et une amélioration de la qualité de vie [48] ont été observées avec la rifaximine. Bien que sa supériorité par rapport au lactulose reste débattue, ce traitement présente l'avantage d'être mieux toléré au long terme chez les patients cirrhotiques [49]. En effet, moins de 10 à 15 % des patients se plaignent d'effets indésirables (principalement nausées, douleurs abdominales, œdèmes) [50], et il n'a pas été rapporté d'interactions médicamenteuses, ni d'émergence de résistances bactériennes [51]. Certaines réserves avaient initialement été émises quant au risque associé de développement de

Tableau 3 Traitements médicamenteux utilisés dans l'EH								
Traitement	AMM dans l'EH	Phase aiguë	Prévention secondaire	Post-TIPS	Dose et voie	Études principes de l'utilisation dans l'EH	Effets indésirables	Contre-indications
Disaccharides non absorbables et polyéthylène glycol (PEG)								
Lactulose	Oui	En 1 ^{ère} ligne	En 1 ^{ère} ligne	Non validé	30 à 60 mL/j per os, à adapter QSP 2-3 selles molles par jour Un lavement rectal/j avec 6 à 10 sachets, si prise orale impossible	Elkington et al., NEJM 1969	Douleurs abdominales, ballonnements, flatulences, hypokaliémie	Aucune
Lactitol	Oui	En 1 ^{ère} ligne	En 1 ^{ère} ligne	Non validé	10 g x 3-4/j per os	Blanc et al., Hepatology 1992		
Polyéthylène glycol	Non	Oui	Non	Non validé	4L en 4h per os	Rahimi et al., JAMA Intern Med 2015		
Antibiotiques non absorbables								
Rifaximine	Oui	Non validé	En 1 ^{ère} ligne, en association au lactulose, si EH récurrente	Non validé	550 mg x 2/j per os	Bass et al., NEJM 2010	Nausées, douleurs abdominales (10-15 %), œdèmes (<10 %)	Grossesse Allergie à la classe de la rifampicine
Épurations du cycle de l'urée								
Glycérol phénylbutyrate	Non	Non validé	Une étude randomisée disponible montrant son efficacité	Non validé	Non consensuelles	Rockey et al., Hepatology 2014	Troubles gastro-intestinaux (40 %) Perturbations des tests hépatiques (20 %)	Allergie
Phénylbutyrate de sodium	Non	Non validé	Non validé	Non validé	10 g/m ² /j per os	McGuire et al., Hepatology 2010	Troubles gastro-intestinaux Aménorrhée	Grossesse Allaitement Hypersensibilité
Phénylacétate de sodium ou benzoate de sodium	Non	Non validé	Non validé	Non validé	Voie intraveineuse	Mendenhall et al., Am J Gastroenterol 1986	Troubles gastro-intestinaux (13 %) Hypokaliémie (7 %)	Aucune

(Suite page suivante)

Tableau 3 (suite)

Traitement	AMM dans l'EH	Phase aiguë	Prévention secondaire	Post-TIPS	Dose et voie	Études princeps de l'utilisation dans l'EH	Effets indésirables	Contre-indications
L-ornithine-L-aspartate	Non	Non validé	Non validé	Non validé	3g x 3/j per os	Kircheis et al., Hepatology 1997	Très bonne tolérance, rares troubles gastro-intestinaux	Aucune
Flumazénil	Non	Pour certains auteurs seulement si intoxication aux BZO	Non	Non validé	Titration intraveineuse 0,3 mg/mn (max 2 mg) puis IVSE	Laccetti et al., Dig Liver Dis 2000	Crises convulsives	Précautions en cas d'épilepsie ou d'abaissement du seuil épileptogène

NB : une recommandation formalisée d'experts (RFE) concernant l'encéphalopathie hépatique est en cours de préparation. Elle devrait permettre de proposer une prise en charge plus codifiée.

colites à *Clostridium difficile*, mais plusieurs études semblent finalement écarter ce risque [52].

La néomycine, la vancomycine orale et le métronidazole ont été historiquement proposés dans la prise en charge de l'EH patente, avec des résultats mitigés selon les études [41], mais leur utilisation en pratique courante n'est pas recommandée du fait de leurs effets indésirables gênant leur prise au long cours : néphrotoxicité et ototoxicité pour la néomycine, neurotoxicité et cas décrits d'effets paradoxaux pour le métronidazole, sélection de souches d'Entérocoques résistants à la vancomycine pour la vancomycine.

Épurateurs de l'ammoniaque

De manière récente, différents épurateurs de l'ammoniaque, commercialisés pour la prise en charge des anomalies du cycle de l'urée, ont été proposés dans l'EH. Ainsi, une étude multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle, réalisée chez 178 patients cirrhotiques avec EH récidivante et ne présentant pas d'autre complication aiguë de la cirrhose, a mis en évidence que l'administration de glycérol phénylbutyrate per os était en mesure de réduire efficacement la récurrence de l'EH par rapport à un placebo, en particulier chez les patients non traités par rifaximine, alors que cet effet n'était pas observé chez ceux traités par rifaximine [53]. Ce traitement prometteur n'est cependant pas encore commercialisé en France. Quant à son utilisation en phase aiguë, il n'existe que peu de données. Dans une étude récente de faible effectif (25 patients contre 25 patients historiques), nous avons pu montrer que l'utilisation de phénylbutyrate de sodium (*Ammonaps*[®], *Pheburane*[®]) permettait de diminuer rapidement l'ammoniémie et semblait associée à une amélioration neurologique dans la prise en charge d'épisodes d'EH à la phase aiguë (*données personnelles*).

Probiotiques

L'utilisation de probiotiques, apportant des espèces de *Lactobacillus* sp., a également été proposée afin de rétablir un microbiote plus riche en bactéries à activité uréase négative et de diminuer l'absorption intestinale d'ammoniaque. Bien que l'efficacité sur l'hyperammoniémie ait été démontrée dans plusieurs études, le retentissement sur l'EH semble plus aléatoire [54]. De manière similaire, un cas de transplantation fécale a été récemment rapporté [55] mais cette stratégie ne semblait efficace que pendant quelques semaines. Des études complémentaires sont ainsi nécessaires pour ces deux stratégies.

Acides aminés branchés et régimes spécifiques

Bien que suggéré des années 1950 aux années 1990 afin de diminuer les apports en substances neurotoxiques (ammoniaque, mercaptans, phénols), le régime pauvre en protéines

n'est plus recommandé chez les patients cirrhotiques avec EH. En effet celui-ci ne semble ni améliorer l'EH, ni prévenir son apparition, mais accentue au contraire les risques de dénutrition, malnutrition et sarcopénie, pouvant eux-mêmes aggraver l'EH par diminution du métabolisme de l'ammoniaque [54]. Ainsi, les apports nutritionnels quotidiens recommandés sont habituellement de 35 à 45 kcal/kg/j, avec une dose protéique quotidienne de 1 à 1,5 g/kg/j et un fractionnement des repas afin de minimiser la consommation protidique (recommandations de grade 1A) [56]. Cependant, chez les patients les plus graves, nécessitant une hospitalisation en réanimation, il semble raisonnable de ne pas excéder un apport calorique de 20 à 25 kcal/kg/j afin de ne pas déséquilibrer la balance protéique, ce qui pourrait être à l'origine de perturbations du métabolisme hépatique ou difficultés de sevrage ventilatoire [57]. Par ailleurs, les protéines d'origine végétale, si elles sont bien tolérées, sont à privilégier dans l'EH chronique, afin d'améliorer la clairance intestinale de l'ammoniaque (recommandation de grade 2B) [58]. En raison du déséquilibre du transport des acides aminés à travers la BHE, avec une diminution des acides aminés ramifiés (BCAA, *branched-chain amino acids*), une supplémentation du régime en BCAA est proposée par certains auteurs [59]. Aucune préparation pharmaceutique n'est cependant disponible en France.

Flumazénil

Le flumazénil (*Anexate*[®]) est un antagoniste compétitif des récepteurs des benzodiazépines. Son utilisation dans l'EH a d'abord été proposée afin de bloquer les effets des substances endogènes benzodiazépines-*like*, supposées impliqués dans la physiopathologie de l'EH. Plusieurs méta-analyses ont révélé que le flumazénil pouvait améliorer l'EH par rapport à un placebo [60], sans effet observé sur la mortalité. Cependant, le bénéfice de ce traitement n'a été rapporté que chez 25 à 30 % des patients selon les études, et semble observé encore plus rarement en pratique clinique. Ainsi, le flumazénil n'est pas recommandé en routine. Son utilisation peut en particulier être intéressante dans les cas d'EH secondaire à une prise de benzodiazépines [61].

Thérapies non pharmacologiques

Recalibrage de TIPS et embolisation de shunts portosystémiques

En cas d'EH compliquant la mise en place d'un TIPS, il est possible de réduire ou d'occlure le shunt par voie radiologique. En cas de larges shunts portosystémiques spontanés, certaines équipes ont proposé leur occlusion par voie radiologique, avec des résultats satisfaisants sur l'EH [62]. Cette procédure est cependant associée à un risque d'aggravation

de l'hypertension portale avec majoration du risque hémorragique et de l'ascite. Elle n'est donc discutée qu'au cas par cas, notamment pour des patients avec une insuffisance hépatique modérée (MELD \leq 15) et n'ayant pas accès à la transplantation hépatique.

Albumine et Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS[®])

Certains auteurs ont proposé d'administrer de l'albumine pour traiter l'EH, notamment dans le cadre d'une EH induite par la prise de diurétiques [63]. Cependant, deux essais ont infirmé son efficacité dans l'EH toutes causes confondues [64], ce qui explique l'absence de recommandation quant à son utilisation à l'heure actuelle. L'utilisation de la dialyse à l'albumine, notamment le système MARS[®], a été également proposée en émettant l'hypothèse que l'épuration des toxines hydrosolubles et liées à l'albumine, dont l'ammoniaque et les phénols, serait associée à une amélioration du tableau d'EH. Plusieurs études ont démontré une amélioration de l'EH, une amélioration de l'ictère, de l'instabilité hémodynamique, de l'hypertension portale et de la pression intracrânienne [65]. Néanmoins, les mécanismes de l'amélioration de l'EH dans ce contexte ne sont pas établis : des études proposent que cela soit lié à une diminution significative des AA aromatiques phénoliques circulants, mais la majorité de ces études sont de faible effectif et aucune n'a mis en évidence de bénéfice sur la survie, notamment sur la survie sans transplantation hépatique [66]. Cela suggère que la dialyse à l'albumine pourrait surtout constituer un traitement d'attente avant transplantation hépatique, mais n'est pas recommandée en routine dans la prise en charge de l'EH.

Mesures générales

La recherche et le traitement des facteurs déclenchants sont primordiaux et permettraient une amélioration de l'EH dans 80 % des cas. Il s'agit en premier lieu de corriger les troubles hydro-électrolytiques, de rechercher une hémorragie digestive et de rechercher systématiquement une infection, même en l'absence de fièvre et de syndrome inflammatoire biologique, ceux-ci étant fréquemment absents chez les patients cirrhotiques. Il est également important de rechercher et arrêter la prise d'un médicament contre-indiqué ou nouvellement introduit, notamment des diurétiques ou benzodiazépines.

Dans certaines circonstances, l'EH est résistante à l'ensemble des traitements proposés. La transplantation hépatique est alors la seule solution. En cas d'inscription sur liste de transplantation hépatique, la caractérisation exacte de l'EH permet parfois d'obtenir des points supplémentaires pour l'attribution plus rapide d'un greffon (composante experts).

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 à être de plus en plus souvent confrontés à des patients présentant une EH. Bien que la physiopathologie reste non univoque, les progrès récents en biologie suggèrent un effet synergique de l'hyperammoniémie et de l'inflammation systémique sur la barrière hémato-encéphalique dans la genèse de la maladie. Associée au contexte, devant des signes cliniques compatibles, la réalisation du dosage de l'ammoniaque, d'un EEG et d'une imagerie cérébrale, idéalement une IRM avec SRM, permet d'obtenir des arguments diagnostiques forts. Le traitement à la phase aiguë repose sur l'administration de disaccharides non absorbables en association aux mesures non spécifiques, qui pourra ensuite être associé à la rifaximine en prévention secondaire. Récemment l'utilisation d'épurauteurs de l'ammoniaque a fait son entrée dans la prise en charge de ces patients avec des résultats prometteurs, qui permettraient d'avoir à terme un traitement médical de l'EH efficace et pourrait faire reculer l'indication de la transplantation hépatique dans ce contexte.

Liens d'intérêts : Groupe d'étude sur l'encéphalopathie hépatique, Brain Liver Pitié-Salpêtrière (BLIPS), a bénéficié de financements de recherche de la part des laboratoires BMS, Eumédica, Gore et Abbvie. Le Dr Nicolas Weiss déclare avoir été rémunéré pour des interventions pour les laboratoires BMS, Norgine et Alfa-Wassermann.

Références

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al (2002) Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35:716-21
2. Streetz KL, Tacke F, Koch A, et al (2013) [Acute liver failure. Diagnosis and therapy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108: 639-45
3. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al (2016) Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and 2013: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med* 11:724-32
4. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al (1999) Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 30:890-5
5. Orman ES, Perkins A, Ghabril M, et al (2015) The confusion assessment method for the intensive care unit in patients with cirrhosis. *Metab Brain Dis* 30:1063-71
6. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, et al (2012) Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol* 56:95-102
7. Joshi D, O'Grady J, Patel A, et al (2014) Cerebral oedema is rare in acute-on-chronic liver failure patients presenting with high-grade hepatic encephalopathy. *Liver Int* 34:362-6
8. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, et al (1979) The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 63:449-60
9. Drolz A, Jager B, Wewalka M, et al (2013) Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med* 39:1227-37
10. Watanabe A, Higashi T, Shiota T, et al (1983) Alterations in neutral amino acid transport across the blood-brain barrier in hepatic failure. *Res Exp Med (Berl)* 183:11-8
11. Palomero-Gallagher N, Zilles K (2013) Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: a review. *Arch Biochem Biophys* 536:109-21
12. Rama Rao KV, Norenberg MD (2014) Glutamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: the trojan horse hypothesis revisited. *Neurochem Res* 39:593-8
13. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, et al (2004) Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 40:247-54
14. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, et al (2007) Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 22:125-38
15. Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL (2013) Inflammation and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys* 536:189-96
16. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M (2014) Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 61:1385-96
17. Watanabe A, Shiota T, Okita M, et al (1983) Effect of a branched chain amino acid-enriched nutritional product on the pathophysiology of the liver and nutritional state of patients with liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 37:321-33
18. Nguyen JH, Yamamoto S, Steers J, et al (2006) Matrix metalloproteinase-9 contributes to brain extravasation and edema in fulminant hepatic failure mice. *J Hepatol* 44:1105-14
19. Weiss N, Junot C, Rudler M, et al (2016) Hepatic versus drug-induced encephalopathy in cirrhotic patients? *Liver Int* [in press]
20. Quinn M, McMillin M, Galindo C, et al (2014) Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig Liver Dis* 46:527-34
21. Prabhakar S, Bhatia R (2003) Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 22 Suppl 2:S54-8
22. Sawhney R, Holland-Fischer P, Rosselli M, et al (2016) Role of ammonia, inflammation and cerebral oxygenation in brain dysfunction of acute on chronic liver failure patients. *Liver Transpl* 22:732-42
23. Mouri S, Tripson S, Rudler M, et al (2015) FOUR score, a reliable score for assessing overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Neurocrit Care* 22:251-7
24. Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, et al (2001) Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 96:515-8
25. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al (2014) 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* 60:715-35
26. Strauss E, da Costa MF (1998) The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 45:900-4
27. Conn HO (1969) A rational program for the management of hepatic coma. *Gastroenterology* 57:715-23
28. Weiss N, Mutlu G, Essardy F, et al (2009) [The French version of the FOUR score: A new coma score]. *Rev Neurol (Paris)* 165: 796-802

29. Schiff S, Casa M, Di Caro V, et al (2016) A low-cost, user-friendly electroencephalographic recording system for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 63:1651–9
30. Amodio P, Montagnese S (2015) Clinical neurophysiology of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 5:S60–8
31. Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, et al (1957) The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 273:867–71
32. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, et al (2011) Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 141:1680-9 e1-2
33. Lai CH, Cheng PY, Chen YY (2011) Liver cirrhosis and risk of intracerebral hemorrhage: a 9-year follow-up study. *Stroke* 42:2615–7
34. Chavarria L, Cordoba J (2014) Magnetic resonance of the brain in chronic and acute liver failure. *Metab Brain Dis* 29:937–44
35. Alonso J, Cordoba J, Rovira A (2014) Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. *Semin Ultrasound CT MR* 35:136–52
36. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C (2004) Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 328:1046
37. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, et al (2011) Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 26:996–1003
38. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L (2014) 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* 61:642–59
39. Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, et al (1992) Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatology* 15:222–8
40. Cutler T, Mints G (2015) Lactulose vs Polyethylene Glycol for Treatment of Hepatic Encephalopathy. *JAMA Intern Med* 175:867–8
41. Patidar KR, Bajaj JS (2013) Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 28:307–12
42. Kimer N, Krag A, Gluud LL (2014) Letter: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy--authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 40:858–9
43. Ponziani FR, Gerardi V, Pecere S, et al (2015) Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications. *World J Gastroenterol* 21:12322–33
44. Ponziani FR, Scaldaferrri F, Petito V, et al (2016) The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis* 34:269–78
45. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al (2010) Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 362:1071–81
46. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al (2013) A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 108:1458–63
47. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, et al (2015) Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 41:39–45
48. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et al (2011) Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 34:853–61
49. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al (2014) Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 1390-7 e2
50. Bajaj JS, Riggio O (2010) Drug therapy: rifaximin. *Hepatology* 52:1484–8
51. De Leo C, Eftimiadi C, Schito GC (1986) Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. *Drugs Exp Clin Res* 12:979–81
52. Neff GW, Jones M, Jonas M, et al (2013) Lack of Clostridium difficile infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 47:188–92
53. Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, et al (2014) Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 59:1073–83
54. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR (2015) Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clin Proc* 90:646–58
55. Kao D, Roach B, Park H, et al (2016) Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 63:339–40
56. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al (2004) Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 41:38–43
57. Lefrant JY, Hurel D, Cano NJ, et al (2014) [Guidelines for nutrition support in critically ill patient]. *Ann Fr Anesth Reanim* 33:202–18
58. Merli M, Riggio O (2009) Dietary and nutritional indications in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 24:211–21
59. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, et al (2011) Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 106:1081–8
60. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C (2004) Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002798
61. Romero-Gomez M (2010) Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 11:1317–27
62. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al (2013) Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 57:2448–57
63. Jalan R, Kapoor D (2004) Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid. *Clin Sci (Lond)* 106:467–74
64. Simon-Talero M, Garcia-Martinez R, Torrens M, et al (2013) Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 59:1184–92
65. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al (2007) Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 46:1853–62
66. Saliba F, Camus C, Durand F, et al (2013) Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 159:522–31