

Traitement et prévention de l'encéphalopathie hépatique

Felix Brunner^a, Jean-François Dufour^b, Andrea De Gottardi^b

^a Gastroentérologie, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Bern

^b Hépatologie, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Bern

L'encéphalopathie hépatique (EH) est un trouble réversible du système nerveux central lié à une insuffisance hépatique et/ou à un shunt porto-systémique. Il s'agit d'une complication fréquente chez les patients atteints de cirrhose hépatique. Il est estimé que 30 à 45% des patients cirrhotiques souffrent d'épisodes d'EH clinique et que 20 à 60% présentent une encéphalopathie hépatique minime (EHM), autrement dit des altérations neuropsychologiques subcliniques [1]. Une EH survient beaucoup plus rarement chez des patients sans cirrhose hépatique; dans ce cas, l'EH est due à un shunt porto-systémique congénital ou acquis ou à des déficits enzymatiques congénitaux du cycle de l'urée. Les manifestations cliniques de l'EH vont de troubles du sommeil (insomnie, hypersomnie), en passant par des altérations cognitives progressives (troubles de la mémoire, confusion, désorientation), des limitations des fonctions motrices (astérisis, tremblement et apraxie) et des troubles de la conscience jusqu'au coma. La détermination du degré de sévérité de l'EH est basée sur les critères de West-Haven (tab. 1) [2].

Outre le fait d'altérer la qualité de vie, l'EH est associée à une mortalité accrue [3]. La présence d'une EHM est pertinente étant donné qu'elle s'accompagne d'un risque accru de développer une EH clinique, que les patients risquent de chuter et qu'ils sont responsables de davantage d'accidents de la circulation en raison de leur aptitude à la conduite amoindrie [4, 5].

Sur le plan physiopathologique, des produits de dégradation neurotoxiques de l'intestin atteignent directement le cerveau par des shunts porto-systémiques ou par dégradation insuffisante dans le foie. Parmi ces produits, l'ammoniac semble jouer un rôle majeur; il est fabriqué par des bactéries dans le côlon sous forme de produit de dégradation de substances azotées ou par les entérocytes sous forme de produit du métabolisme de la glutamine. En plus de l'ammoniac, des cytokines et des substances apparentées aux benzodiazépines sont tenues responsables de la neurotoxicité.

Diagnostic de l'encéphalopathie hépatique

Le diagnostic d'une EH manifeste repose principalement sur l'examen clinique. Si un patient atteint de cirrhose hépatique connue se présente avec des troubles cognitifs, des troubles moteurs ou des altérations de la conscience, il convient en premier lieu de songer à une EH. D'autres diagnostics différentiels potentiels sont retenus ou exclus en fonction des manifestations cliniques et de l'ampleur des déficits neurologiques (tab. 2) [2].

L'astérisis (angl. *flapping tremor*) constitue un signe clinique typique. Il peut s'observer lorsque le patient a les bras tendus en avant, avec les mains en dorsiflexion. Il se produit alors un tremblement grossier avec des mouvements de flexion involontaires au niveau du poignet. Parfois, la détection d'une concentration sanguine élevée d'ammoniac peut être utile pour la pose du diagnostic. L'utilité de l'ammoniac comme facteur pronostique et comme facteur d'évolution fait l'objet de discussions controversées car la corrélation entre les valeurs d'ammoniac et les manifestations cliniques était variable dans différentes études cliniques [6–8].

La pose du diagnostic d'EHM est nettement plus laborieuse et elle requiert soit une évaluation neuropsychologique soit des tests supplémentaires nécessitant beaucoup de temps, qui pourraient naturellement être réalisés en cabinet médical [9]. L'utilisation d'une nouvelle application validée pour smartphone (Encephal-App – Stroop Test) est très prometteuse. L'examineur peut télécharger l'application sur un smartphone ou une tablette et expliquer au patient comment réaliser le test sur l'appareil [10].

Traitement de l'encéphalopathie hépatique clinique

Le cadre thérapeutique dépend de l'ampleur des altérations neurologiques. Les patients avec troubles du sommeil, troubles de la mémoire légers, ralentissement et astérisis peuvent recevoir un traitement médicamenteux en ambulatoire, avec des contrôles cliniques étroits. En cas de confusion, de désorientation et de troubles de la conscience, une hospitalisation est nécessaire afin que les patients puissent être surveillés et qu'un traitement puisse être initié. En cas de troubles de la conscience avancés, de forte confusion ou d'agitation, une surveillance continue dans une unité de soins intermédiaires ou de soins intensifs est indiquée. Les patients ayant un score ≤ 8 sur la GCS (Glasgow Coma Scale) font l'objet d'une intubation orotrachéale afin de protéger les voies respiratoires.

Les épisodes d'encéphalopathie hépatique sont souvent provoqués ou accentués par un facteur déclenchant

Les principaux facteurs déclenchants qui doivent être recherchés activement et éliminés incluent les hémorragies gastro-intestinales, la péritonite bactérienne spontanée, les infections, la déshydratation, les troubles électrolytiques et la constipation (tab. 3) [2]. En cas de

suspicion d'hémorragie gastro-intestinale, les patients devraient avoir facilement et rapidement accès à un examen gastroscopique, étant donné que le risque d'hémorragie variqueuse est élevé dans cette population. Les patients cirrhotiques chez lesquels une hémorragie gastro-intestinale est soupçonnée devraient recevoir une antibiothérapie par céphalosporine de 3^e génération (par ex. ceftriaxone), somatostatine ou terlipressine et inhibiteur de la pompe à protons. Une péritonite bactérienne spontanée est également traitée par ceftriaxone durant 5 jours. Les autres infections devraient faire l'objet d'un traitement anti-infectieux empirique.

La restriction protéique pour traiter l'encéphalopathie hépatique ne présente pas d'avantage

Au contraire, une étude randomisée est parvenue à démontrer qu'en cas d'apports protéiques normaux (1,2 g/kg de poids corporel par jour), l'évolution de l'EH n'était pas plus défavorable qu'en cas de restriction protéique, mais que les patients souffraient moins de catabolisme protéique [11].

Disaccharides non absorbables

Le lactulose et le lactitol sont des disaccharides composés respectivement de galactose-fructose et de sorbitol, ils ont un effet laxatif et abaissent la concentration sanguine d'ammoniac par le biais de divers mécanismes. Ne pouvant pas être scindés et absorbés dans l'intestin grêle stérile, ils atteignent sous forme inchangée le caecum où ils sont métabolisés par des bactéries, ce qui se traduit parfois par une baisse du pH dans le côlon. Le milieu plus acide entraîne une protonation de l'ammoniac. A son tour, l'ammonium qui est chargé positivement ne peut plus être absorbé par l'intestin. En raison de la baisse du pH, la flore intestinale est modifiée au profit d'espèces qui dégradent les glucides et il en résulte une quantité moindre d'ammoniac. Enfin, le gradient osmotique accru est à l'origine d'une accélération du transit colique [12].

Le lactulose est utilisé depuis des décennies comme traitement de choix pour l'EH. Une méta-analyse a confirmé l'efficacité du lactulose par rapport au placebo dans le traitement de l'EH. Toutefois, l'effet disparaissait lorsque dans une analyse de sous-groupe, seules les deux études les plus qualitatives étaient prises en compte [13]. Bien que les preuves en faveur de l'efficacité du lactulose puissent être remises en cause, l'utilisation de cette substance pour le traitement de l'EH est clairement recommandée par les experts.

La dose de lactulose par voie orale est fonction de l'effet laxatif. L'objectif est d'obtenir deux à trois selles molles par jour. Il est essentiel d'ajuster régulièrement la dose. Généralement, le traitement est initié à une dose de 10 à 20 g de lactulose (15 à 30 ml de Duphalac®) ou de 10 g de lactitol (Importal®) deux à quatre fois par jour. Dans des situations particulières où le lactulose ne peut pas être administré par voie orale ou par sonde d'alimentation, il est possible d'administrer le lactulose sous forme de lavements, contenant 200 à 300 g de lactulose (300 à 450 ml de Duphalac®) dilué avec 700 ml d'eau, quatre à six fois par jour. En raison des effets indésirables gastro-intestinaux, incluant diarrhée, flatulences, crampes abdominales et nausées, les patients ont souvent des difficultés d'observance. Si le lactulose est administré à une dose trop élevée, la diarrhée peut être à l'origine d'une déshydratation et de troubles électrolytiques. Il est estimé que les erreurs de dosage du lactulose constituent une cause fréquente de ré-hospitalisations évitables chez les patients cirrhotiques [14].

Rifaximine

Dans le passé, les antibiotiques, et avant tout les aminoglycosides, étaient utilisés avec succès dans le traitement de l'EH [13], mais ils étaient associés au risque d'effets indésirables systémiques. L'antibiotique non absorba-

Tableau 1

Critères de West-Haven pour l'évaluation semi-quantitative de l'état mental.

Grade 1	Léger ralentissement Euphorie ou états anxieux Baisse de l'attention Difficultés de calcul pour les additions
Grade 2	Léthargie ou apathie Désorientation spatio-temporelle minime Altérations légères de la personnalité Comportement inadéquat Difficultés de calcul pour les soustractions
Grade 3	Somnolence allant jusqu'à un état de demi-stupeur, mais réaction aux stimuli verbaux Confusion Désorientation sévère
Grade 4	Coma, absence de réaction aux stimuli verbaux ou douloureux

Tableau 2

Examens qui peuvent être réalisés, sur la base de l'anamnèse et des symptômes, chez les patients cirrhotiques avec des signes d'encéphalopathie hépatique.

Etiologie de l'encéphalopathie non hépatique	Examens
Cérébrale	
Hémorragie intracrânienne – Hématome sous-dural – Hémorragie sous-arachnoïdienne – Hémorragie intracérébrale	TDM, IRM
Accident vasculaire cérébral	IRM
Infection cérébrale – Méningite – Abscès cérébral – Encéphalite	Ponction lombaire IRM
Epilepsie	EEG
Métabolique	
Hypo-/hyperglycémie, acidocétose	Glucose sérique
Hypoxie, hypercapnie	Analyse du sang artériel
Insuffisance rénale aiguë, urémie	Créatinine, urée
Troubles électrolytiques	Sodium, potassium, calcium
Toxique-médicamenteuse	
Intoxication alcoolique	
Benzodiazépines, opiacés	Dépistage toxicologique
Encéphalopathie de Wernicke	IRM
Délire de sevrage alcoolique	

Prévention de l'encéphalopathie hépatique

Dans une étude randomisée avec une période d'observation de 1 an, le lactulose a réduit efficacement les épisodes d'EH clinique chez les patients atteints de cirrhose hépatique (11 vs 28%; Number Needed To Treat 4). Le risque d'EHM était également diminué [20]. Le lactulose est également efficace en prévention secondaire après un épisode d'EH [21]. Dans une étude randomisée ouverte, la prise d'un *probiotique* contenant plusieurs souches bactériennes (VSL#3) a diminué de moitié la survenue d'une EH [22]. Par ailleurs, le même probiotique semble être aussi efficace que le lactulose pour la prévention secondaire [21]. Toutefois, le produit VSL#3 n'est pas autorisé en Suisse et on ne sait pas si d'autres produits avec une composition différente des souches bactériennes ont une efficacité comparable.

Chez les patients ayant été victimes d'au moins deux épisodes d'EH, la rifaximine a réduit efficacement la récurrence de l'EH par rapport au placebo (22 vs 46%; Number Needed To Treat 4). Dans les deux groupes, 91% des patients prenaient en plus du lactulose [18]. En cas de prise prolongée (≥ 24 mois) également, la rifaximine semble prévenir efficacement la survenue d'épisodes d'EH, sans survenue accrue d'effets indésirables [23].

Conclusion

L'EH est une complication fréquente chez les patients atteints de cirrhose hépatique. En plus d'altérer la qualité de vie, elle est à l'origine d'une mortalité accrue. En prévention primaire, le lactulose et éventuellement aussi les probiotiques préviennent la survenue d'épisodes d'encéphalopathie. Le traitement le plus efficace de l'EH clinique repose sur l'association lactulose + rifaximine. En prévention secondaire, un traitement à long terme par lactulose est recommandé dans les cas légers. Dans les cas sévères avec des épisodes fréquents ou graves d'EH, le traitement à long terme par rifaximine, le plus souvent en association avec du lactulose, doit être privilégié.

Correspondance:

Dr Felix Brunner
Gastroenterologie, Universitätsklinik
für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital
CH-3010 Bern
[felix.brunner\[at\]insel.ch](mailto:felix.brunner[at]insel.ch)

Références

La liste complète des références numérotées est disponible sous www.medicalforum.ch.

Tableau 3

Facteurs fréquents qui déclenchent ou accentuent une encéphalopathie hépatique.

Facteurs déclenchants	Examens
Hémorragie gastro-intestinale	Anamnèse (de l'entourage), toucher rectal, évolution de l'hémoglobine
Péritonite bactérienne spontanée	Ponction d'ascite à visée diagnostique – numération cellulaire, cultures
Autres infections	Examen clinique Analyse urinaire Radiographie thoracique
Constipation	Anamnèse, examen clinique Radiographie abdominale
Déshydratation	Examen clinique
Troubles électrolytiques	Analyses de laboratoire

ble rifaximine présente donc un intérêt: il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la rifamycine, avec une action bactéricide *in vitro* sur les bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et négatif [15]. La diminution de la flore intestinale bactérienne entraîne une réduction de la quantité d'ammoniac qui, comme mentionné ci-dessus, est synthétisé par des bactéries en tant que produit de dégradation des composants alimentaires azotés.

Deux méta-analyses ont montré que l'action de la rifaximine pour le traitement de l'EH était équivalente à celle du lactulose, mais que la rifaximine causait moins d'effets indésirables gastro-intestinaux [16, 17]. Parmi les effets indésirables les plus fréquents figurent les nausées, les vertiges, les céphalées et les crampes musculaires; dans l'étude réalisée en vue de l'enregistrement du produit, ces symptômes étaient aussi fréquents que dans le groupe placebo [18].

La posologie de la rifaximine varie en fonction du produit: Xifaxan® 2 × 550 mg, Colidimin® ou Normix® 3 × 400 mg par jour. Malheureusement, aucun de ces produits n'est commercialisé en Suisse et à notre connaissance, aucune demande d'autorisation n'a été déposée auprès de Swissmedic. La rifaximine est autorisée par la FDA et par plusieurs autorités réglementaires européennes et elle peut être commandée à l'étranger par toute pharmacie. Afin que les coûts soient pris en charge par la caisse-maladie, il est recommandé de faire une demande de garantie de prise en charge des coûts.

Dans une étude randomisée récente, l'association rifaximine + lactulose s'est révélée supérieure au traitement par lactulose seul en termes de réponse de l'EH (76 vs 51%) et de mortalité (24 vs 49%). Par ailleurs, la durée d'hospitalisation était significativement plus courte [19].