



Encéphalopathie hépatique chez le patient atteint de cirrhose : nouveautés et recommandations pratiques



Rev Med Suisse 2010; 6: 1667-71

**S. Ditisheim
L. Spahr**

Drs Saskia Ditisheim et Laurent Spahr
Service de gastro-entérologie
et d'hépatologie
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
Saskia.I.Ditisheim@hcuge.ch
Laurent.Spahr@hcuge.ch

Hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: new aspects and practical recommendations

Hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis may present under various clinical aspects, although minimal and episodic forms are the most frequent in clinical practice. Except for the typical alteration of the level of consciousness, other clinical presentations may exist that require additional diagnostic tests and exclusion of other causes. Management of hepatic encephalopathy includes the eviction of the precipitating factor and prevention of recurrence. Medical therapy is mostly directed at the gut as the main source of neurotoxins, but drugs that aimed at correcting liver and brain alterations demonstrate some efficacy. Liver transplantation should be discussed in the presence of persistent symptoms despite optimal medical therapy.

L'encéphalopathie hépatique lors de cirrhose peut se présenter sous plusieurs formes, les plus fréquentes étant l'encéphalopathie minime et épisodique. A part les troubles de l'état de vigilance, d'autres formes cliniques existent pour lesquelles des examens complémentaires sont utiles au diagnostic. La prise en charge vise à corriger les facteurs ayant occasionné un épisode d'encéphalopathie, et à en prévenir la récurrence. Les traitements agissent essentiellement sur la flore intestinale, mais des substances agissent aussi efficacement sur le foie et le cerveau. Si les symptômes d'encéphalopathie hépatique sont mal contrôlés par le traitement médical, une transplantation hépatique peut être envisagée.

INTRODUCTION

Généralités

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication majeure de la cirrhose, avec un impact pronostic et socioéconomique pouvant représenter une indication à la transplantation hépatique. Faire le diagnostic d'une EH oriente la prise en charge et permet d'améliorer les manifestations cliniques par un traitement médical. Dans la majorité des cas, les symptômes sont contrôlés par l'éviction de situations pouvant précipiter une EH et par la prescription de substances agissant essentiellement sur la flore intestinale. Du fait des diverses formes cliniques que peut prendre l'EH, une classification a été proposée,¹ présentée dans le **tableau 1**. Dans cet article, nous nous limiterons à la prise en charge de l'EH de type C associée à la cirrhose en rappelant les diverses présentations cliniques, décrivant les aspects diagnostiques, et établissant des recommandations pour la prise en charge de cette affection fréquente.

Rappel physiopathologique

L'EH résulte de l'exposition du système nerveux central à des substances neurotoxiques pour la plupart issues du tube digestif, favorisée par l'insuffisance hépatique et la collatéralisation portosystémique (**figure 1**).² L'ammoniaque qui joue un rôle central dans l'EH est produite par divers organes (rein, muscle), mais surtout par l'activité uréase des bactéries coliques et le métabolisme de la glutamine dans l'intestin grêle. L'ammoniaque passe la barrière hémato-encéphalique, a un effet neurotoxique direct et crée un déséquilibre osmotique consécutif à son métabolisme accru au sein des astrocytes, altérant ainsi la neurotransmission cérébrale. D'autres mécanismes sont impliqués comme la production endogène de substances apparentées aux benzodiazépines,³ un état inflammatoire intracérébral ou une surcharge en manganèse.⁴

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les manifestations cliniques les plus fréquentes de l'EH sont représentées par des altérations de l'état de vigilance (**tableau 2**). Des troubles du comportement, parfois à connotation psychiatrique, ne sont pas rares, de même que des

Tableau 1. Classification des différentes formes d'encéphalopathie hépatique (EH)

(Adapté de réf. 1).

Types	Définitions	Catégories	Exemples	Fréquences relatives
A	Associée à une insuffisance hépatique aiguë		Hépatite fulminante	+
B	Associée à une collatéralisation portosystémique sans insuffisance hépatique		Thrombose de la veine porte	+
C	Associée à une cirrhose, une hypertension portale et des collatérales portosystémiques	Épisodique	Voir article	+++
		Persistante	Voir article	+
		Minime	Voir article	++

Tableau 2. Stades cliniques de l'encéphalopathie hépatique (EH)

(Adapté de réf. 6).

Stades	Etats de conscience	Troubles de personnalité	Troubles neurologiques
Infraclinique	Normal	Absents	Altérations neuropsychologiques
Stade 1	Normal/altération du rythme veille-sommeil	Ralentissement psychomoteur	Troubles de coordination et des praxies
Stade 2	Léthargie	Confusion, désorientation modérée, comportement anormal	Astérisis, ataxie
Stade 3	Somnolence mais réveillable	Désorientation marquée, comportement agressif	Astérisis, hyperréflexie
Stade 4	Coma non réveillable	Coma	Posture de décérébration

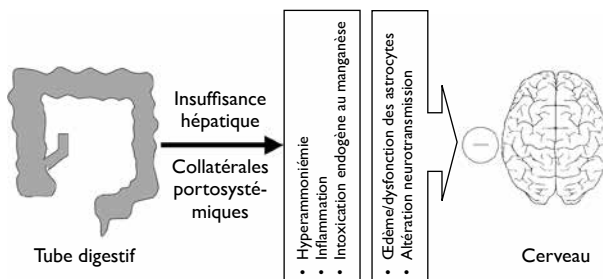


Figure 1. Schéma illustrant les principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une encéphalopathie hépatique (EH) lors de cirrhose

Tableau 3. Diagnostic différentiel à évoquer devant un trouble de l'état de vigilance chez un patient atteint de cirrhose

- Intoxication médicamenteuse/alcoolique
- Processus expansif intracrânien
- Etat infectieux (systémique, méningo-encéphalite)
- Crise épileptique
- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke
- Encéphalopathie portosystémique
- Autres encéphalopathies métaboliques (rénale, respiratoire)
- Encéphalopathie vasculaire

altérations motrices évoquant un syndrome parkinsonien.⁵ L'astérisis (*flapping tremor*) se distingue du tremblement parkinsonien et peut se voir lors d'autres encéphalopathies métaboliques (respiratoire, urémie). Une épilepsie, des signes neurologiques focaux, une paraparésie sur myélopathie porto-cave ou encore une dégénérescence cérébrale pseudo-wilsonienne sont exceptionnels et restent des diagnostics d'exclusion. Finalement, une altération du rythme nyctéméral se manifestant par des difficultés d'endormissement est fréquente (environ 50%⁶) et rapportée dès les stades précoces d'EH.

DIAGNOSTIC

Il n'existe pas de test ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes pour poser avec certitude un diagnostic d'EH. Celui-ci est suspecté chez un patient porteur d'une maladie chronique du foie associée à des signes de collatéralisation portosystémique, qu'ils soient cliniques (*caput medusae*), endoscopiques (varices œsogastriques) ou radiologiques (collatérales abdominales), et ce après avoir raisonnablement exclu toutes autres causes. Le **tableau 3** rappelle le diagnostic différentiel à évoquer devant des troubles de l'état de conscience chez un patient atteint de cirrhose.

Les examens diagnostiques à disposition sont décrits dans le **tableau 4**. L'examen clinique cherche à détecter des troubles de l'état de vigilance, une perte de tonus des muscles extenseurs des mains lors d'extension des bras, mains relevées et doigts écartés (astérisis), et d'éventuels signes parkinsoniens (rigidité et de bradykinésie). Il est recommandé de rechercher une EH minime (anciennement subclinique) plus particulièrement dans certaines situations (**tableau 5**), notamment en raison du risque d'accident de la circulation.⁷ Dans cette situation, l'examen neurologique étant par définition normal, on emploie une batterie de tests psychométriques dont les résultats sont comparés à ceux d'une population contrôle appariée pour le sexe, l'âge et le niveau d'éducation. Les tests neurophysiologiques sont plus objectifs et non influencés par des phénomènes d'apprentissage, mais sans corrélation parfaite avec les signes neurologiques.

L'imagerie abdominale souvent pratiquée chez ces patients permet de visualiser d'éventuelles collatérales (shunt spléno-rénal, varices œsogastriques, collatérales rétropéritonéales) pouvant favoriser une EH, alors que l'imagerie cérébrale a essentiellement pour but d'exclure d'autres diagnostics (**tableau 3**). La mise en évidence à l'IRM cérébrale d'une hyperintensité en T1 au niveau des noyaux gris centraux décrite chez une majorité de patients atteints



Tableau 4. Examens complémentaires à disposition pour le diagnostic d'encéphalopathie hépatique (EH)

EEG: électroencéphalogramme; IRM: imagerie par résonance magnétique.

	Types de tests	Limitations
Examen clinique	Recherche d'un astérisis (flapping tremor)	Peu sensible, peu spécifique
Tests neuro-psychologiques	Batterie de tests psychométriques	Durée du test. Nécessité de valeurs normatives avec population contrôlée
Tests neuro-physiologiques	EEG, potentiels évoqués	Coûteux, personnel qualifié. Sensibilité et spécificité imparfaites
Neuroradiologie	CT-scan cérébral	Permet surtout d'exclure un processus expansif
	IRM cérébrale	Hyperintensité pallidale non corrélée à l'état de vigilance
Ammoniémie	Dosage (sang veineux)	Élévation non spécifique lors de cirrhose. Important recouvrement des valeurs selon les stades cliniques d'EH

Tableau 5. Situations cliniques lors de cirrhose devant faire rechercher une encéphalopathie hépatique (EH)

Patients ayant une activité à risque accru d'accidents

- Conducteur de véhicule
- Travailleur manuel

Patients avec des plaintes d'ordre cognitif

- «J'ai de la difficulté à effectuer telle ou telle chose»
- «Je me sens par moment confus»

Patients dont les collègues/proches observent une diminution de performance/attention

de cirrhose est consécutive à des dépôts tissulaires de manganèse⁴ sur intoxication endogène. Sans relation avec les symptômes neurocognitifs de l'EH, ces hyperintensités prédominantes dans le pallidum sont corrélées à l'intensité de signes parkinsoniens.⁸

Il est courant de doser l'ammoniaque dans le sang veineux lors de cirrhose, afin de déterminer la présence ou non d'une EH. Or, l'élévation de l'ammoniémie veineuse chez ces patients résulte de l'insuffisance hépatique et de la collatéralisation portosystémique, avec un recouvrement important (*overlap*) des valeurs selon les stades cliniques de l'EH. Ce recouvrement est moindre avec un dosage artériel qui n'est que peu pratiqué pour des raisons évidentes. Alors qu'une hyperammoniémie veineuse provoquée par voie orale après une charge protéique prédit la survenue d'épisodes ultérieurs d'EH,⁹ nous sommes en train d'évaluer la valeur d'un test similaire mesurant l'ammoniémie dans le sang capillaire (lobe de l'oreille) à l'aide d'une technique de mesure rapide par bandelettes réactives au lit du malade.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge de patients atteints d'EH vise à améliorer les symptômes neurologiques et la qualité de vie en

identifiant et corrigeant les facteurs précipitants, le plus souvent par le biais d'une réduction de la charge ammoniacque du tube digestif. Évaluer l'efficacité de traitements de l'EH est difficile à cause de la nature fluctuante des manifestations cliniques et de leur amélioration parfois avec la seule prise en charge médicale standard. Néanmoins, à la lueur des données récentes de la littérature et de la pratique quotidienne, nous sommes en mesure d'effectuer quelques recommandations de traitements agissant sur les organes cibles (figure 2).

Encéphalopathie hépatique de type C épisodique

Il s'agit de la situation la plus fréquente. Le tableau 6 donne des recommandations de prise en charge. Un état de confusion justifie une hospitalisation. Dans un contexte d'hémorragie digestive, la réduction du temps de contact du sang avec la lumière digestive peut être atteinte tant par un agent osmotique non spécifique (par exemple polyéthylène glycol) que par des disaccharides par voie orale. Si l'état de conscience est trop altéré, l'administration de disaccharides en lavement est efficace (par exemple 400 ml de lactitol dans un grand lavement, à répéter au besoin). La réduction des apports protéiques, longtemps préconisée lors d'épisodes d'EH, est inutile et risque d'aggraver l'état nutritionnel déjà précaire de ces patients.¹⁰ Donner une prophylaxie médicamenteuse après la mise en place d'un TIPS (shunt intrahépatique par voie transjugulaire) pour prévenir une EH n'est pas indiquée.¹¹

Un état infectieux (liquide d'ascite, foyer pulmonaire, infection urinaire) doit être activement recherché, car la fièvre est souvent absente. S'il n'y a pas d'infection documentée et si l'EH persiste après avoir recherché d'autres causes, il est courant d'initier une antibiothérapie à large spectre (quinolones, céphalosporines) pendant quelques jours qui tend à améliorer rapidement les symptômes.

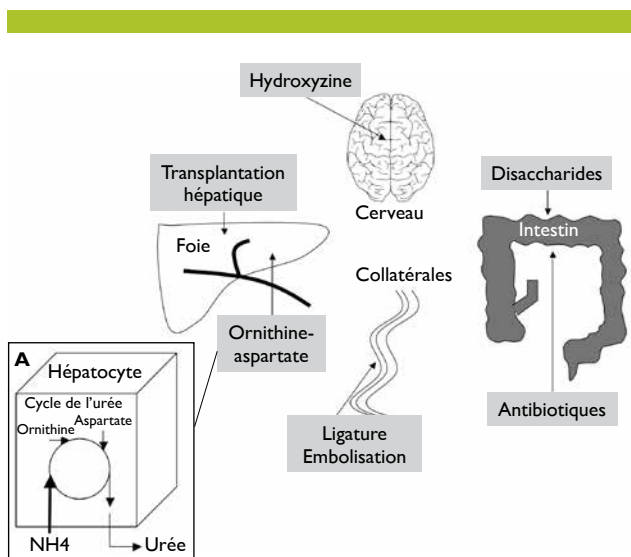


Figure 2. Principales cibles thérapeutiques dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique (HE)

A. Illustration simplifiée du mode d'action de l'ornithine-aspartate au niveau de l'hépatocyte.



Tableau 6. Propositions de prise en charge de l'encéphalopathie hépatique (EH)

TIPS: shunt intra-hépatique par voie transjugulaire; OA: ornithine-aspartate.

Identifier	<ul style="list-style-type: none">• Facteurs précipitants<ul style="list-style-type: none">– Hémorragie digestive– Sédatifs– Déshydratation, troubles électrolytiques– Constipation– Infection– Atteinte hépatique par substance hépatotoxique, ischémie, etc.• Facteurs aggravants<ul style="list-style-type: none">– Présence de grosses collatérales portosystémiques ou TIPS– Insuffisance hépatique grave
Corriger	<ul style="list-style-type: none">• Diminuer temps de contact avec tube digestif (osmotique non spécifique, disaccharides par voie orale ou en lavement)• Stopper tous les médicaments non vitaux, recherche de toxiques/sédatifs• Correction troubles hydro-électrolytiques• Bilan infectieux (ascite, sang, urine, poumon), initier antibiothérapie large spectre
Prévenir	<ul style="list-style-type: none">• Proscrire des sédatifs en dehors d'un syndrome de sevrage• Pas de TIPS si âge > 65 ans ou si antécédent d'EH• Grosse(s) collatérale(s) accessible(s) à ligature/embo- lisation?• Envisager disaccharides, antibiotiques ± OA à long terme, corriger éventuelle carence en zinc• Le patient est-il candidat à une transplantation hépatique?

Les antibiotiques ont un rôle important pour prévenir la récurrence d'épisodes d'EH quand l'administration de disaccharides ne suffit pas ou est mal supportée. La néomycine n'est plus commercialisée car démontrée neurotoxique. Nous utilisons régulièrement le métronidazole à faible dose (1 à 2 x 250 mg PO/jour en alternance) dont la prescription à long terme (au-delà d'une année) peut être poursuivie sans risque majeur de polyneuropathie (expérience personnelle), mais qui peut être associée à un effet «antabuse» lors de consommation d'alcool. Un autre antibiotique, la rifaximine, encore non disponible en Suisse, s'avère très efficace pour prévenir des épisodes d'EH. Une étude prospective randomisée contrôlée portant sur près de 300 patients (dont la majorité prenaient des disaccharides) a démontré une diminution de plus de 50% de survenue d'épisodes d'EH sur une période de deux ans en l'absence d'effets secondaires graves.¹²

Si la combinaison de disaccharides et d'antibiotiques n'a pas l'effet escompté, on peut rechercher une éventuelle carence en zinc, élément impliqué dans le métabolisme protéique, dont la substitution peut être associée à un bénéfice clinique.

Encéphalopathie hépatique de type C persistante

Cette forme assez rare d'EH survient essentiellement chez des patients porteurs de gros shunts portosystémiques (naturels ou consécutifs à la mise en place d'un TIPS ou d'un shunt porto-cave chirurgical), et qui développent de façon itérative des épisodes d'EH sans facteurs précipitants clairement identifiables. Le traitement de disac-

charides et d'antibiotiques étant souvent insuffisant, des conseils diététiques sont utiles (protéines végétales plutôt qu'animales), la possibilité d'une embolisation radiologique d'un gros shunt devrait être évoquée, et la transplantation hépatique envisagée. Si celle-ci est réalisée, la régression des signes neurologiques peut être incomplète dans les formes graves d'EH.

On peut optimiser le traitement médicamenteux par du L-ornithine-L-aspartate, un complexe d'acides aminés par voie orale qui stimule le métabolisme intrahépatocyttaire de l'urée et diminue l'ammoniémie (figure 2). Le bénéfice clinique a été établi chez des patients avec des stades I à II d'EH,¹³ et nous avons observé plusieurs cas d'amélioration tout à fait nette chez des patients avec une EH de type C invalidante, insuffisamment contrôlée par une association disaccharides-antibiotiques. Ce médicament est disponible sur ordonnance mais n'est pas remboursé par l'assurance de base. Le prix d'un mois de traitement (Hepa-Merz sachet à 5 gr, 3 x 1 à 2 sachets par jour) se situe aux alentours de Fr 200.– à Fr 400.–.

Encéphalopathie hépatique de type C minime

Cette forme d'EH lors de cirrhose est sous-évaluée, se situant entre 50 et 80%, et elle affecte considérablement la qualité de vie. Le bénéfice des disaccharides est établi sur la base d'une étude portant sur 90 patients, dont 67% remplissaient les critères d'une EH minime, et montrant qu'un traitement de lactulose (30-60 ml visant à obtenir deux à trois selles molles par jour) sur une période de trois mois améliorait les troubles cognitifs et la qualité de vie par rapport à l'absence de traitement.¹⁴

Les sédatifs et somnifères sont contre-indiqués chez les patients atteints de cirrhose,⁶ alors que les troubles du sommeil sont fréquents. Se basant sur la dérégulation du rythme veille-sommeil en partie consécutive à une neurotransmission histaminergique H1 cérébrale altérée bien décrite dans la cirrhose, un traitement antihistaminergique a été testé sur un groupe de 35 patients.¹⁵ L'hydroxyzine (25 mg au coucher), mais pas le placebo, améliorait significativement la qualité du sommeil et corrigeait partiellement l'inversion du rythme nyctéméral mesuré par actigraphie.

CONCLUSION

L'EH affecte la qualité de vie des patients atteints de cirrhose, les expose à des risques dans leur vie quotidienne, et peut être une indication à une transplantation hépatique. En dehors de la présentation classique d'un trouble de l'état de vigilance, il existe des manifestations soit inhabituelles, soit difficiles à diagnostiquer sans faire appel à des examens spécialisés. En l'absence de test spécifique de l'EH, il faut exclure d'autres causes aux symptômes et nuancer la valeur de l'ammoniémie qui demeure un test assez imprécis.

La prise en charge de l'EH comporte l'identification et l'éviction du facteur précipitant, et la prévention d'épisodes ultérieurs par le biais de disaccharides non absorbables (lactulose, lactitol), éventuellement associés à des antibiotiques. Le risque d'induire une EH après la mise en

place d'un TIPS doit être considéré. La candidature à une transplantation hépatique devrait être évoquée devant une EH mal contrôlée par le traitement médical. ■

Implications pratiques

- > Faire le diagnostic d'une encéphalopathie hépatique oriente la prise en charge et permet d'améliorer les symptômes
- > Le diagnostic d'encéphalopathie hépatique est parfois difficile, le dosage de l'ammoniémie étant un test imparfait
- > Le traitement médical agit sur la flore intestinale et sur des organes cibles comme le foie et le cerveau
- > Une encéphalopathie hépatique mal contrôlée est une indication à la transplantation de foie

Bibliographie

- 1 Mullen KD. Review of the final report of the 1998 working party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(Suppl. 1):11-6.
- 2 Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156-65.
- 3 Baraldi M, Avallone R, Corsi L, et al. Natural endogenous ligands for benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009;24:81-93.
- 4 Pomier-Layrargues G, Spahr L, Butterworth RF. Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet* 1995;345:735.
- 5 Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, et al. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: A distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol* 2003;60:521-8.
- 6 Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
- 7 * Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009;50:1175-83.
- 8 Spahr L, Vingerhoets F, Lazeyras F, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:774-81.
- 9 Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I, et al. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2002;37:781-7.
- 10 Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: Results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
- 11 Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled study. *J Hepatol* 2005;42:674-9.
- 12 * Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
- 13 Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:9-14.
- 14 * Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-59.
- 15 * Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, et al. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:744-53.

* à lire

** à lire absolument