



# Actualités diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine de l'encéphalopathie hépatique

Rev Med Suisse 2014; 10: 1612-6

**P. Deltenre**  
**D. Moradpour**

Dr Pierre Deltenre  
Pr Darius Moradpour  
Service de gastroentérologie  
et d'hépatologie  
CHUV et Université de Lausanne  
1011 Lausanne  
pierre.deltenre@chuv.ch  
darius.moradpour@chuv.ch

## Hepatic encephalopathy: recent developments

Hepatic encephalopathy is a neurological syndrome occurring in patients with liver failure or in those with a large porto-systemic shunt. In cirrhotic patients, the current classification comprises covert and overt encephalopathy. Diagnosis of covert encephalopathy requires sensitive tests. Lactulose and rifaximin are the two leading therapeutic options. Rifaximin is efficacious for maintaining remission from hepatic encephalopathy. Liver transplantation should be discussed in cirrhotic patients with encephalopathy.

L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique qui survient dans le cadre d'une dysfonction hépatique aiguë ou chronique, ou lorsqu'il existe un volumineux shunt porto-systémique. La classification actuelle de l'encéphalopathie survenant chez les malades cirrhotiques distingue les épisodes d'encéphalopathie non évidente cliniquement et les épisodes d'encéphalopathie clinique. Le diagnostic d'une encéphalopathie non évidente cliniquement repose sur la réalisation de tests sensibles. La lactulose et la rifaximine sont les traitements de référence. La rifaximine a démontré son efficacité pour prévenir les épisodes de récurrence d'encéphalopathie. Chez le malade cirrhotique, la survenue d'une encéphalopathie doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique.

## INTRODUCTION

L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique réversible qui survient dans le cadre d'une dysfonction hépatique, qu'elle soit aiguë ou chronique.<sup>1-3</sup> Elle est le plus souvent observée chez un malade souffrant de cirrhose. Sa physiopathologie n'est pas complètement élucidée. Les mécanismes impliqués font intervenir diverses substances neurotoxiques, en particulier une hyperamoniémie, ainsi qu'une augmentation de la barrière hémato-encéphalique et des perturbations de la neurotransmission. Des travaux récents suggèrent que le syndrome de réponse inflammatoire systémique observé à la suite d'une infection pourrait aussi jouer un rôle dans la physiopathologie.<sup>4</sup>

La survenue d'une encéphalopathie a indiscutablement une valeur pronostique défavorable dans l'histoire naturelle de la cirrhose. Des données récentes ont rapporté un taux de mortalité supérieur à 50% à un an chez les malades porteurs d'une cirrhose alcoolique présentant une encéphalopathie clinique.<sup>5</sup>

Ces dernières années, plusieurs avancées sont survenues d'un point de vue diagnostique et thérapeutique. Le but de cet article est de faire le point sur ces développements. Nous aborderons successivement les classifications de l'encéphalopathie hépatique les plus fréquemment utilisées, les tests permettant de dépister une encéphalopathie, ainsi que les traitements disponibles.

## CLASSIFICATIONS DE L'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

Toute une série de désordres neurologiques d'intensité variable peuvent être observés en cas d'encéphalopathie hépatique. Les plus caractéristiques sont ceux en rapport avec l'altération de l'état de conscience. Les épisodes d'encéphalopathie peuvent être classés en fonction de leur intensité et/ou de leur caractère récidivant.

La classification de West-Haven est largement utilisée.<sup>6</sup> Elle distingue cinq stades. Le stade 0 est caractérisé par l'absence d'anomalie clinique, le stade I par des troubles modérés de l'attention, le stade II par une désorientation ou par un état léthargique, le stade III par une confusion ou par un état somnolent, et le stade IV par un coma. La principale faiblesse de cette classification est que l'iden-



tification des troubles modérés de l'état de conscience repose sur une appréciation subjective et qu'elle est sujette à une grande variabilité inter et intra-observateur. De plus, le stade 0 est hétérogène car il comprend des malades sans encéphalopathie et d'autres avec un degré d'encéphalopathie non cliniquement décelable. A l'inverse, la distinction entre les stades I et II est plus aisée et repose principalement sur l'existence d'une désorientation et/ou d'un astérisis.

En 1998, un groupe de travail a proposé une nouvelle classification en tenant compte des mécanismes sous-tendant l'apparition des perturbations de l'état de conscience lors des épisodes d'encéphalopathie. Leurs conclusions ont été reprises lors d'une conférence de consensus.<sup>7</sup> Elles ont été revues en 2007.<sup>8</sup> Les épisodes d'encéphalopathie hépatique peuvent être classés en trois groupes: a) ceux associés à une insuffisance hépatique aiguë (*encephalopathy associated with Acute liver failure*); b) ceux en rapport avec l'existence de shunts porto-systémiques (*encephalopathy associated with portal-systemic Bypass and no intrinsic hepatocellular disease*) et c) ceux associés à la cirrhose et à l'hypertension portale (*encephalopathy associated with Cirrhosis and portal hypertension/or portal systemic shunts*). L'encéphalopathie associée à la cirrhose peut être qualifiée d'épisodique lorsqu'elle s'accompagne d'un retour à un état neurologique normal (elle peut être précipitée par un facteur déclenchant, être spontanée ou récidivante), persistante en l'absence de retour à un état neurologique normal, ou minimale lorsqu'elle est uniquement décelable par la réalisation de tests sensibles chez un malade avec un examen clinique normal (**tableau 1**). En pratique, cette classification permet surtout de faire la différence entre une encéphalopathie minimale qui n'est pas cliniquement évidente et une encéphalopathie clinique caractérisée par l'existence d'une désorientation et/ou d'un astérisis.

On peut essayer d'établir une corrélation entre la classification de West-Haven et celle de la conférence de consensus de 1998 chez les malades cirrhotiques.<sup>9</sup> Les épisodes d'encéphalopathie non évidente cliniquement (*covert encephalopathy*)

correspondent aux stades d'encéphalopathie de grades 0-I de la classification de West-Haven, alors que les épisodes d'encéphalopathie cliniquement évidente (*overt encephalopathy*) correspondent aux stades d'encéphalopathie de grades II à IV de la classification de West-Haven (**figure 1**).

Une attention toute particulière doit être apportée à l'encéphalopathie minimale ou non cliniquement évidente car, malgré l'absence de symptômes cliniques, elle diminue la qualité de vie des malades en perturbant le sommeil, la capacité de travail et la vie sociale, ainsi qu'en augmentant le risque d'accidents de la route, de chutes et de traumatismes. L'encéphalopathie minimale ne peut être diagnostiquée que par des tests sensibles puisque, par définition, les malades qui en souffrent ne présentent pas de perturbations manifestes de l'état de conscience.

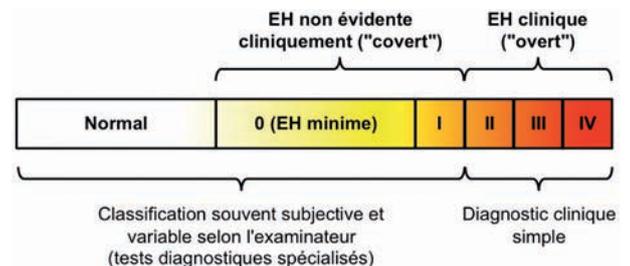
## TESTS DIAGNOSTIQUES

La toute première démarche diagnostique repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. L'interrogatoire de l'entourage peut apporter des informations utiles de ce point de vue. Une attention particulière doit être apportée à l'inversion du rythme nyctéméral qui constitue souvent une manifestation précoce de l'encéphalopathie hépatique. La démarche diagnostique passe aussi par l'exclusion des autres causes de perturbations de l'état de conscience (intoxication alcoolique, syndrome de sevrage, syndrome de Korsakoff, hématome sous-dural, psychoses, encéphalopathies d'origine métabolique...).

Les tests habituels pour poser le diagnostic d'une encéphalopathie hépatique sont l'électroencéphalogramme et la mesure des potentiels évoqués endogènes. Ces tests sont utilisés de longue date pour poser un diagnostic d'encéphalopathie hépatique mais ils ne sont facilement réali-

**Tableau 1. Classification de l'encéphalopathie hépatique**  
(D'après réf. 7).

Classification de l'encéphalopathie	Catégorie	Sous-catégorie
<b>A</b> Associée à une insuffisance hépatique aiguë	–	–
<b>B</b> En rapport avec l'existence de shunt porto-systémique	–	–
<b>C</b> Associée avec la cirrhose et l'hypertension portale	Episodique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Précipitée par un facteur déclenchant</li> <li>Spontanée</li> <li>Récurrente</li> </ul>
	Persistante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modérée</li> <li>Sévère</li> <li>Dépendante d'un traitement</li> </ul>
	Minimale	–



**Figure 1. Corrélation entre les classifications de West-Haven (boîte) et de la conférence de consensus ISHEN de 1998 pour l'encéphalopathie hépatique (EH)**<sup>9</sup>

ISHEN: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism.

L'encéphalopathie hépatique non évidente cliniquement (*covert hepatic encephalopathy*) comporte une dysfonction neuropsychiatrique sans désorientation ou astérisis. Des tests sensibles sont souvent nécessaires pour poser le diagnostic. Le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique clinique (*overt hepatic encephalopathy*) est plus facile. Le Glasgow Coma Scale est souvent utilisé dans les stades III et IV.



sables que chez les malades hospitalisés. L'imagerie cérébrale pourrait aussi être utile, en particulier la résonance magnétique nucléaire cérébrale avec des séquences de diffusion et la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire. A côté de ces méthodes, d'autres tests sensibles permettent de diagnostiquer une encéphalopathie hépatique minime. Les plus utilisés sont les tests psychométriques et ceux automatisés.

Les tests psychométriques, au nombre de cinq, sont des tests de connexion de symboles, d'attention et de précision qui évaluent le ralentissement psychomoteur, le déficit attentionnel et l'atteinte des fonctions exécutives.<sup>10</sup> Les résultats sont exprimés en nombre de déviations standards par rapport à une population appariée sur l'âge et le niveau d'éducation. La réalisation de ces tests n'est pas facile en pratique en raison du temps qu'ils nécessitent (au minimum 30 minutes).

Les tests automatisés fréquemment utilisés sont l'*Inhibitory Control Test* et le *Critical Flicker Frequency*. L'*Inhibitory Control Test* consiste à mesurer les capacités attentionnelles et d'inhibition.<sup>11</sup> En pratique, une séquence de lettres apparaît à intervalles réguliers et il est demandé au malade de signaler la présence de certaines séquences cibles. On lui demande aussi expressément de ne pas en signaler d'autres. Une application pour smartphone a récemment été développée, ce qui facilite son applicabilité.<sup>12</sup> Le *Critical Flicker Frequency*, littéralement *fréquence critique de clignotement*, consiste à mesurer les capacités d'attention du malade.<sup>13</sup> Il utilise une source lumineuse dont on fait varier la fréquence de scintillement de la plus rapide à la moins rapide. Il est demandé au malade de signaler à partir de quand il perçoit que la lumière envoyée n'est plus continue. Il s'agit d'un test rapide, simple et qui est corrélé aux tests psychométriques, mais qui nécessite un appareillage spécifique.

## TRAITEMENT

Les mesures thérapeutiques spécifiques sont de plusieurs ordres : la correction du facteur déclenchant éventuel, le traitement de l'épisode d'encéphalopathie et le traitement préventif de la récurrence.

La recherche d'un facteur précipitant fait partie intégrante de la prise en charge. Une infection, une hémorragie digestive, une déshydratation, une dégradation de la fonction rénale, un désordre hydro-électrolytique, une constipation, la présence d'un shunt porto-systémique (qu'il soit spontané ou secondaire à la mise en place d'un shunt intra-hépatique), la prise de médicaments sédatifs ou psychotropes en général doivent être systématiquement recherchés et, le cas échéant, un traitement spécifique doit être administré.

Le traitement de l'encéphalopathie repose de longue date sur l'utilisation de disaccharides non résorbables tels que le lactulose ou le lactitol. Il s'agit de médicaments qui ont une action laxative et qui diminuent l'absorption intestinale d'ammoniac. De plus, ils acidifient le pH intestinal, ce qui réduit la pullulation microbienne. Le lactulose est le disaccharide le plus souvent utilisé. Il peut être administré par voie orale ou par lavements en cas de troubles impor-

tants de l'état de conscience. La dose orale recommandée est celle permettant d'obtenir une exonération de deux à trois selles molles par jour. La compliance à ces traitements doit systématiquement être vérifiée car elle est souvent imparfaite en raison d'effets indésirables (ballonnement, diarrhée...). Une revue de la littérature faite en 2004 a conclu qu'il n'existait pas d'arguments suffisamment solides pour affirmer que ces médicaments avaient un effet bénéfique dans le traitement de l'épisode d'encéphalopathie.<sup>14</sup> Par contre, il existe un faisceau d'arguments suggérant l'efficacité de ces médicaments dans le traitement préventif de la récurrence.<sup>15</sup>

Les antibiotiques peu résorbés sont une autre classe de médicaments utilisés pour traiter l'encéphalopathie hépatique. L'utilisation de la néomycine, de la vancomycine et du métronidazole est rendue difficile en raison de leurs effets secondaires (néphrotoxicité, ototoxicité, neurotoxicité). La rifaximine est un antibiotique dérivé de la rifampicine qui est très peu résorbé (moins de 1%) et sans effet secondaire notable. Elle est active contre les bactéries cocci Gram positif, les bacilles Gram négatif et les anaérobies. Elle diminue leur production d'ammoniac. Elle permettrait aussi de restaurer la flore microbienne intestinale et de diminuer la translocation bactérienne. De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la rifaximine dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique, particulièrement dans la prévention de la récurrence. Dans une étude contrôlée randomisée, il existait une diminution du risque de récurrence de l'encéphalopathie et du nombre de réhospitalisations pour récurrence dans le groupe traité par rifaximine à la dose de 550 mg deux fois par jour par rapport au groupe placebo.<sup>16</sup> Une autre étude a démontré l'efficacité de la rifaximine à diminuer les erreurs de conduite faites sur un simulateur.<sup>17</sup> Une troisième étude a démontré que l'association de rifaximine et de lactulose était plus efficace que le lactulose seul pour traiter l'encéphalopathie clinique.<sup>18</sup> En Suisse, la rifaximine n'est pas encore disponible mais il est possible de l'importer sous le nom de Normix moyennant l'accord préalable de l'assurance-maladie du malade.

Chez les malades présentant un gros shunt porto-systémique, une embolisation doit parfois être discutée. Dans une étude rétrospective multicentrique récente, l'embolisation d'un shunt porto-systémique permettait d'obtenir une disparition des manifestations neurologiques en rapport avec l'encéphalopathie dans plus de 50% des cas après 100 jours. Cette technique mérite d'être tentée dans des cas bien sélectionnés, en particulier lorsque le score de MELD (*Model For End-Stage Liver Disease*) est inférieur à 11.<sup>19</sup>

Il est important de souligner que les besoins énergétiques et protidiques ne sont pas différents chez les malades présentant une encéphalopathie hépatique par rapport aux malades cirrhotiques sans encéphalopathie. Ils sont de l'ordre de 35-45 kcal et de 1,2-1,5 g de protéines par kg de poids corporel idéal.<sup>20</sup> Une restriction protéique n'est indiquée que chez les malades présentant une hémorragie digestive.

Enfin, compte tenu de sa valeur pronostique très défavorable chez les malades cirrhotiques, la survenue d'une encéphalopathie doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique.



## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'existence d'une encéphalopathie même minime diminue beaucoup la qualité de vie des malades. Elle peut être diagnostiquée par des tests sensibles. Après avoir exclu un facteur précipitant, la prise en charge thérapeutique repose sur l'utilisation de lactulose et de rifaximine. La rifaximine est le traitement de choix pour la prévention de la récurrence. Dans certains cas bien sélectionnés, l'embolisation d'un gros shunt porto-systémique peut être envisagée. La survenue d'une encéphalopathie doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### Implications pratiques

- > L'existence d'une encéphalopathie minime diminue la qualité de vie des malades
- > Un facteur précipitant doit toujours être recherché et le cas échéant corrigé
- > Les disaccharides non résorbables et la rifaximine sont les traitements de référence de l'encéphalopathie
- > S'il existe un gros shunt porto-systémique, une embolisation peut être envisagée
- > La survenue d'une encéphalopathie doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique

### Bibliographie

- 1 Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
- 2 Häussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:1187-90.
- 3 \*\* Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; epub ahead of print.
- 4 Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol* 2013;59:243-50.
- 5 Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.
- 6 Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-83.
- 7 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
- 8 \* 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.
- 9 \* Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: The design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-47.
- 10 Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-73.
- 11 Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591-600.
- 12 Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58:1122-32.
- 13 Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-85.
- 14 Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: Systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
- 15 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;137:885-91.
- 16 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
- 17 Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478-87.
- 18 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.
- 19 Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: A multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013;57:2448-57.
- 20 Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013;58:325-36.

\* à lire

\*\* à lire absolument