

Encéphalopathie hépatique minime : enjeux actuels

Covert hepatic encephalopathy: Current issues

Claire Perignon⁽¹⁾, Manon Allaire⁽¹⁾⁽²⁾,
Isabelle Ollivier-Hourmand⁽¹⁾,
Thông Dao⁽¹⁾

¹ Hôpital Côte de Nacre,
Service d'Hépatogastroentérologie,
Nutrition et Oncologie Digestive,
Avenue de la Côte de Nacre,
14033 Caen,
France

² Unité Inserm-U1149,
Centre de recherche sur l'inflammation,
Paris,
France

e-mail : <dao-t@chu-caen.fr>

Résumé

Chez le patient cirrhotique, l'encéphalopathie hépatique minime (EHM) se définit par la présence d'anomalies neuropsychologiques détectables par des tests psychométriques ou neuropsychologiques sans signe clinique d'encéphalopathie hépatique associé. Sa fréquence est élevée, touchant entre 20 et 60 % des patients cirrhotiques hospitalisés. Elle est grave puisqu'elle est prédictive du premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique, constitue un facteur de mauvais pronostic et est associée à une surmortalité. L'EHM impacte également la vie courante par augmentation des accidents de la circulation et domestiques. Les méthodes diagnostiques sont complexes, nécessitent du temps et un praticien formé expliquant le faible taux de dépistage malgré l'existence de thérapies efficaces.

■ **Mots clés** : encéphalopathie hépatique minime, cirrhose, lactulose

Abstract

In patient with cirrhosis, minimal hepatic encephalopathy (MHE) is defined by the presence of neuropsychological abnormalities detectable by psychometric or neuropsychological tests without any clinical sign of hepatic encephalopathy. Its frequency is high, affecting between 20 and 60% of hospitalized cirrhotic patients. MHE is predictive of the occurrence of clinical hepatic encephalopathy, is a factor of poor prognosis and is associated with higher mortality. MHE also impacts everyday life by increasing traffic and household accidents. Diagnostic methods are complex, require time and a trained practitioner which explains the low screening rate despite the existence of effective therapies.

■ **Key words**: covert hepatic encephalopathy, cirrhosis, lactulose

Introduction

L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique compliquant une dysfonction hépatique aiguë ou chronique. Elle peut être divisée en 3 catégories ; le type A associé à une insuffisance hépatocellulaire (IHC) aiguë, le type B à une hypertension portale sans cirrhose et le type C à une cirrhose. Cette dernière est elle-même divisée en deux entités particulières ; l'encépha-

lopathie hépatique clinique (EHC) qui se manifeste par des signes cliniques allant de la simple désorientation temporo-spatiale jusqu'au stade de coma et l'encéphalopathie hépatique minime (EHM) définie par la présence d'anomalies neuropsychologiques détectables par des tests psychométriques sans signe clinique (*tableau 1*) [1]. L'EHM correspond à une altération des fonctions supérieures pouvant toucher les capacités exécutives (capacité d'anticipation,

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : T. Dao

Pour citer cet article : Perignon C, Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Dao T. Encéphalopathie hépatique minime : enjeux actuels. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 580-590. doi : 10.1684/hpg.2018.1625

doi: 10.1684/hpg.2018.1625

Tableau 1. Classification de l'encéphalopathie hépatique.

Type A	Insuffisance hépatique aiguë	
Type B	Hypertension portale sans cirrhose	
Type C	Cirrhose	Encéphalopathie hépatique minime
		Encéphalopathie hépatique clinique

d'organisation, d'inhibition, d'alternance de taches et de détection d'erreurs), ainsi qu'à un déficit attentionnel sans atteinte des capacités verbales et de communication orale. L'EHM touche environ 20 à 60 % des patients cirrhotiques et impacte leur qualité de vie (difficultés professionnelles, conduite automobile à risque, chutes à domicile). Elle est également prédictive de la survenue d'une EHC et est associée à une surmortalité [2]. Dans cette mini-revue, nous aborderons la physiopathologie, les conséquences ainsi que les stratégies diagnostiques et thérapeutiques de l'EHM.

“ L'encéphalopathie hépatique minime est définie par la présence d'anomalies neuro-psychologiques détectables par des tests psychométriques sans signe clinique d'encéphalopathie hépatique clinique associée ”

Physiopathologie

La physiopathologie de l'EHM est multifactorielle et complexe (*figure 1*). Plusieurs hypothèses ont été proposées mais traduisent en réalité une association de différents mécanismes synergiques [1].

Accumulation de substances neurotoxiques

Du fait d'une augmentation de la prolifération bactérienne et de la perméabilité intestinale, les patients cirrhotiques présentent une accumulation systémique de substances toxiques, qui, via la présence d'une IHC et de shunts porto-systémiques, va gagner la sphère cérébrale et altérer les fonctions neurologiques. L'ammoniac a longtemps été considéré comme la principale substance toxique impliquée dans l'EH. Il a une double origine : exogène à partir du tube digestif (dégradation des acides aminés par les bactéries intestinales) et endogène à partir du cerveau, des muscles et des reins. L'ammoniac est habituellement

dégradé en urée dans le foie via le cycle de Krebs puis éliminé par les reins. En cas d'IHC, les capacités de dégradation vont être altérées et conduire à un excès d'ammoniac systémique puis cérébral. Son accumulation cérébrale entraîne des changements morphologiques astrocytaires identiques à ceux rencontrés dans la maladie d'Alzheimer mais aussi la production de glutamine par les astrocytes. Cette production en excès va altérer les fonctions mitochondriales, favoriser la survenue d'un stress oxydatif et engendrer une carence énergétique cérébrale par surconsommation d'adénosine triphosphate (ATP).

Œdème astrocytaire

Par son action osmotique, la glutamine va aussi être responsable d'un œdème astrocytaire, présent dès le stade d'EHM et prédominant au niveau des noyaux gris centraux, des cortex frontaux, pariétaux et occipitaux. La glutamine sera ensuite de nouveau transformée en ammoniac, via le cycle du glutamate, entretenant ainsi le phénomène. L'inflammation, via certaines cytokines telles le TNF- α , IL-1 et IL-6 va également favoriser l'œdème astrocytaire. En effet, ces cytokines en augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, facilitent la diffusion intracérébrale d'ammoniac. Les mercaptans (provenant de la dégradation des acides aminés soufrés par les bactéries de la flore intestinale) et les acides gras à chaînes courtes, augmentés en cas d'IHC, pourraient également agir en synergie avec l'ammoniac.

Accumulation de neurotransmetteurs inhibiteurs

En cas d'IHC, on observe une accumulation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) du fait d'un défaut de catabolisme hépatique ainsi que des substances naturelles

Abréviations

BDT	Bloc Design Test
CFF	Critical Flicker Frequency
CRT	Continuous Reaction Time
DS	déviations standard
EEG	électro-encéphalogramme
EH	encéphalopathie hépatique
EHC	encéphalopathie hépatique clinique
EHM	encéphalopathie hépatique minime
GABA	acide gamma-aminobutyrique
ICT	Inhibitory Control Testing
IHC	insuffisance hépato-cellulaire
LOLA	L-ornithine-l-aspartate
NCT-A	Number Connection Test A
NCT-B	Number Connection Test B
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Sum Score
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	risque relatif

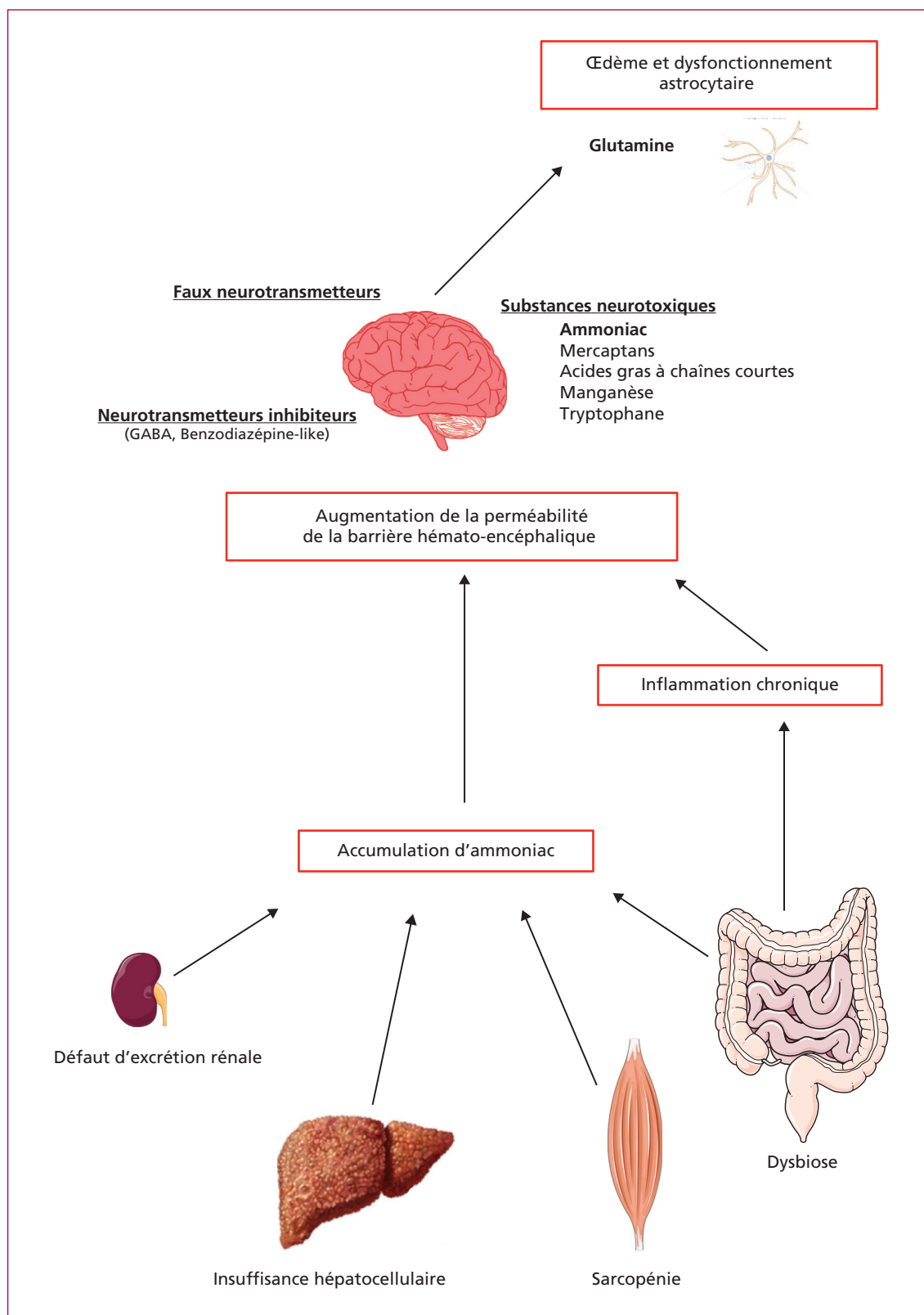


Figure 1. Physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique minime.

dites « *benzodiazépine-like* ». Or, le GABA et les benzodiazépines sont des neurotransmetteurs inhibiteurs et leur présence en excès va conduire, en interagissant avec leur récepteur respectif au sein du complexe récepteur GABA-récepteur benzodiazépine-canal chlore, à une augmentation des signaux inhibiteurs expliquant ainsi les troubles de la vigilance et le ralentissement psychomoteur. Ceci explique également pourquoi l'utilisation de benzodiazépines chez ces patients augmente le risque d'EH et est contre-indiqué.

Présence de faux neurotransmetteurs

L'ammoniac va aussi conduire au transfert à travers la barrière hémato-encéphalique d'acides aminés aromatiques en excès qui vont subir une bêta-hydroxylation et conduire à la réduction de la synthèse des catécholamines au profit de faux neurotransmetteurs comme la tyramine, l'octopamine et la bêta-phényléthanolamine. Ces faux neurotransmetteurs vont entrer en compétition avec la dopamine et la noradrénaline et se fixer à leur récepteur sans engendrer d'action physiologique induisant ainsi une diminution des signaux excitateurs et expliquant les symptômes extrapyramidaux de l'EH.

Autres hypothèses

L'IHC diminue aussi l'élimination biliaire du manganèse qui s'accumule au niveau du pallidum et entraîne une diminution de la transmission dopaminergique et favorise l'apparition de symptômes extrapyramidaux. Des anomalies de sécrétion de la mélatonine et l'accumulation de tryptophane (précurseur de la sérotonine) dans le sang ont aussi été décrites et jouent un rôle sur l'état de vigilance et le cycle nyctéméral.

“ L'accumulation de substances neurotoxiques est à l'origine d'un œdème et d'une dysfonction astrocytaire ”

Méthodes diagnostiques

Actuellement, le dépistage de l'EHM n'est pas systématique et peu réalisé en pratique courante du fait de méthodes diagnostiques complexes et chronophages. La première démarche diagnostique est simple et consiste à interroger les patients cirrhotiques et leur entourage (effet anosognosique de l'EHM) sur la présence de troubles du sommeil, de chutes, d'accidents domestiques tout en excluant des facteurs confondants potentiels (troubles neuropsychiatriques, médicaments psychoactifs,

la consommation active d'alcool ou autres toxiques). Afin de poser le diagnostic d'EHM, plusieurs stratégies ont été développées (tableau 2) :

“ Le dépistage de l'encéphalopathie hépatique minime n'est pas systématique et peu réalisé en pratique courante ”

Psychometric Hepatic Encephalopathy Sum Score

Le Psychometric Hepatic Encephalopathy Sum Score (PHES) (figure 2) est le gold standard pour le diagnostic d'EHM. Il est constitué de cinq tests psychométriques qui évaluent la vitesse motrice, l'orientation visuo-spatiale, la perception et la construction visuelle : 1) Le Number Connection Test A (NCT-A) consiste à relier des chiffres de 1 à 25 ; 2) le Number Connection Test B (NCT-B) consiste à relier des chiffres et des lettres selon le modèle 1-A-1-B-3-C, le plus rapidement possible ; 3) dans le line drawing test, le patient doit parcourir le chemin proposé sans toucher les lignes extérieures, l'analyse prendra en compte le nombre de dépassement de la ligne et le temps nécessaire pour terminer le parcours ; 4) pour le Circle Dotting Test, on calcule le temps nécessaire au patient pour faire un point dans les 100 cercles présents sur la feuille ; 5) le Bloc Design Test (BDT) consiste à analyser le nombre de symboles (correspondant au chiffre proposé dans la partie haute du tableau) dessinés dans les cases vides en 90 secondes. Une fois les cinq tests réalisés, les résultats, ainsi que l'âge et les années d'étude du patient, seront renseignées dans un logiciel (disponible sur le site www.redeh.org). Le résultat final sera exprimé en nombre de déviation standard (DS) par rapport à une population appariée sur l'âge et le niveau d'éducation. Un seuil ≤ -4 DS définit l'EHM (sensibilité : 79 %, spécificité : 93 %). Ce test est simple à utiliser mais il présente plusieurs limites : il est dépendant de l'âge et du niveau d'éducation, sujet à l'apprentissage, non reproductible, peu spécifique et nécessite du temps (durée de 30 à 40 minutes) [3].

L'Inhibitory Control testing

L'Inhibitory Control testing (ICT) est un test numérisé qui consiste à faire défiler sur un écran, toutes les demi-secondes, une suite de lettres en ordre aléatoire entre lesquelles sont irrégulièrement intercalées des lettres cibles x et y. Après un court apprentissage, on demande au patient d'appuyer sur un bouton à chaque fois qu'apparaît un x ou un y mais seulement si la lettre x succède à un y et que la lettre y succède à un x. L'ICT teste l'inhibition de

Tableau 2. Méthodes disponibles pour le diagnostic d'encéphalopathie hépatique minime.

Nom du test	Points forts	Limites
Psychometric Hepatic Encephalopathy Sum Score (PHES)	Gold standard	Influencé par l'âge et le niveau d'éducation Non reproductible Durée : 30 à 40 min Difficilement applicable en pratique clinique Sujet à apprentissage
Critical Flicker Frequency (CFF)	Corré à la mortalité Corré au risque d'EHC post TIPS Simple Reproductible Rapide Non influencé par l'âge et le niveau d'éducation	Équipement spécialisé
Continuous Reaction Time (CRT)	Simple Reproductible Rapide Non influencé par l'âge et le niveau d'éducation	Équipement spécialisé
Inhibitory Control Testing (ICT)	Simple Reproductible Rapide Non influencé par l'âge et le niveau d'éducation	Équipement spécialisé
Scan test	Simple Reproductible Rapide	Influencé par l'âge et le niveau d'éducation Sujets à apprentissage
Stroop test	Simple Rapide Reproductible	Équipement spécialisé Sujet à apprentissage
Animal Naming Test (ANT)	Simple Rapide Reproductible Peu coûteux	À valider
IRM/spectroscopie par résonance magnétique	Précis Permet diagnostic différentiel	Coûteux Nécessité plateau technique adapté et personnel formé

réponse (ensemble des processus permettant l'arrêt ou le changement des actions qui ne sont plus nécessaires ou qui sont inappropriés), qui est altérée en cas d'EHM. Un taux de plus de 5 erreurs appelées « leures » définit l'EHM (sensibilité : 88 %, spécificité : 77 %). Ce test est reproductible, simple, rapide, non influencé par le niveau d'éducation et par l'âge mais nécessite un équipement spécialisé [4].

Le Continuous Reaction Time

Le Continuous Reaction Time (CRT) repose sur l'enregistrement du temps mis par un sujet pour appuyer sur un bouton après audition d'un stimulus auditif. Ce test est répété à plusieurs reprises et permet d'obtenir le temps de

réaction motrice index (CRT index). En cas d'EHM, le temps de réaction sera plus lent et donc le CRT index diminué. L'EHM est définie par un CRT index < 1,9 (sensibilité : 93 %, spécificité : 92 %). Il n'y a pas d'influence de l'âge, du sexe ou d'effet d'apprentissage mais nécessite un équipement spécialisé [5].

Le Scan test

Le Scan test analyse le temps de réaction et le pourcentage d'erreurs du patient pour déterminer si des paires de chiffre (1-1 ; 5-5) sont présentes au sein d'une série de chiffres défilant sur un écran d'ordinateur. Ceci conduit au calcul d'un Z-score selon la formule : $Z_{scan} = \log(\text{temps de réaction} \times (1 + \text{Erreurs}/72 - [7,22 + 0,004 \times \text{âge} - 0,208 \times$

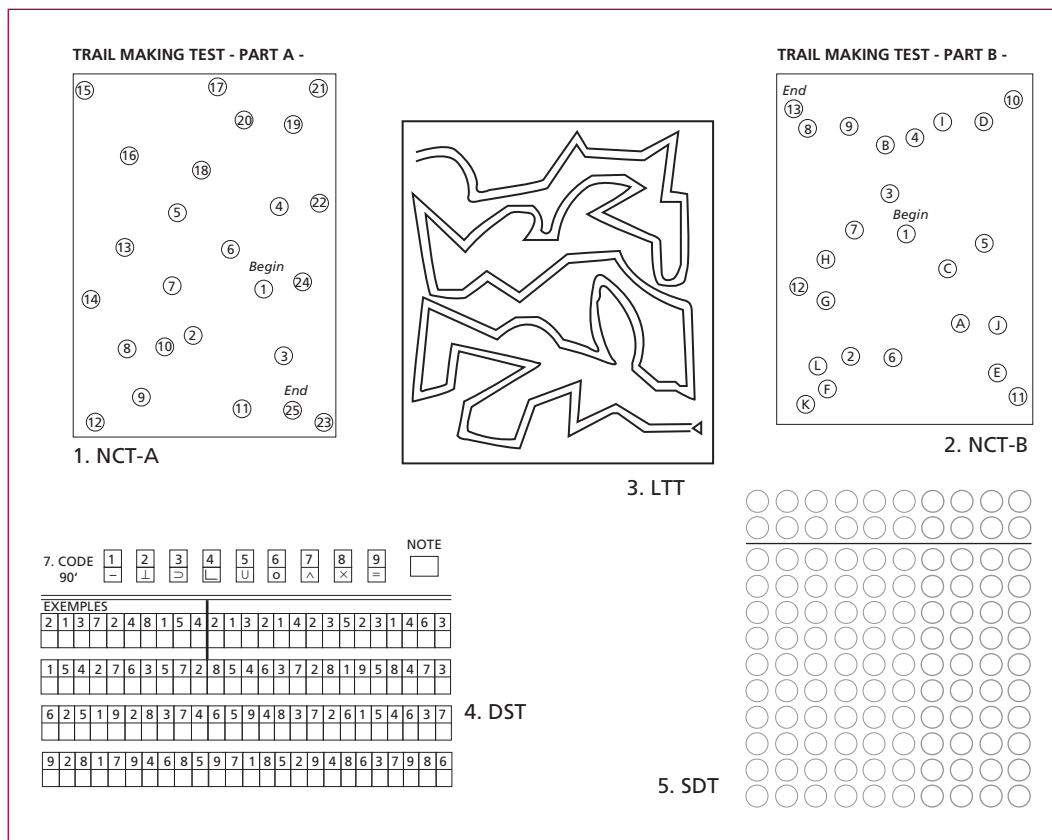


Figure 2. Psychometric Hepatic Encephalopathy Sum Score (PHES). D'après l'article « Encéphalopathie hépatique au cours de la cirrhose », de Pierre Berlioux et Christophe Bureau, POST'U 2014. <http://www.redeh.org/phesapp/datosE.html>

nombre années d'étude/0,18857)). Un Z score > 2,3 définit l'EHM. Cependant, ce test simple à réaliser dépend de l'âge et du niveau d'éducation et peut être faussé en cas de difficultés visuelles et de troubles de la mémoire. Il nécessite également un équipement spécialisé [6].

Le Stroop test

Le Stroop test est composé de deux épreuves, une épreuve dite « Off-Time » qui consiste à nommer la couleur des symboles ### (rouge, vert ou bleu) puis une épreuve dite « On-Time » où l'on demande au patient de nommer la couleur dans laquelle est écrit un mot (mot qui désigne une autre couleur). Pour obtenir les résultats du test, plusieurs variables vont être analysées : le temps nécessaire et le nombre de tours nécessaires pour obtenir 5 bonnes réponses consécutives pour le « Off et On time ». Un temps supérieur à 274.9 secondes (On-time + Off-time) définit l'EHM (sensibilité : 78 %, spécificité : 90 %). Elle

est d'utilisation facile, rapide et reproductible mais nécessite un équipement spécialisé.

L'Animal Naming Test

L'Animal Naming Test, proposé par une équipe italienne en 2017, consiste en la dénomination du plus grand nombre d'animaux en 60 secondes. La probabilité de présenter une EHM était de 61 % lorsque le score était < 15 et de 70 % quand il était < 10. Cependant la courbe de Receiver Operating Characteristic (ROC) dans la population testée montre des performances diagnostiques moyennes et ce test, bien que séducteur, reste à valider en pratique clinique [7].

Le Critical Flicker Frequency

Le Critical Flicker Frequency (CFF) consiste à analyser la fréquence critique de clignotement correspondant à la

fréquence à laquelle le patient va percevoir le passage d'une lumière rouge continue à une lumière discontinue. En cas d'EHM, l'œdème intracellulaire des cellules gliales intra rétiennes va altérer la fréquence critique de clignotement. Un seuil < 39 Hz définit d'EHM (sensibilité : 61 %, spécificité : 79 %). Ce test est reproductible, simple, rapide, non influencé par le niveau d'éducation et par l'âge. Il nécessite une vision binoculaire intacte, l'absence de cécité rouge-vert et un équipement spécialisé. À noter que les résultats peuvent varier au cours de la journée et ce test est sujet à l'apprentissage [8].

L'électro-encéphalogramme

En cas d'EHM, on observe sur l'électro-encéphalogramme (EEG) un ralentissement du rythme alpha entrecoupé d'ondes thêta et la présence d'ondes triphasiques à prédominance antérieure. Cependant ces anomalies sont peu spécifiques de l'EHM, peu corrélées aux tests psychomoteurs et peuvent être influencées par d'autres anomalies métaboliques.

L'étude des potentiels évoqués

L'étude des potentiels évoqués consiste à enregistrer les ondes générées au niveau du cortex frontal lors de la réalisation de tâches cognitives simples. L'EHM a été associée à une diminution de l'amplitude et un allongement de la latence de l'onde P300. Ces variations seront d'autant plus importantes que l'EH est sévère. Les résultats de ce test peuvent être influencés par l'âge et il peut exister un effet apprentissage.

L'IRM cérébrale

Sur l'IRM cérébrale, la présence bilatérale d'hypersignaux en séquence T1 au niveau des globus pallidus (surcharge en manganèse) et au niveau des voies cortico-spinales et de la substance blanche sous corticale (œdème cérébral) en séquence T2 sont en faveur du diagnostic d'EHM.

La spectroscopie par résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique est une méthode diagnostique non invasive qui permet d'étudier le métabolisme cérébral *in vivo*. En cas d'EHM, on observe une déplétion cérébrale en myo-inositol, une diminution de la choline et un excès de glutamine et de glutamate. Ces anomalies sont présentes dès le stade d'EHM et ont tendance à s'accroître avec la gravité de l'EH. Cette méthode est bien corrélée aux tests neuropsychologiques et pourrait être une mesure objective de l'EHM mais reste peu disponible en pratique clinique.

Ces différents tests sont médiocrement corrélés entre eux, reflétant le caractère multidimensionnel des troubles de l'EHM. Par ailleurs, les tests psychométriques sont

sujets à apprentissage ce qui limite leur répétition chez un même sujet.

“ Le Psychometric Hepatic Encephalopathy Sum Score semble le test de référence pour le diagnostic d'encéphalopathie hépatique minime ”

Quelle stratégie diagnostique ?

Si le PHES semble constituer le test de référence, il n'existe pas de méthode diagnostique validée, rapide, facilement accessible et faisant l'unanimité. Ce manque explique en partie le faible dépistage de l'EHM. En pratique, l'appréciation reste principalement clinique et aucun test ne peut être recommandé plus qu'un autre : le choix d'un test éventuel est dépendant de sa disponibilité et de l'expérience locale. Dans le cadre d'essais cliniques et d'études multicentriques, le recours aux tests est nécessaire et indispensable pour homogénéiser les patients : il est alors recommandé l'utilisation des tests psychométriques (PHES) en association avec un test automatisé (CRT, ICT, SCAN TEST ou STROOP TEST) ou un test neurophysiologique (EEG, CFF) [9]. L'IRM cérébrale et la spectrométrie apparaissent comme des perspectives intéressantes mais restent difficiles d'accès et coûteuses.

“ La démarche diagnostique pratique consiste à interroger les patients et leur entourage sur la présence de troubles du sommeil, de chutes et d'accidents domestiques ”

“ Dans le cadre d'études cliniques il est recommandé d'associer au PHES un test automatisé ou un test neuropsychologique ”

Impact de l'encéphalopathie hépatique minime

Du fait de définitions et de stratégies diagnostiques différentes dans la littérature, les données portant sur l'EHM sont hétérogènes. La prévalence varie de 20 à 60 % chez les patients cirrhotiques hospitalisés contre 30 à 45 % pour l'EHC. Il est important de souligner que la prévalence de l'EHM est élevée dès le stade de cirrhose compensée (46 % des patients Child-Pugh A, 40 % des patients Child-Pugh B et 13 % des patients Child-Pugh C) [10]. Dans une série de 200 patients cirrhotiques, le score de Child-Pugh n'était pas associé à la survenue de l'EHM contrairement à

un score de MELD > 15,5 et à une ammoniémie > 84,5 $\mu\text{mol/L}$ [11]. Les conséquences de l'EHM sont multiples et détaillées dans la figure 3.

“ La prévalence de l'encéphalopathie hépatique minime est de 20 à 60 % chez les patients cirrhotiques hospitalisés ”

“ L'encéphalopathie hépatique minime est fréquente dès le stade de cirrhose compensée ”

L'encéphalopathie hépatique minime est un facteur prédictif de l'encéphalopathie hépatique clinique

Comparativement aux patients sans EHM, le risque de développer une EHC est plus élevé en cas d'EHM (56 % versus 8 % à 2 ans, $p < 0,001$ dans une étude monocentrique prospective portant sur 116 patients cirrhotiques avec un suivi médian de 29 mois) [12]. Cette évolution vers l'EHC va changer l'histoire naturelle de la cirrhose en exposant les patients à un taux de mortalité de 64 % à 1 an et de 85 % à 5 ans.

“ L'encéphalopathie hépatique minime est un facteur prédictif d'encéphalopathie hépatique clinique ”

Elle est associée à la survenue de complications de la cirrhose et à une surmortalité

En 2017, une étude prospective multicentrique espagnole (320 patients suivis sur 5 ans) [13] a permis de mettre en évidence que les patients avec EHM avaient une cirrhose plus agressive en termes de complications. En effet, en comparaison aux patients indemnes d'EHM, l'EHM doublait le risque de progression de la cirrhose (définie par une complication : EHC, hémorragie digestive, ascite, ictère) qu'elle soit compensée (56 % versus 28 %, $p = 0,013$) ou décompensée (68 % versus 34 %, $p = 0,0001$) et était un facteur prédictif de progression vers une complication à moyen (3 ans) et long terme (5 ans) de la cirrhose compensée à court terme (1 an) pour la cirrhose décompensée. Les études sont discordantes en termes de mortalité du fait de leur hétérogénéité. Cependant dès 1999, il a été mis en évidence que l'EHM était associée à un risque de décès indépendamment du score de Child-Pugh. Ampuero *et al.* ont mis en évidence dans une étude multicentrique que l'EHM définie par le PHES n'était pas corrélée à la survie mais que l'EHM défini par le test CFF (< 39 Hz) était significativement associée à la survie à 5 ans chez les patients avec un score de MELD > 10. La survie à 5 ans dans cette étude des patients avec EHM définie par un CFF < 39 était de 68 % versus 82 % sans EHM. Un CFF < 39 et un score de MELD > 10 étaient prédictifs d'une mortalité élevée à 5 ans [14].

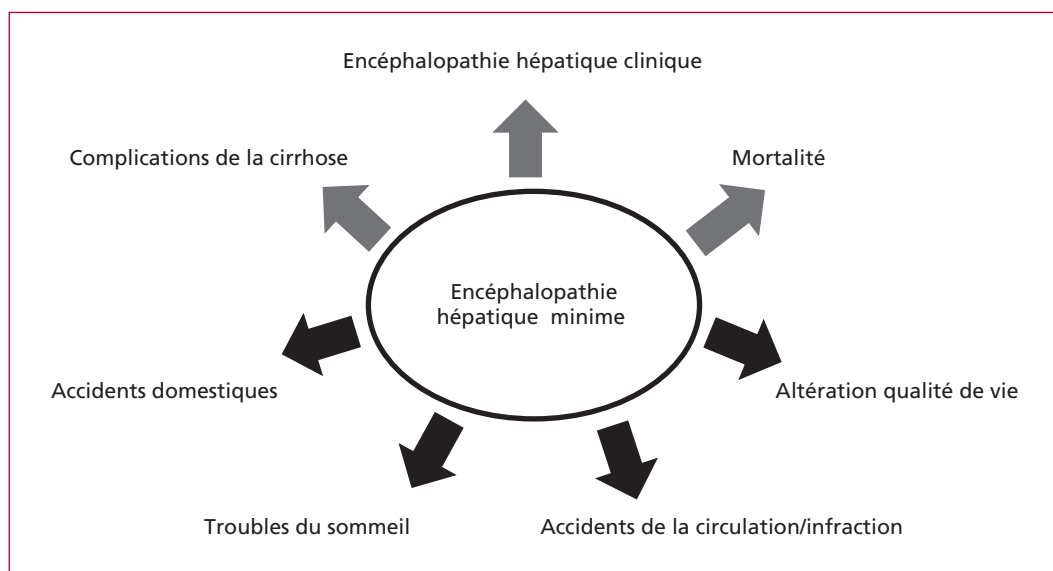


Figure 3. Impact de l'encéphalopathie hépatique minime.

“ L'encéphalopathie hépatique minime est le marqueur d'une cirrhose plus agressive en termes de risque de complications ”

Encéphalopathie hépatique minime et vie quotidienne

Accidents de la circulation

De par l'altération de la coordination visio-motrice et de la réponse inhibitrice, le ralentissement psychomoteur, le déficit attentionnel et l'asthénie, l'EHM diminue les capacités de conduite automobile. Un test de conduite réalisé avec un moniteur a montré une altération significative de la prise en main du véhicule, de l'adaptation à la circulation et de la prudence. Le nombre d'accidents et d'infractions est également plus élevé en cas d'EHM en comparaison aux patients cirrhotiques sans EHM, respectivement 17 % versus 3 % ($p = 0,004$) dans l'année précédant l'étude et 22 % versus 7 % ($p = 0,03$) dans l'année de suivi (étude rétrospective et prospective multicentrique) [15].

“ L'encéphalopathie hépatique minime diminue les capacités de conduite automobile et le nombre d'accidents et d'infractions sont augmentés ”

Encéphalopathie hépatique minime et accidents domestiques

L'incidence des chutes est plus élevée en cas d'EHM (40 % versus 12 % $p < 0,001$ dans une étude rétrospective multicentrique portant sur 130 patients) [10]. Elles sont associées à un plus grand nombre d'hospitalisation. Le risque de chute est encore plus marqué chez les sujets sous médicaments psychotropes avec un taux de chute de 75 % à un an dans le groupe EHM versus 15 % sans EHM ($p = 0,01$).

Encéphalopathie hépatique minime et sommeil

L'EHM est significativement associée à une altération du sommeil nocturne (insomnie, heures tardives d'endormissement) et une somnolence diurne excessive qui impacte la vie quotidienne et professionnelle.

Encéphalopathie hépatique minime et alcool

La cause alcoolique de la cirrhose est plus souvent mise en évidence chez les patients avec EHM. L'intoxication alcoolique chronique est responsable de troubles neuro-

psychologiques durables réduisant notamment les capacités de contrôle de la consommation. Du fait d'un impact potentiel sur les capacités de sevrage, l'EHM pourrait être systématiquement dépistée.

Prise en charge thérapeutique

Les études centrées sur l'EHM sont peu nombreuses et l'interprétation de leurs résultats doit prendre en compte des différences diagnostiques et des durées courtes de traitement.

Mesures générales

La prise en charge de l'EHM repose tout d'abord sur l'information du patient et de son entourage du risque d'EHM et d'EHC (les facteurs prédisposants, les symptômes et les complications). En cas de chute à répétition ou de difficultés professionnelles, une orientation vers les services sociaux peut aussi être nécessaire afin d'aider à un reclassement professionnel ou à une adaptation du domicile (figure 4).

Prise en charge nutritionnelle

On recommandait auparavant un régime pauvre en protéines pour diminuer la production intestinale d'ammoniac. Ce régime avait cependant des conséquences néfastes en induisant une fonte musculaire engendrant une augmentation de la production musculaire de glutamine. A l'heure actuelle, on recommande un régime nutritionnel équilibré sans restriction protéidique (au moins 1,2 g/kg/jour) avec fragmentation des repas et collation tardive le soir pour éviter les périodes de diète prolongée. Il est également important de dépister une carence en zinc (cofacteur du cycle de l'urée permettant la dégradation de l'ammoniac) et de la traiter.

Lactulose

Le lactulose est à l'heure actuelle le traitement de première intention de l'EHM. Sa posologie peut varier selon les patients avec comme objectif un transit constitué de 2 à 3 selles molles par jour. Ce disaccharide non absorbable diminue le pH intraluminal colique favorisant la transformation de NH_3 en NH_4^+ qui ne peut être absorbé. Dans une méta-analyse parue en 2011 regroupant 9 essais contrôlés randomisés, le lactulose, comparé à l'utilisation d'un placebo ou à l'absence de traitement, permettait une amélioration des résultats aux tests psychométriques (risque relatif [RR] : 0,52, $p < 0,00001$), une diminution de la survenue d'EHC (RR : 0,17, $p = 0,002$) et une amélioration de la qualité de vie (WMD : -6,05, $p < 0,00001$) sans impact sur la mortalité (RR : 0,75, $p = 0,66$) [16].

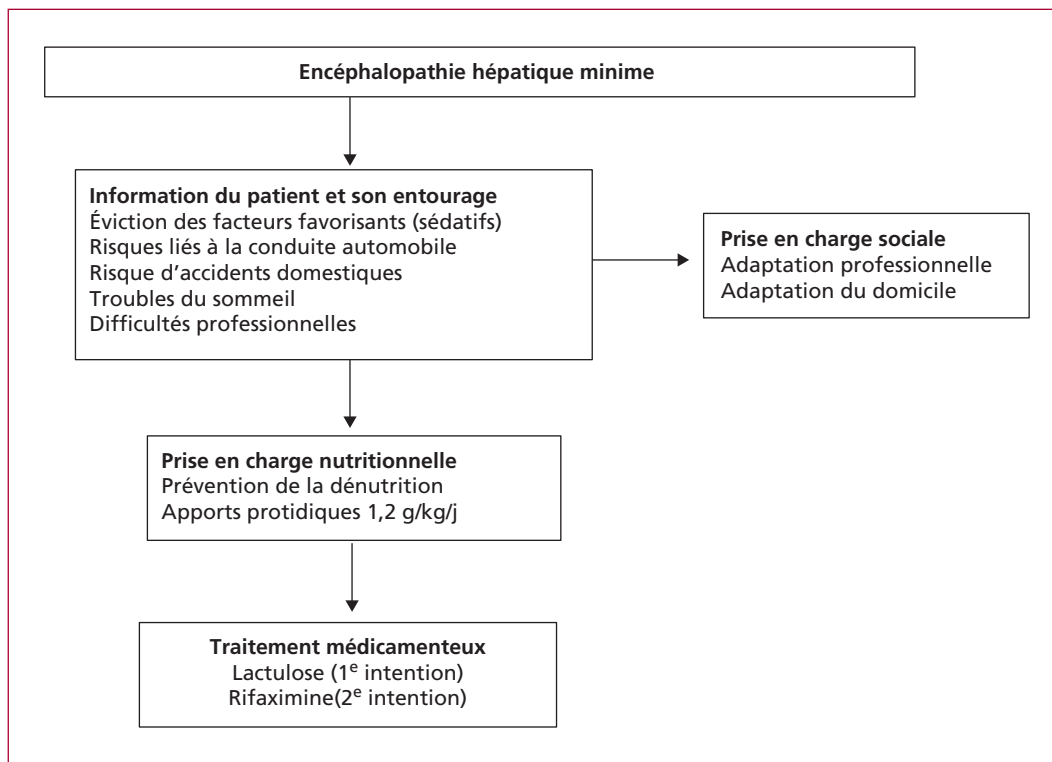


Figure 4. Stratégie thérapeutique en cas d'encéphalopathie hépatique minime.

Rifaximine

La rifaximine est un antibiotique inhibant la flore bactérienne productrice d'ammoniac. Son efficacité dans l'EHC a clairement été démontrée mais peu d'études sur son utilisation dans l'EHM sont disponibles. Dans le RIME trial [17], un essai contrôlé randomisé paru en 2011, huit semaines de traitement par rifaximine étaient associées à une disparition des symptômes (75,5 % *versus* 20 % dans le groupe placebo, $p < 0,001$) et à une amélioration des tests psychométriques et de la qualité de vie avec une bonne tolérance clinique.

Probiotiques

Plusieurs équipes se sont intéressées à l'utilisation des probiotiques dans l'EHM afin de lutter contre la dysbiose. L'utilisation du *Bifidobacterium longum* associé à des fructo-oligosaccharides dans un essai contrôlé randomisé a permis une amélioration des tests psychométriques tout comme la consommation de yaourt contenant des probiotiques.

Perspectives

La L-ornithine-L-aspartate (LOLA) fournit des substrats pour la transformation de l'excès d'ammoniac en urée et

glutamine. Dans une méta-analyse parue en 2013 regroupant 8 essais contrôlés randomisés, l'utilisation de LOLA améliorerait les symptômes des patients avec EHM en comparaison au groupe placebo/absence de traitement (RR : 2,25, $p < 0,01$) [18]. Ce traitement n'est actuellement pas commercialisé en France mais apparaît comme une perspective intéressante.

La L-carnitine pourrait également améliorer l'EHM en favorisant le cycle de l'urée et en diminuant la production d'ammoniac mais des essais contrôlés randomisés complémentaires sont nécessaires.

“ L'éducation thérapeutique, la prise en charge nutritionnelle, le lactulose et la rifaximine sont les éléments-clés du traitement de l'encéphalopathie hépatique minime ”

Conclusion

Quelle que soit la sévérité de la cirrhose, l'EHM est une complication fréquente de la cirrhose, associée à surmortalité, au risque d'EHC et à une altération de la vie

Take home messages

- L'encéphalopathie hépatique minime est fréquente et associée à une surmortalité.
- L'encéphalopathie hépatique minime altère la qualité de vie, augmente le risque de chute et d'accidents et prédit le développement du premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique.
- L'encéphalopathie hépatique minime doit être systématiquement cherchée chez tout patient cirrhotique : au minimum par l'interrogatoire puis par des tests validés.
- Le lactulose et la rifaximine sont des traitements simples et efficaces.

quotidienne. Du fait de méthodes diagnostiques complexes et chronophages, l'EHM est peu cherchée en pratique quotidienne.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Peter Ferenci. Review Hepatic encephalopathy. *Gastroenterology Report* 2017 ; 5 : 138-147.**
- 2. Patidar Kr, Thador LR, Wade JB, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 ; 1757-63.**
- 3. Amodio P, Campagna F, Oliaras S, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy : normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 346-53.**
- 4. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 1591-600.**
- 5. Elsass P, Christensen SE, Mortensen EL, et al. Discrimination between organic and hepatic encephalopathy by means of continuous reaction times. *Liver* 1985 ; 5 : 29-34.**
- 6. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1662-7.**
- 7. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, et al. The animal naming test : an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017 ; 66 : 198-208.**
- 8. Torlot FJ, McPhai MJ, Taylor Robinson SD. Meta-analysis : The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 527-36.**
- 9. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj JS, et al. 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* 2014 ; 60 ; 715-35.**
- 10. Roman E, Cordoba J, Torrens M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 476-82.**
- 11. Sharma P, Sharma BC. Predictors of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 181-7.**
- 12. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2029-34.**
- 13. Ampuero J, Montoliuc C, Simon-Talero M, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol* 2017.**
- 14. Ampuero J, Simon M, Montoliuc C, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 1489-99.**
- 15. Bajaj JS, Saeiank, Schubert CM, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes : the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009 ; 50 : 1175-83.**
- 17. Luo M, Li L, Lu CZ, et al. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy : a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* ; 23 ; 1250-7.**
- 17. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 307-16.**
- 18. Bai M, Yang Z, Qi X, et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 28 (5) : 783-92.**