HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

AFEF
SOCIETÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

RECOMMANDATIONS FORMALISÉES D'EXPERTS

Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose

Diagnosis and management of hepatic encephalopathy on cirrhosis

Le Groupe de Travail des Recommandations Finalisées d'Experts sur l'Encéphalopathie Hépatique de l'AFEF[a]

@ Correspondance : D. Thabut
dominique.thabut@aphp.fr

1. Introduction

Objectifs des recommandations

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication fréquente et sévère des maladies du foie, grevée d'un pronostic défavorable. Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie des patients et des aidants. Cependant, c'est une complication mal connue. Le diagnostic d'EH lui-même ne fait pas l'objet d'un consensus, et cette pathologie est souvent sous-diagnostiquée. Les mécanismes physiopathologiques sont mal élucidés. Enfin, les indications des divers traitements disponibles ne sont pas bien codifiées.

Ces recommandations ont pour objet d'aider les cliniciens à faire le diagnostic d'EH, dans sa forme clinique ou minime, à mettre en place des traitements curatifs et préventifs et des mesures d'hygiène de vie et d'éducation thérapeutique chez les patients, et de préciser quels sont les patients qui nécessitent un transfert vers des centres experts afin d'envisager une transplantation hépatique.

Il existe déjà des recommandations internationales sur le diagnostic et la prise en charge de l'EH [1, 2]. Les recommandations présentes s'adressent à un public large, et prennent en compte les spécificités françaises dans le domaine : tests psychométriques adaptés avec valeurs normatives établies sur un public de langue et de culture françaises, médicaments disponibles en France, règles françaises d'attribution des greffons pour le chapitre transplantation, par exemple. Par ailleurs, l'EH est une pathologie difficile à étudier de par son caractère fluctuant et une absence de méthode diagnostique reconnue et validée. Pour cette raison, un certain nombre de ces recommandations sont des avis d'experts (*cf.* paragraphe suivant).

Organisation générale et méthodologie des recommandations

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par le conseil d'administration de l'AFEF. Chaque expert a rempli une déclaration de conflits d'intérêts avant de débuter le travail d'analyse. L'agenda du groupe a été fixé en amont. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter avec les coordonnateurs. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (Patients Intervention Comparaison Outcome) après une première réunion du groupe d'experts. L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites selon la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation). Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant

[a] Présidents et coordination : Dominique Thabut, Ariane Mallat, Victor de Lédinghen. Experts et relecteurs : Louise Barbier, Michael Bismuth, Thomas de Broucker, Christophe Bureau, Jean-François Cadranel, Christophe Camus, Audrey Coilly, Vincent Di Martino, Véronique Duhalde, Christophe Duvoux, Claire Francoz, Damien Galanaud, Marie-Noëlle Hilleret, Françoise Imbert-Bismut, Dominique Larrey, Pascal Lebray, Amélie Liou-Schischmanoff, Vincent Leroy, Alexandre Louvet, Fanny Mochel, Yann Nadjar, Frédéric Oberti, Georges-Philippe Pageaux, Marika Rudler, Antoine Santiago, Olivier Scatton, Thierry Thévenot, Nicolas Weiss. Experts bibliographiques : Charlotte Bouzbib, Manon Haas, Lucy Meunier.

Pour citer cet article : Le Groupe de Travail des Recommandations Finalisées d'Experts sur l'Encéphalopathie Hépatique de l'AFEF. Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 7-43. doi : 10.1684/hpg.2019.1881

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1881

compte de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût et de l'importance du bénéfice. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (« il est recommandé de faire », « il n'est pas recommandé de faire »… GRADE 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (« il est probablement recommandé de faire » ou « il n'est probablement pas recommandé de faire »… GRADE 2+ ou 2-). Lorsque la littérature était inexistante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'expert (« les experts suggèrent »…). Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des experts et soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet).

La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation sur un critère, au moins 50 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70 % des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus. Les recommandations formulées concernent trois champs définis ci-dessous :

Champs des recommandations

La prise en charge diagnostique de l'encéphalopathie hépatique.

La prise en charge thérapeutique de l'encéphalopathie hépatique.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'encéphalopathie hépatique dans deux situations particulières : le TIPS et la transplantation hépatique.

En préambule, Il a été décidé de ne pas produire de recommandations qui ne pouvaient être étayées par les données de la littérature et donc de limiter le nombre d'avis d'experts. La population pédiatrique a été exclue du champ de ce référentiel, de même que les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique en dehors du contexte de la cirrhose. Une recherche bibliographique extensive sur les 15 dernières années a été réalisée à partir des bases de données PubMed™ et Cochrane™ et www.clinicaltrials.gov. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être rédigées en langue anglaise ou française. L'analyse a été centrée sur les données récentes selon un ordre d'appréciation allant des méta-analyses et essais randomisés aux études observationnelles. La taille des effectifs et la pertinence de la recherche ont été considérées au niveau de chaque étude.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 26 recommandations. Parmi les 26 recommandations formalisées chez l'adulte, 3 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-) et 14 un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-). Pour 9 recommandations, la méthode GRADE ne pouvait pas s'appliquer, aboutissant à 9 avis d'experts. Après deux tours de cotation, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations et des protocoles.

L'AFEF incite tous les hépato-gastroentérologues à se conformer à ces recommandations formalisées d'experts (RFE) pour assurer une qualité des soins dispensés aux patients. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention la mieux adaptée à l'état du patient dont il a la charge.

2. Diagnostic clinique de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

Chez quels patients faut-il rechercher une encéphalopathie hépatique ?

Les experts suggèrent qu'une encéphalopathie hépatique soit dépistée chez tous les patients atteints de cirrhose quelle que soit leur fonction hépatique.

Avis d'Expert, Accord Fort

L'EH correspond à l'ensemble des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques associés à une atteinte du foie et/ou à un shunt porto-systémique [2]. Bien que sa physiopathologie exacte reste discutée, le rôle conjoint de l'hyperammoniémie et de l'inflammation systémique semble avéré (voir pour revue [3, 4]). Une classification

physiopathologique commune est dorénavant adoptée depuis le congrès mondial de gastroentérologie à Vienne en 1998 [5]. Trois type d'EH ont ainsi été définis *(figure 1)* :
1) le type A, EH secondaire à une insuffisance hépatocellulaire aiguë.
2) le type B, EH secondaire à la présence de shunts porto-systémiques sans maladie hépatique associée.
3) le type C, EH secondaire à une cirrhose (associée au non à la présence de shunts porto-systémiques).

Ces recommandations ne se focaliseront que sur le type C, l'EH qui complique la cirrhose. L'amélioration de la prise en charge de la cirrhose et de ses complications classiques et l'élargissement des indications des techniques d'anastomoses porto-caves par voie trans-hépatique *(Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*, TIPS) semblent participer à une augmentation de l'incidence d'épisodes d'EH [6]. L'EH peut se présenter sous forme clinique (signes cliniques patents) ou minime (absence de signe clinique évident).

Ces différents aspects sont détaillés dans les paragraphes suivants. Il existe plusieurs classifications de l'EH : celle de West-Haven est la plus communément retenue. Il en existe de multiples versions. La plus récente et consensuelle est détaillée dans la *figure 1*. Elle est généralement utilisée de façon binaire : pas d'EH clinique (grades 0-1), et EH clinique (grades 2 à 4). Chez les patients ne présentant pas d'EH clinique, certains ne présentent pas d'EH du tout (grade 0), d'autres une EH minime détectable uniquement aux tests psychométriques (EH minime), et d'autres de légers signes détectables par un examen poussé (par exemple : troubles de calcul, ... grade 1). Il existe un chevauchement important entre la catégorie EH minime et le grade 1, en raison de l'absence de méthode diagnostique de référence et de la fluctuation de l'EH. Enfin, l'EH peut être épisodique, récidivante ou persistante. Pour décrire une encéphalopathie hépatique il conviendra désormais de renseigner :
– Le type (A, B ou C).
– Le grade de West-Haven et le caractère clinique ou non-clinique.
– L'évolution dans le temps : épisodique, récidivante ou persistante.

La prévalence de l'EH clinique *(cf. infra)* pourrait concerner entre 30 et 45 % des patients cirrhotiques avec une incidence de 20 % par an et même de 50 % après la pose d'un TIPS [7, 8]. La prévalence de l'EH minime *(cf. infra)* est plus difficilement estimable en raison de l'absence de méthode de référence pour le diagnostic mais elle pourrait toucher plus de 2/3 des malades, certaines études retrouvant même une prévalence de 85 % [9, 10]. La survenue d'une EH constitue un facteur majeur de mauvais pronostic. En effet, la survenue d'un premier épisode d'EH clinique est associée de manière indépendante à une mortalité accrue avec un taux de survie cumulée à 1 an et 3 ans de respectivement

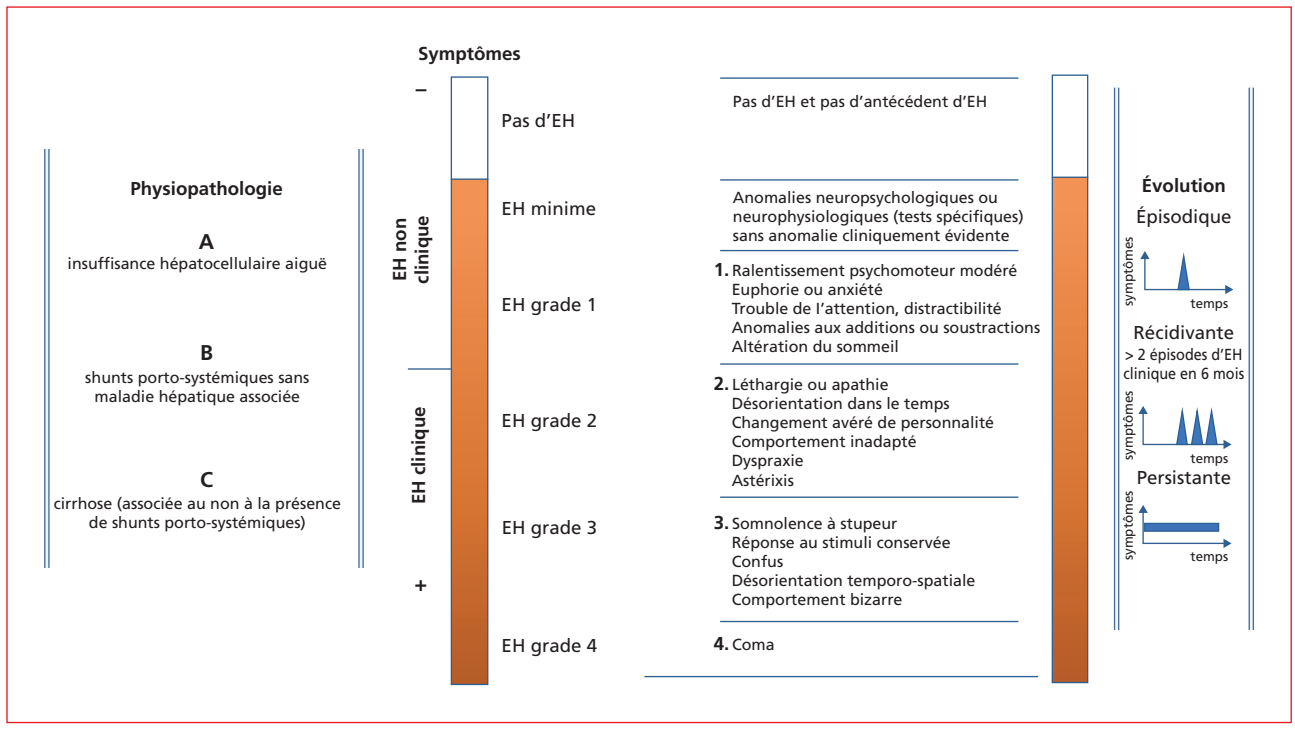

Figure 1 • **A)** Classification physiopathologique de l'encéphalopathie hépatique. **B)** Classification clinique en fonction des symptômes (échelle de West-Haven). **C)** Classification selon l'évolution.

42 % et 23 % [11, 12]. Une telle association est discutée pour l'EH minime et n'est rapportée que dans certaines études [10]. Par contre, l'existence d'une EH minime constitue un facteur de risque indépendant de développer ultérieurement une EH clinique [9]. Outre cette association avec la mortalité, l'existence d'une EH, clinique ou minime, est associée à un impact négatif sur la qualité de vie. Cela a pu être montré en utilisant des échelles complexes comme le Sickness Impact Profile [13], comportant 136 items répartis en 12 catégories ou des échelles plus classiques comme le SF-36 [14]. Une autre répercussion importante de l'EH minime est l'altération des performances de conduite. Il a ainsi été montré un surcroît d'accidents de la voie publique chez les malades en conditions réelles de conduite [15] ou lors de tests sur simulateurs [16]. Cela est corroboré par une incidence accrue d'infractions et d'accidents de la route en vie réelle [17].

Comment rechercher une encéphalopathie hépatique clinique ?

Il est recommandé de rechercher systématiquement des signes fortement évocateurs d'une EH : astérixis, ralentissement psychomoteur, inversion du rythme nycthéméral, désorientation temporo-spatiale, troubles de la conscience

Grade 1+, Accord Fort

L'EH clinique se présente classiquement comme un tableau confusionnel (delirium) aigu ou chronique avec une désorientation dans le temps et l'espace et une désorganisation du cours de la pensée avec une activité psychomotrice diminuée *(figure 1)*. Plus rarement, il existe une hyperactivité psychomotrice [18, 19]. L'altération de la conscience peut être sévère, responsable d'une stupeur ou d'un coma. Ce tableau confusionnel est associé à un astérixis, ou flapping tremor, correspondant à une chute brutale et de brève durée du tonus musculaire des extenseurs de la main [20], qui peut aussi être observée dans d'autres causes d'encéphalopathie métabolique (hypercapnie, urémie, encéphalopathie médicamenteuse). L'astérixis est recherché en demandant au patient de tendre les bras, les poignets et les doigts [21]. L'apparition de mouvements de flexion plusieurs fois par minute signe l'astérixis. Toute épreuve de maintien d'une posture, dont la langue tendue, peut également permettre de le rechercher [18, 19]. Des myoclonies spontanées diffuses sont possibles dans les formes sévères. Comme dans toutes les encéphalopathies métaboliques, des signes de focalisation sont possibles. Bien que ceux-ci doivent faire rechercher un diagnostic différentiel, ils peuvent être présents en cas d'EH. Dans la plus grande série d'évaluation neurologique systématique de 34 patients avec 48 épisodes d'EH, 8 (21 %) présentaient des signes de focalisation (6 une hémiparésie ou -plégie, 2 une agnosie et une monoplégie) [22]. Les patients avec une forme modérée d'EH clinique peuvent présenter une rigidité oppositionnelle de type frontale, *gegenhalten*, des réflexes ostéo-tendineux augmentés, un signe de Babinski ou un grasping. Un tableau particulier, décrit comme dégénérescence hépato-cérébrale, avec l'apparition d'un syndrome parkinsonien akinéto-rigide est parfois possible [23].

Au niveau oculaire, il est classique d'observer un myosis, et des troubles oculomoteurs sont parfois présents [24, 25]. Ceux-là peuvent se manifester par un nystagmus dans le regard latéral ou variable dans sa direction, des mouvements toniques conjugués des deux yeux vers le bas, des mouvements non coordonnés des deux yeux ou un bobbing oculaire. L'absence complète de réponse oculomotrice aux tests oculo-vestibulaires/oculo-caloriques, classiquement associée à un pronostic défavorable dans les autres agressions cérébrales, peut se rencontrer dans les formes sévères d'EH sans être associée à un mauvais pronostic [18, 26]. Des crises convulsives sont possibles au cours de l'EH mais sont rares et doivent amener à discuter un diagnostic différentiel. Il est possible de poser un diagnostic de crises convulsives de façon erronée devant des myoclonies, ce qui entraîne une prescription non justifiée de sédatifs [27]. La surveillance de l'EH clinique se fait au mieux avec le score de West-Haven *(figure 1 B)* bien qu'aucune traduction française n'ait été validée. Utilisé principalement par les hépatologues, ce score n'est pas bien connu des autres spécialistes. D'autres scores généralistes, comme le score de Glasgow ou le FOUR score, ont été évalués et peuvent être utilisés pour interagir avec les urgentistes ou les réanimateurs [28].

Comment rechercher une encéphalopathie hépatique minime ?

Une encéphalopathie hépatique minime doit être recherchée chez tous les patients atteints de cirrhose.

Parmi les tests disponibles, les experts suggèrent l'utilisation du test d'énumération des animaux.

Avis d'Expert, Accord Fort

L'EH minime se caractérise classiquement par un examen neurologique normal et l'existence d'anomalies détectées uniquement aux tests neuropsychologiques et neurophysiologiques *(figure 1)* [2]. Il est à noter cependant que des éléments en faveur de troubles neuropsychologiques peuvent être recherchés à l'examen neurologique (apraxie, syndrome dysexécutif, jovialité, désinhibition, apathie, ralentissement psychomoteur…).

Ceux-ci ne sont généralement pas recherchés, probablement car il n'existe pas de standardisation de l'examen clinique chez un patient cirrhotique. L'interrogatoire du patient et surtout de sa famille/entourage doit permettre de caractériser les troubles éventuels : ralentissement psychomoteur, troubles de sommeil, inversion du rythme nycthéméral, troubles du calcul. Une attention particulière devrait être portée sur les activités de la vie quotidienne et l'impossibilité récente à effectuer des tâches auparavant routinières (faire ses comptes, faire sa déclaration d'impôts, lire des livres ou le journal, regarder la télévision…), car cela représente un indice de l'existence d'un trouble neuropsychologique. Le test neuropsychologique constitue l'examen de référence pour le diagnostic d'EH minime en permettant une caractérisation précise du trouble neuropsychologique. Un syndrome dysexécutif évoque fortement une EH minime. Un profil différent doit faire évoquer un diagnostic différentiel ou un diagnostic associé (démence vasculaire ou alcoolique notamment dans le contexte du patient cirrhotique). Il est à noter cependant que l'accessibilité des patients cirrhotiques aux tests neuropsychologiques est extrêmement difficile en France. Aussi, en l'absence d'un accès facile, le choix des examens neuropsychologiques ou neurophysiologiques devrait s'appuyer sur les possibilités locales. Un ensemble de tests neuropsychologiques ou neurophysiologiques adaptés au profil particulier de l'EH minime a été proposé :

• Psychometric Hepatic Encephalopathy score (PHES)

Ce test a été spécifiquement conçu pour détecter les troubles neuropsychologiques au cours de l'EH minime en évaluant la vitesse psychomotrice et la coordination visuo-spatiale [29]. Il regroupe 5 tests largement validés : le Number Connexion Test (NCT) A, le NCT-B, le Line Tracing Test, le Digit Symbol Test et le Serial Dotting test [30, 31]. Ses principales limites sont le délai de réalisation de 20-30 minutes et l'absence de validation en français actuellement. Cela limite beaucoup son utilisation en consultation ou au lit du malade.

• Critical Flicker Frequency test (CFF)

Le CFF consiste en un test neurophysiologique qui évalue la capacité discriminatoire d'une lumière discontinue par le patient à l'aide d'un dispositif sous forme de lunettes. La lumière scintille à une fréquence décroissante partant d'une fréquence à 60 Hz expliquant la perception continue de la lumière par la rétine initialement. La fréquence à laquelle le patient voit scintiller/clignoter la lumière correspondant à la CFF. Une valeur inférieure à 39 Hz est un élément fort en faveur d'une EH minime. Comme le PHES, ce test a été validé [32, 33]. Une valeur inférieure à 38 Hz a été proposée par certains auteurs pour retenir une EH minime [34]. Bien que ce test soit facile à effectuer en consultation ou au lit du malade en environ 5 minutes pour réaliser 8 à 10 mesures qui seront moyennées, il existe plusieurs limites. Il faut tout d'abord disposer du dispositif qui est onéreux. Une anomalie de la vision binoculaire ou un daltonisme avec trouble de la vision rouge-vert compromettent l'interprétation. L'absence de maitrise de la langue reste un frein à la compréhension de la consigne.

Il semble qu'un PHES ou un CFF anormal soit associé à un sur-risque de développer une EH clinique, et à une surmortalité.

• Tests dysexécutifs

Différents tests évaluant les fonctions exécutives ont été proposés. Aucun ne s'est cependant largement imposé. Le Continuous Reaction Time (CRT) correspond à l'évaluation du temps de réaction motrice en réponse à un stimulus auditif. Il a comme intérêt d'être peu sensible à l'effet d'entraînement ou à la fatigue [35] mais n'est utilisé quasi-uniquement qu'au Danemark. L'Inhibitory Control Test (ICT) évalue les capacités d'inhibition motrice et de mémoire de travail. Téléchargeable en accès libre, il reste à valider en dehors des quelques centres l'utilisant couramment aux États-Unis [36]. Le SCAN Test est un test évaluant la réponse motrice et sa vitesse à une tâche de reconnaissance [37]. Il aurait un caractère pronostique mais n'est utilisé qu'en Italie en dehors des études. Plus récemment, l'utilisation du test de Stroop, largement validé, sous la forme d'une application dédiée (EncephalApp) a été proposée [38]. Ce test évalue les capacités d'inhibition devant la présentation des noms de couleur écrits en couleurs différentes, ce qui constitue une interférence. Il est disponible sur les plateformes de téléchargement en ligne pour smartphone et son utilisation pourrait être proposée aux malades à la maison sous la surveillance d'un aidant. Une fois le test terminé, l'application propose d'envoyer les résultats à l'adresse mail configurée. Il pourrait être utile pour le suivi à distance des patients.

• Test d'énumération des animaux

Récemment a été proposé un test simple, réalisable au lit du malade, consistant à demander au patient de nommer le plus grand nombre d'animaux en une minute [39]. Un résultat inférieur à 15 animaux par minute pourrait permettre de distinguer les patients présentant une EH minime de ceux qui n'en présentent pas, selon l'étude initiale italienne. Ce test prometteur vient d'être validé par une autre équipe indépendante qui a également évalué les caractéristiques du test en comparant différentes valeurs seuils [40] *(tableau 1)*.

Dans la mesure où ce test est facilement réalisable en consultation ou au lit du malade sans matériel important et qu'il ne prend pas beaucoup de temps, il pourrait constituer un test de dépistage rapide. La valeur seuil de 20 noms d'animaux en 1 minute semble raisonnable.

TABLEAU 1 • Caractéristiques du test des noms d'animaux d'après Labenz *et al*.

Valeurs seuils	< 10	< 15	< 20	< 23
Sensibilité	7 % (2-18)	31 % (20-45)	64 % (50-76)	85 % (72-92)
Spécificité	100 % (95-100)	98 % (91-100)	78 % (67-86)	54 % (43-65)
VPP	100 % (40-100)	90 % (67-98)	66 % (52-78)	56 % (45-66)
VPN	61 % (53-69)	68 % (58-76)	76 % (65-84)	84 % (71-92)
LR +	-	15,5	2,91	1,85
LR -	0,93	0,7	0,46	0,28

Abréviations : LR+, likelihood ratio positif ; LR-, likelihood ratio négatif ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative.

Les consignes de réalisation du test des animaux sont détaillées dans le *tableau 2*.

La concordance de ces différents tests n'est pas parfaite et des données existent quant au désaccord sur le diagnostic d'EH minime pour un même patient entre le PHES et le CFF [33]. Il est ainsi classique de faire reposer le diagnostic d'EH minime sur un contexte évocateur, une impression clinique en faveur et un test pathologique. Certains auteurs préconisent 2 tests anormaux au moins pour poser le diagnostic d'EH minime. Afin de standardiser l'évaluation des malades inclus dans les études, l'utilisation du PHES en association avec un autre test parmi le test de Stroop ou le CFF est ainsi souvent proposée. L'utilisation d'autres tests, non spécifiques à l'EH, comme le Minimal Mental State (MMS), le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Repeatable Battery for the Assessment of Neurological Status (RBANS), ont été proposés. Certains auteurs ont proposé de n'évaluer l'EH que chez les patients ayant un MMS normal. Cette attitude est cependant discutable dans la mesure où un patient présentant une EH clinique peut avoir un MMS pathologique.

3. Diagnostic paraclinique de l'encéphalopathie hépatique

Quelle est la place de l'ammoniémie dans le diagnostic paraclinique de l'encéphalopathie hépatique ?

Il n'est probablement pas recommandé de doser l'ammoniémie pour confirmer le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.

En cas de doute diagnostique devant des troubles de la conscience, il est probablement recommandé de doser l'ammoniémie car une valeur normale remet en cause le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.

Grade 2-, Accord Fort

La corrélation entre ammoniémie et EH a été abordée par Ong *et al*. [41]. Un total de 121 patients cirrhotiques ont été inclus, présentant ou non une EH selon les critères de West-Haven. La répartition était homogène entre les 5 grades d'EH de la classification mais les effectifs étaient faibles (moins de 30 patients par groupe). Les patients ont bénéficié d'un dosage de l'ammoniémie artérielle, veineuse et du calcul de la pression partielle artérielle ou veineuse en ammoniaque (pNH3). Le calcul de la pression partielle s'effectue par le nomogramme de Manning [42]. Quelle que soit la méthode proposée, il était noté une corrélation correcte entre stade clinique de l'EH et ammoniémie. Une étude indépendante menée sur de très faibles effectifs n'a pas observé cette même corrélation entre ammoniémie et stades de l'encéphalopathie en cas de cirrhose (n = 20). À noter qu'à l'inverse, dans cette étude, une bonne corrélation était observée entre ammoniémie et sévérité de l'encéphalopathie chez les 20 patients atteints d'hépatite aiguë. L'étude de Nicolao *et al*. [43] a également été menée sur de faibles effectifs (27 patients cirrhotiques avec encéphalopathie et 15 patients cirrhotiques sans encéphalopathie). Une corrélation significative était notée entre la sévérité de l'encéphalopathie et l'ammoniémie, quel que soit le type de dosage, et les aires sous la courbe ROC étaient supérieures à 0,90, avec néanmoins des effectifs très faibles. Les auteurs concluaient toutefois que l'utilité diagnostique en clinique du dosage de l'ammoniémie, quelle que soit la technique employée, était faible, en raison de taux d'ammoniaque restant stable même chez les patients n'ayant plus d'EH clinique (c'est-à-dire s'étant améliorés grâce au traitement médical). Une étude

TABLEAU 2 • Comment réaliser le test d'énumération des animaux ?

Temps nécessaire : 2 minutes maximum ; **Matériel nécessaire :** papier, stylo, chronomètre
Consigne : « *Vous allez énumérer le plus grand nombre de noms d'animaux en 1 minute.* *Vous commencerez à mon top* »
Interprétation : Les experts suggèrent de placer une limite à 20 noms d'animaux en 1 min. En dessous, l'existence d'une EH minime est probable

allemande plus récente [44] ayant inclus 260 patients avec différentes hépatopathies (dont 100 patients cirrhotiques) a montré de mauvaises performances diagnostiques de l'ammoniémie artérielle pour le diagnostic d'encéphalopathie au cours de la cirrhose avec une aire sous la courbe à 0,699 et une spécificité de seulement 64 %. La valeur prédictive positive était seulement de 58 % mais la valeur prédictive négative était de 81 %. L'étude de Gundling *et al*. [45] a également évalué la performance diagnostique de l'ammoniémie pour l'EH chez 59 patients cirrhotiques admis aux urgences et a trouvé un taux de diagnostics erronés de 40,7 %. Dans cette étude, l'aire sous la courbe de l'ammoniémie pour le grade d'EH était de 0,71 et la valeur prédictive négative était de 77,3 %. Enfin, l'étude de Kramer *et al*. [46] a évalué la corrélation du taux d'ammoniémie artérielle et de la pression partielle en ammoniaque avec la sévérité de l'EH. Bien qu'une corrélation avec la sévérité de l'encéphalopathie soit mise en évidence, il existe, comme pour les autres études [41, 43, 44], un recouvrement important entre les valeurs ne permettant pas de définir des seuils discriminants. Cependant, des données plus récentes semblent suggérer que l'ammoniémie a une valeur pronostique chez les patients atteints de cirrhose présentant une décompensation, et ce qu'ils aient une EH clinique ou non, et que l'ammoniémie pourrait servir de marqueur thérapeutique de suivi du traitement de l'EH, en aigu et en prophylaxie secondaire. Il est donc possible que le rôle de l'ammoniémie soit revisité au cours des prochaines années. En effet, une étude récente [47] effectuée chez 498 patients ayant une cirrhose décompensée/ACLF a montré que l'ammoniémie était : (1) indépendamment associée à la présence d'une EH de stade 3 ou 4 ; (2) était indépendamment associée à la survie à un mois, que ce soit chez des patients présentant une EH clinique ou non et (3) et que l'absence de décroissance de l'ammoniémie après 5 jours était aussi corrélée à la survenue de complications et au décès. Ces résultats doivent bien entendu être confirmés mais amèneront probablement à revisiter le rôle de l'ammoniémie dans les années à venir. Enfin, une étude en prophylaxie secondaire a montré que l'ammoniémie en dehors de l'épisode aigu était aussi prédictive de la survenue des épisodes d'EH clinique et des hospitalisations, et ce pour des valeurs dépassant juste la normale [48]. Il reste toutefois pour l'instant difficile de définir fermement des seuils pronostiques, et d'autres études sont attendues. L'EASL et l'AASLD précisaient en 2014 dans leurs recommandations [1, 2] que le dosage de l'ammoniémie ne pouvait être utilisé que pour sa valeur prédictive négative, pour remettre en cause le diagnostic d'EH chez un patient avec troubles de la conscience et ammoniémie normale.

Au total, au cours de la cirrhose, plusieurs études observent une corrélation entre la sévérité d'un épisode d'EH et l'ammoniémie. Il semble que l'ammoniémie artérielle, veineuse, ou les pressions partielles en ammoniaque aient sensiblement la même performance diagnostique. Néanmoins, il est impossible d'établir des seuils discriminants clairs et certaines études n'observent pas cette corrélation de manière satisfaisante [45, 49]. La valeur prédictive positive d'une ammoniémie élevée est mauvaise chez un patient avec cirrhose et ce dosage ne peut pas être recommandé pour affirmer une EH. La valeur prédictive négative est en revanche meilleure. Cela peut faire proposer de doser l'ammoniémie en cas de symptômes d'EH, pour évoquer des diagnostics différentiels qui sont nombreux chez les patients cirrhotiques avec troubles de la conscience, en particulier si la cirrhose survient en contexte de consommation excessive d'alcool présente ou passée [50]. Par ailleurs, des antécédents familiaux de maladie hépatique et/ou neurologique, des antécédents personnels de symptômes neurologiques et/ou d'EH, la dissociation entre des valeurs d'ammoniémie élevées et des paramètres biologiques hépatiques peu perturbés, ainsi que la sévérité de l'atteinte neurologique doivent faire évoquer la possibilité de maladies héréditaires du métabolisme *(cf. infra)*.

Il n'est pas possible de formuler de recommandation sur l'intérêt du dosage de l'ammoniémie dans l'EH minime en l'absence de données cliniques disponibles. L'étude de Quero [51] ne corrèle pas directement l'ammoniémie aux données des tests psychométriques, considérés comme l'examen de référence dans cette étude. Le rôle de l'ammoniémie sera probablement revisité en tant que marqueur pronostique et thérapeutique dans les années à venir, et ce aussi chez des patients sans EH. Figurent ci-dessous le développement d'arguments sur la méthode de dosage de l'ammoniémie ainsi que les diagnostics différentiels qu'il faut savoir évoquer.

Dosage de l'ammoniémie

Les conditions de dosage de l'ammoniémie sont détaillées dans le *tableau 3*. Les détails explicatifs concernant ce dosage figurent en *Annexe 1*.

Diagnostics différentiels avec les maladies héréditaires du métabolisme à évoquer devant une hyperammoniémie sévère

L'EH peut révéler des maladies héréditaires du métabolisme hépatique, dont la maladie de Wilson et les déficits du cycle de l'urée – en particulier un déficit en ornithine transcarbamylase ou en argino-succinate synthase. Une étude pédiatrique révèle que des maladies métaboliques peuvent expliquer jusque 10 % des encéphalopathies hépatiques chez l'enfant [52]. D'autre part, l'EH est rare dans la maladie de Wilson mais fréquente chez les patients présentant des déficits du cycle de l'urée [53, 54]. Bien que rares, la reconnaissance de ces pathologies est

TABLEAU 3 • Dosage de l'ammoniémie : critères biochimiques et conditions à respecter pour le prélèvement.

Il est recommandé de réaliser le prélèvement de sang veineux : – Chez un patient à jeun – Éviter la stase veineuse (garrot, poing serré), peau bien nettoyée – Collecter le sang sur un tube avec EDTA, bien rempli, bouché, homogénéisé par retournements et immédiatement placé dans la glace (ou glace synthétique) – Traitement du patient à préciser – Transport le plus rapide possible à + 4 °C au laboratoire
Interférences : hémolyse du prélèvement, lipémie et ictère important, régime hyperprotidique, tabac, exercice, certains médicaments
Dosage différé : centrifuger à + 4 °C et congeler le surnageant à – 70 °C, – 80 °C

essentielle car, en l'absence de mise en route urgente de traitements spécifiques, leur issue est souvent fatale. Face à un tableau d'EH, que ce soit dans un contexte aigu ou chronique, certaines atypies doivent faire évoquer la possibilité d'une maladie héréditaire du métabolisme [55] : (i) des antécédents familiaux de maladie hépatique et/ou neurologique, (ii) des antécédents personnels de symptômes neurologiques (aigus ou chroniques) et/ou d'EH ; (iii) l'absence d'ictère ; (iv) la dissociation entre les valeurs d'ammoniémie (élevées) et des transaminases (peu élevées) ; (v) la sévérité de l'atteinte neurologique. La suspicion d'un déficit du cycle de l'urée doit conduire à (i) des examens métaboliques en urgence – chromatographie des acides aminés sanguins et des acides organiques urinaires dont l'acide orotique, et (ii) un traitement d'urgence sans attendre les résultats des examens métaboliques – arrêt transitoire (48-72 h) des apports protidiques, apports hypercaloriques (> 2 000 calories) glucido-lipidiques, épurateurs d'ammonium (benzoate de sodium, phénylacétate/phénylbutyrate de sodium) voire épuration extra-rénale. La mise en route de ces traitements permet, dans la majorité des cas, d'éviter de recourir à la transplantation hépatique en urgence. Une ammoniémie très élevée doit faire évoquer ces diagnostics métaboliques rares. Doser l'ammoniémie lors d'un premier épisode supposé d'EH pourrait donc faciliter le diagnostic différentiel, tout particulièrement quand un ou plusieurs des cinq paramètres décrits ci-dessus sont présents.

Annexe 1. Détails explicatifs concernant le dosage de l'ammoniémie

Chez le sujet en bonne santé, la concentration en ammoniaque est faible et est retrouvée à 98 % sous forme ionisée NH4+ et 2 % sous forme NH3. La forme NH4+ provient de la désamination oxydative des acides aminés et des fermentations bactériennes intestinales. L'ion ammonium est aussi produit en petite quantité au niveau rénal et musculaire. Il s'agit d'un métabolite intermédiaire toxique, rapidement pris en charge par le foie pour la synthèse de l'urée (cycle de l'urée). La forme non ionisée NH3 augmente avec le pH et serait considérée comme neurotoxique [44] car facilement diffusible à travers la barrière hémato-encéphalique. L'ammoniémie totale mesurée sur sang artériel est plus élevée que sur sang veineux. Une même méthode enzymatique de dosage de l'ammoniémie est adaptée sur les divers automates d'analyses biochimiques avec des critères de précision tout à fait satisfaisants. Elle fait intervenir l'enzyme glutamate déshydrogénase qui catalyse l'amination réductrice de l'alpha-cétoglutarate en présence de NH4+ et du NADPH, H+ pour former du glutamate et NADP. La baisse de l'absorbance mesurée par spectrophotométrie à 340 nm est directement proportionnelle à la concentration d'ammoniaque dans l'échantillon. Le seuil de normalité de l'ammoniémie sur sang veineux peut différer légèrement avec le système analytique utilisé. Il est proche de 55 micromoles/L chez l'adulte. Il est plus faible chez la femme et plus élevé chez le nouveau-né. D'un point de vue purement analytique, les résultats des dosages sont fiables et reproductibles, en revanche les conditions pré-analytiques ont un impact important sur les concentrations en ammoniaque mesurées et peuvent être à l'origine de résultats faussement positifs. Ainsi, il est possible que le non-respect des conditions pré-analytiques ait interféré sur la détermination des performances diagnostiques de l'ammoniémie dans différentes études rapportées. L'ammoniémie augmente spontanément dans le prélèvement de sang et de plasma du fait de la libération d'ammonium par les érythrocytes et de la désamination plasmatique. De même un régime hyperprotidique, l'exercice, le tabac augmentent les résultats de l'ammoniémie. Il en est de même pour certains médicaments (valproate de sodium, 5-fluorouracile, L-asparaginase…). Le mode de prélèvement (sans stase veineuse, peau sans sueur), la qualité de prélèvement (absence d'hémolyse), la température et le temps de transport du prélèvement sont importants. Il est à noter que l'élévation de l'ammoniémie chez un patient avec une activité GGT augmentée, par action de l'enzyme sur la glutamine plasmatique, n'a pas été confirmée [50, 51].

Le prélèvement de sang veineux est réalisé chez un patient à jeun, en évitant le garrot, sur une peau bien nettoyée, et sur un tube contenant de l'EDTA (stabilité augmentée) [56]. Le tube doit être bien rempli, bouché, homogénéisé par retournements et immédiatement déposé dans la glace (ou glace synthétique) pour arrêter le métabolisme producteur d'ammoniaque. Il doit être transporté à + 4 °C, le plus rapidement possible au laboratoire pour éviter l'hémolyse consécutive au contact avec la glace, ou il devra être centrifugé à + 4 °C sans attente.

La stabilité de l'ammoniémie a été vérifiée jusqu'à 1h30 après décantation du prélèvement. En cas de dosage différé, le plasma peut être congelé à – 70 °C [57-59]. Les variations entre deux résultats d'ammoniémie sont à confronter, en termes d'erreurs autorisées, aux spécifications définies par the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) à savoir ± 5 µmol/L quand l'ammoniémie est < 50 µmol/L ; ± 20 % si ≥ 50 µmol/L. Les variations intra- et inter-individuelles de l'ammoniémie ne sont pas renseignées dans la base de données de Ricos *et al*. [60], complétée en 2014 (http://www.westgard.com/biodatabase1.htm). Des données préliminaires obtenues chez 20 sujets en bonne santé ont été rapportées en 2016 [61]. Les variations inter- et intra-individuelles associées aux variations analytiques, permettraient le calcul du pourcentage limite de changement de résultat attendu entre deux valeurs d'ammoniémie mesurées chez un patient stable cliniquement et ainsi aider à établir des seuils discriminants au plan clinique.

Quelle est la place de l'électroencéphalogramme dans le diagnostic paraclinique de l'encéphalopathie hépatique ?

Il est probablement recommandé de faire un électroencéphalogramme s'il existe un doute sur le diagnostic d'encéphalopathie hépatique clinique ou minime.

Grade 2+, Accord Fort

Il existe de nombreuses modalités différentes de réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) pour le diagnostic de l'EH. L'interprétation est complexe et nécessite le recours à un spécialiste de l'électroencéphalographie. L'intérêt des différentes techniques d'EEG et la séméiologie électroencéphalographique relèvent du champ de l'hyperspécialisation en neurologie et ne seront pas développés. L'étude de Quero *et al*. [51] s'est intéressée à la présence d'anomalies à l'EEG corrélée ou non à des anomalies des tests d'EH minime (ces tests définissant la présence de cette forme infra-clinique d'encéphalopathie). Les auteurs observaient que 16,7 % des 137 patients testés avaient des anomalies EEG alors que seuls 10,2 % des patients testés avaient une EH selon les tests psychométriques proposés (tests NCT et SDT). La pratique de l'EEG était donc associée à un nombre important de faux positifs. L'étude de Saxena *et al*. [62] s'est également intéressée à l'intérêt de l'EEG pour la définition de l'EH minime. Au total, 75 patients ont été inclus. Il n'y avait pas de définition de l'EH minime par un test de référence et tous les patients bénéficiaient de plusieurs tests psychométriques et EEG. La conclusion des auteurs était que les tests EEG étaient plus souvent positifs que les tests psychométriques et donc plus sensibles, et que l'EEG prédisait avec plus de sensibilité la survenue ultérieure d'une EH clinique. De même, pour Amodio *et al*.[63], l'EEG montre des anomalies évocatrices d'EH minime chez 41 % des 86 patients évalués alors que les tests psychométriques n'indiquaient une anomalie que dans 34 % des cas. Néanmoins, comme pour l'étude de Saxena, il est impossible de dire si cette discordance s'explique par des faux positifs de l'EEG ou des faux négatifs des tests psychométriques. Les potentiels évoqués sont également évalués et ne sont positifs que dans 13 % des cas, taux jugé insuffisant par les auteurs. Les mêmes auteurs [64] ont déterminé que la prévalence d'anomalies EEG chez 296 patients indemnes d'EH clinique était de 38 %. Ces patients n'ont pas bénéficié d'autres tests et il est donc impossible de dire si l'EEG chez certains d'entre eux doit être considéré comme un faux positif ou un faux négatif. En revanche, ces patients avec anomalies EEG avaient un risque beaucoup plus élevé de développer une encéphalopathie clinique à 1 an que les patients indemnes d'anomalie (HR de 3,3, IC95 1,8-6,1). Dans une petite série de patients (n = 32), les mêmes auteurs ont déterminé les performances diagnostiques de deux techniques d'EEG (analyse spectrale ou visuelle) chez des patients souffrant d'EH modérée. Les deux types d'analyse étaient comparables avec des performances proches de 90 %. Une série publiée par les mêmes auteurs [65] sur 175 patients cirrhotiques a démontré que les données de l'EEG étaient corrélées avec la sévérité de la cirrhose, les antécédents d'EH et la survenue d'une encéphalopathie ou du décès au cours du suivi. On peut donc suggérer que l'EEG permet de quantifier la sévérité de l'encéphalopathie au cours de la cirrhose et d'en être prédictif. Il est rappelé qu'en 2009, la société internationale sur l'EH et le métabolisme de l'azote (ISHEN) a proposé des recommandations pour la réalisation pratique de l'EEG dans l'évaluation de l'EH [66].

Au total, l'EEG permet de diagnostiquer une EH minime ou clinique avec des performances correctes. Les anomalies EEG sont également corrélées à la sévérité de l'encéphalopathie et au risque de développer un événement clinique futur. L'EEG permet ainsi de quantifier l'intensité de l'encéphalopathie. L'EEG doit être effectué par des mains exercées et interprété par un médecin spécialiste. On rappelle également ici qu'un certain nombre de situations cliniques (notamment la prise de certains médicaments, l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale, etc.) peuvent donner des anomalies électroencéphalographiques proches de l'EH et que ces dernières ne sont pas spécifiques [1, 2, 66].

L'imagerie cérébrale est-elle indispensable au diagnostic différentiel de l'encéphalopathie hépatique ?

Il est probablement recommandé d'effectuer une imagerie cérébrale chez un patient suspect d'encéphalopathie hépatique pour le diagnostic différentiel.

Grade 2+ , Accord Fort

L'imagerie cérébrale est surtout nécessaire au cours du premier épisode de l'EH. Elle est indiquée systématiquement pour écarter une lésion intracrânienne si ce diagnostic est suspecté [1, 2], notamment en raison du fait que la population de patients cirrhotiques ou consommateurs excessifs d'alcool sans cirrhose a un risque beaucoup plus élevé d'hémorragie intracérébrale que la population générale (risque relatif variant de 4,8 à 7,7) [67]. Une imagerie en coupes injectée est nécessaire, que ce soit par une tomodensitométrie ou une IRM. La radiographie de crâne Face + Profil a été abandonnée au profit de ces dernières. Dans l'EH, les travaux récents (après 1995) ayant évalué l'imagerie par spectroscopie IRM ou l'IRM non couplée à la spectroscopie ont été des études exploratoires, sur de petits effectifs de patients et sans réel critère de jugement (études non réalisées en intention de diagnostiquer). Ces études donnent essentiellement un éclairage sur le mécanisme de l'atteinte cérébrale associée à la cirrhose, à l'hypertension portale et à l'ammoniémie [68, 69]. En revanche, quelques études anciennes, antérieures à 1995, ont déterminé la performance diagnostique de la spectroscopie par IRM dans l'EH. Bien qu'ayant inclus un nombre limité de patients (n = 17), Ross *et al*. [70] ont observé une très bonne corrélation entre les tests neuropsychologiques d'encéphalopathie et la spectroscopie IRM (concordance globale de 94 %) chez des patients présentant une encéphalopathie infra-clinique ou clinique. D'autres études du même groupe ont montré la présence d'un signal spécifique à l'encéphalopathie en spectroscopie (EH prédéfinie selon des critères cliniques), avec là encore des effectifs faibles, ne dépassant pas 11 sujets [71, 72]. Par ailleurs, l'une des difficultés principales du recours à l'IRM cérébrale avec spectroscopie réside dans son accessibilité qui est essentiellement restreinte aux CHU.

Au total, une imagerie cérébrale en coupes avec injection est justifiée quand une lésion intracérébrale est suspectée ou probable. Sur la base des études récentes, il n'est pas possible d'établir de recommandation sur l'intérêt de l'IRM cérébrale couplée ou non à la spectroscopie dans le diagnostic de l'encéphalopathie étant donné que ses performances n'ont pas été comparées aux autres techniques et à la clinique. En revanche, des études plus anciennes semblent suggérer un intérêt de la spectroscopie couplée à l'IRM, avec cependant de très faibles effectifs.

4. Diagnostic différentiel de l'encéphalopathie hépatique

Comment éliminer un diagnostic alternatif à l'encéphalopathie hépatique chez un patient cirrhotique présentant un trouble neurologique ?

Les experts suggèrent que toute première évaluation d'un trouble neurologique chez un patient cirrhotique doit faire pratiquer un bilan clinique et paraclinique pour éliminer un diagnostic différentiel ou associé. Outre la biologie (ionogramme sanguin, glycémie, calcémie, NFS, hémostase, protéines de l'inflammation, urée et créatininémie), une imagerie cérébrale de préférence par IRM est indispensable. En cas de rechute d'encéphalopathie hépatique clinique, outre la biologie, aucun examen n'est à recommander de manière systématique pour le diagnostic différentiel. Une imagerie en urgence par tomodensitométrie, un EEG et/ou une ponction lombaire doivent être pratiqués au moindre doute en cas de trouble de conscience chez un patient avec une cirrhose.

Avis d'Expert, Accord Fort

Les experts suggèrent la mise en place de circuits courts permettant une expertise neurologique dans un délai adapté.

Avis d'Expert, Accord Fort

Dans le spectre clinique de l'EH, on distingue deux cadres devant faire évoquer chacun différents diagnostics différentiels : l'EH minime dans laquelle le trouble cognitif est d'évolution chronique et la plainte peut provenir de l'entourage chez un patient non conscient de son trouble, et l'EH clinique dont le trouble de la vigilance peut aller jusqu'au coma. Dans tous les cas, l'évaluation du diagnostic différentiel sera fonction de la solidité des arguments diagnostiques en faveur de l'EH elle-même : anamnèse, notamment récidive ou évolution fluctuante, présence de facteurs de décompensation, absence de signes de localisation, astérixis présent, ammoniémie élevée, anomalies évocatrices à l'EEG. L'absence de ces arguments rend la recherche d'un diagnostic différentiel d'autant plus importante.

TABLEAU 4 • Diagnostic différentiel d'un astérixis.

Encéphalopathie métabolique : hépatique, urémique, hypercapnique, hypoglycémique, trouble du cycle de l'urée
Trouble hydro-électrolytique : hypokaliémie, hypomagnésémie
Médicaments : antiépileptiques, lévodopa, opiacés, anticholinergiques, benzodiazépines, lithium, clozapine…
Lésion(s) cérébrale(s) focale(s)

Un bilan diagnostique clinique et paraclinique pour rechercher un diagnostic différentiel ou associé à l'EH est indispensable devant toute première évaluation d'un trouble neurologique chez un patient cirrhotique. De manière systématique, les éléments à préciser sont :
1) L'anamnèse récente (infections, traumatismes, sevrages, prise de psychotropes).
2) L'étude des antécédents (diabète, pathologie neuro-vasculaire, épilepsie, complications connues de la cirrhose et de l'insuffisance hépatique).
3) L'examen neurologique cognitif, moteur, sensitif, neurovisuel et des nerfs crâniens ; un astérixis est fortement évocateur d'encéphalopathie métabolique mais pas synonyme d'atteinte hépatique *(tableau 4)* [73].
4) La biologie classique (ionogramme sanguin, glycémie, calcémie, NFS, hémostase, protéines de l'inflammation, urée et créatininémie) et l'imagerie cérébrale (de préférence par IRM).

Ce questionnement quant à l'éventualité d'un diagnostic différentiel sera plus important lors d'un premier épisode et devra être adapté aux circonstances. Il est à noter que les discussions diagnostiques sont différentes selon qu'il s'agit d'une suspicion d'EH de forme clinique ou minime.

TABLEAU 5 • Diagnostics différentiels de l'EH minime.

Liés au terrain d'alcoolisme chronique : – Carences vitaminiques : syndrome de Wernicke-Korsakoff, déficit en vitamine B12, déficit en acide folique – Démence post-traumatique – Démence alcoolique
Pathologies métaboliques/endocriniennes : – Encéphalopathie urémique, hypoglycémies répétées, hypo/hyper-thyroïdies
Pathologies psychiatriques : – Troubles anxieux, syndrome dépressif, trouble psychotique
Causes toxiques, médicamenteuses, et sevrages
Maladies neurodégénératives
Microangiopathie cérébrale (leucopathie vasculaire)
Méningoencéphalites infectieuses et auto-immunes chroniques
Syndrome d'apnée du sommeil et troubles du sommeil

• Diagnostic différentiel de l'EH minime

L'évocation d'un diagnostic différentiel (ou associé) doit être systématique devant tout élément clinique ou paraclinique pouvant être attribué à une pathologie alternative ou associée *(tableau 5)*. Dans l'EH minime le trouble cognitif est isolé et comporte principalement un ralentissement de la vitesse de pensée, un trouble attentionnel, un trouble de la mémoire de type sous-cortico-frontale (défaut de récupération sans atteinte du stockage). Cette sémiologie de l'atteinte cognitive chez les patients cirrhotiques avec EH minime n'a pas de spécificité. Ces anomalies peuvent se rencontrer dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques comme le syndrome dépressif, la schizophrénie, la iatrogénie médicamenteuse (benzodiazépines), le syndrome frontal d'origine dégénérative ou la pathologie neuro-vasculaire et globalement toutes les causes de ralentissement psychique. D'autres atteintes cognitives, comme un trouble important de l'orientation spatio-temporelle (le patient se perd régulièrement près de chez lui, …), une atteinte de la mémoire épisodique antérograde, une atteinte des praxies visuo-constructives (difficultés à s'habiller, difficultés à reproduire un dessin), un trouble du langage (manque du mot évident, …), même s'ils peuvent se voir dans l'EH minime doivent faire évoquer des diagnostics alternatifs, en particulier s'ils s'accompagnent d'une évolution progressive ou de l'absence de fluctuations (maladies neurodégénératives, syndrome de Korsakoff, …). Une expertise neurologique est alors requise pour envisager un bilan neuropsychologique complet (exploration exhaustive de toutes les fonctions cognitives réalisé par un neuropsychologue, d'une durée d'une à deux heures) et des examens adaptés qui seront prescrits par le neurologue. Une bonne réponse clinique au traitement spécifique de l'EH (lactulose, rifaximine) peut aussi aider à résoudre la question du diagnostic étiologique en faveur du diagnostic d'EH si un doute persiste.

• Diagnostic différentiel de l'EH clinique

L'EH clinique est caractérisée par l'existence d'une confusion comportant un trouble de la vigilance, de l'attention et une désorientation temporo-spatiale, manifestations peu spécifiques. L'examen doit rechercher des symptômes et signes en faveur d'une cause alternative ou associée *(tableau 6)*. La constatation de signes de localisation impose de rechercher une pathologie focale du système nerveux central. Certains signes peuvent évoquer un état de mal épileptique confusionnel, nécessitant la réalisation d'un EEG : clonies des paupières, myoclonies segmentaires différentes de l'astérixis, grandes fluctuations du contact. L'EEG peut être parfois d'interprétation délicate et conclure à tort à des manifestations épileptiques pouvant conduire à la prescription indue d'anti-épileptiques comme les benzodiazépines qui sont fréquemment associées à une aggravation de l'EH. Une fièvre sans

TABLEAU 6 • Diagnostics différentiels de l'encéphalopathie hépatique clinique.

Complications neurologiques liées au terrain alcoolique : – Intoxication alcoolique aiguë – Sevrage/delirium tremens – Carences vitaminiques : encéphalopathie de Gayet-Wernicke (vitamine B1), encéphalopathie pellagreuse (vitamine PP), maladie de Marchiafava-Bignami – Désordre métabolique (hyponatrémie, hypoglycémie) – Encéphalopathie pancréatique – Hématome sous-dural, contusions hémorragiques
Encéphalopathie métabolique autre : urémique, hypercapnique, trouble du cycle de l'urée
État de mal épileptique non convulsif
Encéphalopathie toxique et médicamenteuse
Méningite/méningoencéphalite infectieuse ou auto-immune
Lésion(s) cérébrale(s) focale(s) : vasculaires, infectieuses, tumorales, etc.

arguments pour une étiologie infectieuse commune (liquide d'ascite, urinaire, ...) doit faire discuter la possibilité d'une méningite à pyogène ou d'une méningo-encéphalite et réaliser une ponction lombaire en urgence, qui doit aussi être proposée en l'absence d'arguments de certitude en faveur de l'EH. En cas de rechute d'EH clinique, outre la biologie, aucun examen n'est à recommander de manière systématique pour le diagnostic différentiel, mais une TDM cérébrale peut être discutée si aucun facteur de décompensation n'est identifié, notamment pour éliminer une hémorragie cérébrale post-traumatique (le traumatisme pouvant passer inaperçu dans le contexte) voire spontanée en rapport avec les troubles de l'hémostase.

5. Traitement préventif de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

La présence d'une EH minime étant un facteur de risque d'EH clinique, le traitement de l'EH minime figurera dans ce chapitre car il est considéré comme un traitement préventif de l'EH clinique.

Quelles mesures peuvent être proposées au cours de la cirrhose pour réduire ou éliminer les principaux facteurs favorisants de l'encéphalopathie hépatique minime ?

Il est probablement recommandé de surveiller la natrémie en cas de cirrhose décompensée car une hyponatrémie sévère est un facteur favorisant d'encéphalopathie hépatique.

Grade 2+, Accord Fort

Il est probablement recommandé de limiter la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons à leurs strictes indications validées (doses et durées).

Grade 2+, Accord Fort

Il est probablement recommandé de contre-indiquer la prescription de benzodiazépines chez les cirrhotiques décompensés.

Grade 2+, Accord Fort

L'EH minime est fréquente chez les patients cirrhotiques avec une prévalence estimée de 22 à 80 % selon les études [74, 75]. L'EH minime est considérée comme étant un stade précoce de l'EH, correspondant aux stades 0 et 1 de la classification de West Haven [76]. Plusieurs études ont montré que l'EH minime avait un retentissement délétère sur la qualité de vie des patients et sur les risques de la vie quotidienne (chutes, accidents de la voie publique, métiers à risque) [77]. De plus, la présence d'une EH minime est associée à une augmentation de l'incidence des épisodes d'EH clinique (> 50 % à 3 ans) et enfin à une diminution de la survie [78, 79]. La prévention primaire de l'EH est donc un enjeu important dans la prise en charge de la cirrhose.

La notion de facteurs précipitants de l'EH chez les malades cirrhotiques est connue depuis près de 50 ans. Il s'agit essentiellement de facteurs non spécifiques liés aux autres complications de la cirrhose (hémorragie digestive, infection, déshydratation – traitements diurétiques, pertes digestives –, troubles métaboliques – hyponatrémie, alcalose hypokaliémique –, insuffisance rénale). Les mécanismes impliqués sont différents selon les facteurs et comprennent l'augmentation de l'ammoniémie, la présence d'un syndrome inflammatoire, ou encore une agression neurologique propre. Ces facteurs pourraient favoriser l'EH. Il a été montré que le contrôle d'un ou de plusieurs facteur(s) favorisant(s), présents dans environ 50 % des cas, permettait dans environ 90 % des cas d'améliorer les symptômes [80]. Ces facteurs peuvent précéder ou être contemporains d'un épisode d'EH clinique mais leur causalité n'est pas formellement établie.

Plusieurs facteurs précipitants ont été rapportés dans les principales séries publiées d'EH clinique et d'EH minime. Il est donc logique de penser que l'éviction de ces différents facteurs pourrait prévenir la survenue de l'EH. Certains d'entre eux méritent une attention particulière.

• Troubles ioniques

Les perturbations métaboliques sont fréquentes chez les patients cirrhotiques, d'autant plus que la maladie

hépatique est sévère. Il est difficile de savoir si ces troubles métaboliques ont par eux-mêmes une responsabilité dans la survenue de l'EH, ou s'ils ne sont qu'associés et témoins de la sévérité de l'hépatopathie [81]. Certains troubles ioniques comme l'alcalose métabolique ou l'hypokaliémie ont été associés de manière inconstante à l'EH. Une étude ancienne menée chez 28 malades avait suggéré que le maintien d'une kaliémie dans la fourchette haute de la normale était associé à un risque moindre d'EH. Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés. La perturbation la plus fréquemment mise en cause est l'hyponatrémie [82]. L'hyponatrémie est responsable d'un œdème cérébral avec hypo-osmolarité extra-cellulaire, compensée par une diminution dans les astrocytes d'organites hyperosmolaires tels que le myo-inositol. Ces perturbations cellulaires intra-cérébrales ont vraisemblablement un effet synergique avec les effets de l'hyperammoniémie impliqués dans la physiopathologie de l'EH [83].

Dès 1966, Sherlock *et al*. avaient montré dans une étude transversale menée chez 112 cirrhotiques que l'hyponatrémie secondaire à la généralisation de l'emploi des diurétiques pouvait être responsable de coma hépatique. Une étude menée chez 296 malades a montré une relation entre le degré d'hyponatrémie et la sévérité des anomalies électroencéphalographiques associées à l'EH [64]. De manière intéressante cette association était indépendante de l'ammoniémie en analyse multivariée. Plusieurs études ont depuis confirmé que l'hyponatrémie était un facteur de risque indépendant de survenue d'une EH. Une étude de cohorte prospective et multicentrique ayant inclus 991 patients dans 28 centres a montré que 50 % des patients avaient une hyponatrémie (Na < 135 mmol/L) et 20 % une hyponatrémie sévère (Na < 130 mmol/L). La présence d'une hyponatrémie était associée à une incidence accrue d'EH à court terme (28 jours) avec une relation entre sa sévérité et le niveau de risque (Na = 131-135 : RR = 1,69 (1,16-2,45) ; Na < 130 : RR = HE 3,40 (2,35-4,92) [84]. Une autre étude réalisée chez 70 malades avec ascite réfractaire traitée par paracentèses ou TIPS a rapporté qu'une hyponatrémie < 130 mmol/L était associée de manière indépendante à la survenue d'une EH clinique [85]. Les mêmes auteurs ont montré chez 61 malades suivis 1 an que les facteurs indépendamment associés à l'incidence de l'EH étaient l'hyponatrémie, un antécédent d'EH clinique, une hyperbilirubinémie et une créatinine élevée. La natrémie au seuil de 130 mmol/L était le facteur de risque le plus important avec un hazard ratio à 8,36. L'incidence cumulée à 1 an de l'EH clinique était également plus élevée chez les malades qui présentaient une diminution de la natrémie au cours du suivi d'au moins 5 mmol/L (75 % *vs.* 39 %, p < 0,05). De plus, une analyse en sous-groupe menée chez 25 malades montrait une corrélation inverse significative entre la natrémie et les concentrations cérébrales de myo-inositol mesurées en IRM, de manière indépendante de l'ammoniémie. Il faut également noter que l'hyponatrémie est un facteur associé à la non-réponse au traitement pharmacologique par lactulose chez les patients ayant une EH clinique [86]. Ces résultats suggèrent donc qu'il existe un lien direct entre l'hyponatrémie et l'EH. Cette hypothèse est soutenue par l'amélioration des troubles cognitifs des patients traités par aquarétiques qui corrigent l'hyponatrémie et l'œdème cérébral [87, 88]. La prévention de l'hyponatrémie apparait donc essentielle chez les patients cirrhotiques. En l'absence de traitement médical réellement efficace, elle repose principalement sur la surveillance stricte du ionogramme plasmatique et sur l'adaptation précoce des doses de diurétiques pour maintenir une natrémie si possible > 135 mmol/L et dans tous les cas > 130 mmol/L.

• Insuffisance rénale

Les patients cirrhotiques avec EH sont très sensibles aux modifications de la volémie. En général, les fonctions neurologiques sont meilleures chez des patients hyperhydratés que déshydratés. Une déshydratation peut avoir de multiples causes (surdosage en diurétiques, troubles digestifs, intolérance au lactulose) et doit être prévenue [74]. La responsabilité de l'insuffisance rénale dans le développement de l'EH a été rapportée dans plusieurs études. Dans une étude prospective transversale menée chez 128 patients, Kalaitzakis *et al*. ont montré que les patients (13 %) ayant une créatinine élevée avaient des troubles cognitifs significativement plus fréquents que les patients avec créatinine normale (69 % *vs.* 31 %, p < 0,01) [89]. En analyse multivariée, la créatinine était un facteur indépendant d'EH et il existait une corrélation significative entre les valeurs de créatininémie et celles de l'ammoniémie. Dans cette étude, l'hyponatrémie n'était pas associée en analyse multivariée à l'EH. Il faut toutefois noter qu'il existe fréquemment une association entre hyponatrémie et insuffisance rénale [84]. Dans l'étude de Guevara *et al*., une créatininémie > 1,2 mg/L était l'un des facteurs prédictifs indépendants de survenue d'EH clinique [82]. L'insuffisance rénale et l'hyponatrémie étaient également des facteurs indépendants de survenue d'une EH après pose de shunt intra-hépatique [8]. Le suivi attentif de la fonction rénale chez les patients cirrhotiques et la prise en charge précoce de l'insuffisance rénale débutante (AKI I) sont probablement des éléments utiles à la prévention de l'EH.

• Syndrome inflammatoire et sepsis

Les patients cirrhotiques ont une susceptibilité accrue aux infections bactériennes et fungiques [90]. Le rôle délétère du sepsis comme facteur précipitant de l'EH clinique est une notion classique et ancienne [91, 92]. Shawcross *et al*. ont montré dans une étude transversale chez 100 patients cirrhotiques admis en soins intensifs pour EH de grade 3 ou 4 qu'une infection documentée sur le plan bactériologique et un syndrome de réponse inflammatoire systémique étaient présents chez respectivement 48 % et 22 % des malades [93]. Il a été suggéré que les facteurs

inflammatoires et le sepsis jouaient un rôle important sur les effets cérébraux de l'ammoniémie [93]. Le sepsis peut donc être considéré comme un facteur d'agression cérébrale.

Le rôle de ces facteurs dans la physiopathologie de l'EH minime a été moins bien étudié mais le lien entre syndrome inflammatoire et anomalies cognitives au cours de l'EH minime a été suggéré indépendamment des taux d'ammoniémie [94]. Une relation entre cytokines sériques et présence d'une EH minime a également été rapporté [95]. Ce résultat n'a toutefois pas été confirmé dans une étude plus récente [96] qui ne montrait pas de différence de niveaux d'interleukines entre les patients sans ou avec EH minime, ni avec EH clinique. Plus récemment, il a été suggéré que le niveau de pullulation bactérienne digestive était augmenté chez les patients ayant une EH minime [97].

En 2013, une étude cas-contrôle italienne prospective a évalué l'incidence des infections et des troubles cognitifs dans une cohorte de 150 patients cirrhotiques *vs.* 80 patients sans cirrhose. Chez les patients cirrhotiques, l'incidence de l'EH minime était significativement augmentée en cas d'infection (37 %) ou de sepsis grave (61 %) par rapport aux patients cirrhotiques non infectés (22 %). Parmi les 27 patients cirrhotiques avec EH minime, seuls 2/3 avaient une infection patente. Au cours d'un épisode infectieux, l'EH minime était plus fréquente chez les patients cirrhotiques que chez les contrôles (52 % *vs.* 27 % ; p = 0,02). Seuls des troubles cognitifs infra-cliniques étaient repérés dans la population contrôle et uniquement en cas d'infections sévères. Après contrôle du facteur infectieux, une amélioration des troubles cognitifs était rapidement observée chez tous les patients avec EH minime. Il existait une relation entre la valeur de la CRP et les anomalies des tests psychométriques. En analyse multivariée, le facteur infectieux était le seul élément indépendamment lié à l'apparition de troubles cognitifs (OR 9,5 ; 95 % CI 3,5-26,2 ; p = 0,00001). Il est donc logique de penser que la prévention et le traitement approprié du sepsis sont des éléments importants pour prévenir l'EH [98].

• Diabète

L'incidence du diabète est élevée chez les patients avec cirrhose (30 à 40 %). Le diabète déséquilibré et la malnutrition sont des facteurs de risque de décompensation de la cirrhose avec EH [99]. Plusieurs études de cohorte ont montré que le diabète était un facteur indépendant lié au développement d'une EH [76, 100]. Sur le plan physiopathologique, plusieurs hypothèses ont été avancées. Le syndrome d'insulino-résistance et le diabète de type 2 sont considérés responsables d'un état inflammatoire chronique. De plus, la dysfonction du système nerveux autonome pourrait expliquer un ralentissement du transit digestif et favoriser une pullulation bactérienne et la translocation bactérienne [99]. Dans une récente étude rétrospective, conduite sur 13 ans chez plus de 7 000 patients cirrhotiques, 28 % étaient diabétiques et la présence d'un diabète majorait le risque de décompensation de la cirrhose (RR = 1,14, 95 % CI 1,08-1,21, p = 0,01). Le risque de complication de la cirrhose était plus élevé en fonction de la sévérité du diabète. Dans cette étude, les 2 principales complications de la cirrhose étaient la survenue d'une EH (15,3 *vs.* 13,2, p < 0,01) et une insuffisance rénale aiguë [76]. En 2006, une étude transversale réalisée chez des patients cirrhotiques VHC en attente de transplantation (n = 65) a montré une incidence élevée d'EH (83 %), dont une majorité d'EH infra-clinique. Globalement, l'incidence d'une EH minime était plus élevée en cas de diabète associé (95 % *vs.* 78 %) et en analyse multivariée les seuls facteurs indépendamment associés à la survenue d'une EH étaient le score de Child-Pugh et un diabète. A noter que parmi les patients avec EH minime (n = 33), seuls 21 % des patients étaient diabétiques [101]. Une autre cohorte prospective transversale (n = 128) publiée en 2007 a montré une incidence plus élevée d'EH chez les patients cirrhotiques avec malnutrition (46 *vs.* 27 %, p = 0,031) ; en analyse multivariée, le test psychométrique était corrélé avec l'état de malnutrition, la présence d'un diabète, le score de Child-Pugh et l'âge. Dans cette étude, la relation significative entre la malnutrition et l'incidence d'EH disparaissait si seuls les patients sans ascite étaient analysés [8]. Une étude de cohorte cas-témoin rétrospective menée chez 82 patients cirrhotiques diabétiques, avec un suivi de 42 mois, a montré qu'un traitement par metformine réduisait d'un facteur 8 le risque d'EH (4,9 % *vs.* 41,5 %, p = 0,002). La metformine était un facteur protecteur indépendant de l'EH (HR = 11,4 (95% CI : 1,2-108,8)) [99]. L'effet de la metformine pourrait impliquer son action sur l'activité de la glutamine synthétase (diminution de l'ammoniémie) et un effet anti-inflammatoire. La contre-indication de ce traitement en cas de cirrhose décompensée en limite toutefois son intérêt. Néanmoins, l'optimisation du traitement du diabète est probablement un élément important pour prévenir l'EH.

• Hémorragie digestive

L'hémorragie digestive est responsable fréquemment d'encéphalopathie clinique. L'urgence de la situation et l'état souvent précaire du patient ne se prêtent pas aisément à la recherche d'une EH minime. Les données de la littérature intéressent essentiellement l'EH clinique. Le développement de l'EH dans cette situation est multifactoriel (aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire, majoration de l'ammoniémie par digestion des protéines sanguines, syndrome inflammatoire et infections). La relation entre hémorragie digestive, augmentation de l'ammoniémie et encéphalopathie clinique est bien connue [92, 102]. Une récente étude ouverte a montré qu'un traitement par lactulose au cours d'une hémorragie digestive réduisait significati-

vement l'incidence de l'EH (14 % *vs.* 40 %, p < 0,03) mais n'avait pas d'incidence sur la survie (8,5 % *vs.* 14 %, p = NS) [103]. Une autre étude randomisée, également ouverte et monocentrique, a également suggéré que le traitement par lactulose réduisait l'incidence de l'EH (3,2 % *vs.* 16,9 %, p < 0,02) ; les facteurs indépendants d'EH étaient le score de Child-Pugh et le traitement par lactulose [104]. La méta-analyse de ces 2 études confirmait l'efficacité du lactulose sur l'incidence de l'EH *vs.* placebo (7 % *vs.* 28 %, p < 0,01) sans effet sur la mortalité [105].

Au cours d'une hémorragie digestive, un traitement antibiotique systématique, recommandé en prévention des risques infectieux, a montré une amélioration globale de la survie, surtout chez les patients cirrhotiques sévères (score de Child-Pugh C). Cette recommandation pourrait être discutée chez les cirrhotiques compensés (score de Child-Pugh A) [90]. Néanmoins, l'effet de l'antibiothérapie sur la prévention de l'EH minime chez les patients compensés n'a pas été étudié.

• Constipation

La constipation est une plainte assez fréquente chez les patients cirrhotiques. La physiopathologie est probablement multifactorielle (dysautonomie digestive, diabète, ascite) [101]. Elle est classiquement décrite comme un facteur favorisant de l'EH en rapport avec le ralentissement du transit digestif responsable d'une augmentation de la pullulation bactérienne [106]. Une récente étude transversale chez 57 patients cirrhotiques avec EH minime a montré au moyen de breath tests une diminution du temps de transit digestif et une majoration de la pullulation bactérienne (38,6 % *vs.* 8,9 %, p < 0,001) en cas d'EH minime. La pullulation bactérienne était plus fréquente chez les malades avec un score de Child-Pugh B ou C *vs.* A (69,2 % *vs.* 30,8 %, p = 0,054) ; le temps de transit était plus prolongé en cas de pullulation positive. En analyse multivariée, le seul facteur indépendant associé à l'EH minime était la présence d'une pullulation bactérienne [97]. Une étude a enfin montré une interaction entre diabète et constipation [99].

• Médicaments

Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) augmenteraient l'incidence de l'EH en augmentant le pH gastrique qui favoriserait la pullulation microbienne/dysbiose au niveau de l'intestin grêle, responsable de la formation de produits comme l'ammoniaque et d'endotoxines bactériennes. Par ailleurs, l'augmentation de la perméabilité de la membrane intestinale et de la translocation bactérienne pourraient être responsables d'une inflammation systémique, pilier supposé de la physiopathologie de l'EH.

D'autres mécanismes d'action des IPP dans la physiopathologie de l'EH ont été proposés :
– Altération de l'absorption de micronutriments comme le magnésium et la vitamine B12.
– Augmentation de l'hyponatrémie, effet indésirable direct des IPP.

Trois études rétrospectives ont récemment été publiées [107-109]. Il faut d'emblée noter que l'exposition aux IPP n'était clairement quantifiée que dans l'étude de Tsai *et al*. par plus de 30 Doses Définies Journalières (DDJ). Cette étude cas-témoin taïwanaise, basée sur un registre national, a comparé 1 166 cirrhotiques hospitalisés pour EH à 1 166 sujets contrôles cirrhotiques sans EH. Une exposition aux IPP était plus fréquemment observée chez les malades ayant une EH, avec une association significative entre la dose d'IPP reçue et le risque d'EH : les odd-ajustés étaient respectivement de 1,41 (IC 95 %, 1,09-1,84), 1,51 (IC 95 %, 1,11-2,06), et 3,01 (IC 95 %, 1,78-5,10) pour les patients avec 30-120 DDJ, 120-365 DDJ, et plus de 365 DDJ, avec pour référence les patients sans IPP. L'interrogation porte sur l'absence d'association significative entre l'utilisation des IPP 6 mois avant l'inclusion et le risque d'EH. Dans l'étude de Dam *et al*. le risque relatif ajusté de survenue de l'EH chez les patients cirrhotiques avec ascite consommant des IPP comparé à ceux qui n'en consommaient pas était de 1,36 (IC 95 %, 1,01-1,84) [107]. Hung *et al*. ont étudié l'effet des IPP sur la mortalité des patients cirrhotiques avec EH sans saignement gastro-intestinal actif dans une étude rétrospective à partir de la base d'assurance maladie taïwanaise. Malgré une augmentation significative de la mortalité chez les patients prenant des IPP, plusieurs limites doivent être considérées : pas d'évaluation des scores MELD ou Child-Pugh, pas d'évaluation de l'exposition aux IPP avant l'admission pour EH ou après la sortie, et absence d'évaluation du sevrage alcoolique [108]. Enfin, une étude de cohorte récente a mis en évidence un risque accru d'EH minime et de développement d'une EH clinique chez les patients cirrhotiques prenant des IPP au long cours [110]. En synthèse il semble prudent de réévaluer systématiquement la balance bénéfice/risque et le caractère approprié de prescription des IPP chez les patients cirrhotiques.

ß-bloquants

Il a été suggéré que le propranolol pouvait favoriser une EH. Ainsi, une étude a évalué les effets du propranolol sur le débit sanguin cérébral et les fonctions cérébrales [111]. 16 patients atteints de cirrhose alcoolique avec varices œsophagiennes, sans EH antérieure, étaient randomisés propranolol *vs.* placebo. Le flux sanguin cérébral ainsi que le Number Connecting Test n'était pas significativement modifiés par le propranolol. Sur la base de cette étude, les altérations hémodynamiques ne peuvent pas être considérées comme des causes possibles d'effets secon-

daires cérébraux du propranolol chez les patients cirrhotiques. Une étude espagnole [112] a évalué le maintien à long terme de la réponse hémodynamique à la prise de ß-bloquant et son influence sur les complications de la cirrhose. 132 patients cirrhotiques ont reçu du nadolol et du mononitrate d'isosorbide pour prévenir la récidive hémorragique par rupture de varices. Le gradient de pression veineuse hépatique a été mesuré en basal puis après 1 à 3 mois de traitement et de nouveau 12 à 18 mois plus tard. Comparativement aux non répondeurs, les patients répondeurs (n = 64) avaient une probabilité plus faible de développer une ascite (p < 0,001) et des affections apparentées, une amélioration plus marquée du score de Child-Pugh (p = 0,03) et une moindre probabilité de développer une encéphalopathie (p = 0,001). Dans une large étude de cohorte (n = 1 979) de patients cirrhotiques [113] les facteurs de risque de survenue d'une EH étaient une augmentation de la bilirubine (HR =1,07, [1,05-1,09]) et la prescription de ß-bloquants (HR = 1,34, [1,09-1,64]), tandis qu'une augmentation de l'albumine (HR = 0,54, [0,48-0,59]) et l'utilisation de statines (HR = 0,80, [0,65-0,98]) étaient protectrices.

Sédatifs et psychotropes

La plupart des benzodiazépines (BZD) sont utilisées comme anxiolytiques à visée sédative et une hypersensibilité de l'agoniste au récepteur des BZD a été rapportée au cours de la cirrhose pouvant favoriser l'EH [114]. Une étude chinoise incluant 1 612 patients cirrhotiques sans EH, de 2005 à 2012, âgés de 18 à 80 ans, suivis pendant 1 an, a montré un risque accru d'EH associé aux BZD chez les patients consommateurs de manière régulière et continue de BZD à demi-vie longue. L'analyse multivariée a montré que l'hypoalbuminémie, l'utilisation de BZD à demi-vie longue, l'utilisation de BZD pendant une longue durée et à forte dose, les porteurs des génotypes variants (AG +GG) de GABRA1 (rs2290732) et les génotypes sauvages (TT) de GABRG2 (rs211037) étaient significativement associés au risque d'EH [114]. La co-prescription d'autres agents psychotropes augmente significativement le risque associé aux BZD. Tsai *et al*. ont étudié l'association entre IPP et EH chez les patients cirrhotiques. Dans l'analyse multivariée, l'utilisation de BZD (OR = 1,28, IC 95 % [1,05-1,56]) et d'antalgiques opioïdes (OR = 1,44, IC 95 % [1,10-1,88]) était associée à un risque augmenté d'EH. Cette association n'a pas été retrouvée pour les antipsychotiques (OR = 0,69, IC 95 % [0,43-1,11]) [109].

Une cohorte prospective de 200 patients cirrhotiques, hospitalisés avec ou sans traitement opioïde, et suivis pendant 6 mois, a montré que les patients qui consommaient des opioïdes avaient un taux de réhospitalisation toutes causes confondues plus élevé (69 % *vs.* 48 %, p = 0,008). Cette augmentation n'était toutefois pas objectivée pour les réadmissions liées à un épisode d'EH (21 % *vs.* 20 %, p = 0,83) [115]. Dans une autre étude récente, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre les traitements médicamenteux à base d'opioïdes, de benzodiazépines, d'antipsychotiques, d'antidépresseurs et le risque d'EH [113]. Dans le cadre du syndrome de sevrage, la prescription de benzodiazépines est parfois la seule possibilité thérapeutique et doit être strictement encadrée avec une évaluation clinique régulière.

Quels traitements peuvent être proposés pour prévenir ou traiter un épisode d'encéphalopathie hépatique minime ?

Les experts suggèrent d'administrer du lactulose en prophylaxie primaire de l'encéphalopathie hépatique en cas d'hémorragie digestive haute.

Avis d'Expert, Accord Fort

Il est probablement recommandé de traiter tous les malades ayant une encéphalopathie hépatique minime par lactulose ou rifaximine pour améliorer la qualité de vie et réduire le risque d'encéphalopathie hépatique clinique.

Grade 2+, Accord Fort

L'argumentaire sur la prophylaxie primaire de l'EH par lactulose en cas d'hémorragie digestive haute figure dans la section précédente (Hémorragie digestive).

Le traitement pharmacologique de l'EH minime peut être considéré comme un traitement préventif de l'EH clinique. Peu d'études thérapeutiques se sont spécifiquement intéressées aux patients avec EH minime. La principale raison est l'absence de méthode diagnostique simple et consensuelle. Le plus souvent, des données issues d'études ayant pour principal but d'évaluer l'efficacité d'un traitement curatif ou préventif de l'EH clinique ont été rapportées, en incluant parfois une proportion plus ou moins importante de patients avec EH minime. La majorité de ces études, pour certaines relativement anciennes, ont été réalisées selon une méthodologie critiquable (absence de double aveugle, faible effectif, critères de sélection des populations étudiées variables, durée de traitement et de suivi courtes, critères de jugement multiples et divers) et apparaissent très hétérogènes entre elles. Il est ainsi

difficile d'énoncer des recommandations fiables et solides [75]. Néanmoins, plusieurs arguments plaident pour un effet bénéfique de la prévention de l'EH clinique, ce qui implique de traiter les stades infra-cliniques correspondants à l'EH minime [77].

Outre la détection et le contrôle de potentiels facteurs favorisants, les traitements de l'EH minime sont basés sur une modification du microbiote digestif (réduction de la pullulation bactérienne, accélération du transit digestif ou modification qualitative de la flore digestive (antibiothérapie, probiotiques) afin de réduire l'hyperammoniémie.

Disaccharides non absorbables (lactulose, lactitol), depuis 20 ans, de nombreuses études, avec une méthodologie plus ou moins satisfaisante, ont évalué l'efficacité des disaccharides non absorbables, considérés comme prébiotiques, dans la prise en charge de l'EH. La majorité de ces études ont essentiellement inclus des patients avec EH clinique. Quelques études se sont centrées spécifiquement sur l'EH minime. La majorité de ces études montrent une amélioration significative des performances psychométriques des patients avec EH minime traités et une amélioration de leur qualité de vie [13]. L'apparition d'une EH clinique chez les patients avec EH minime, traités par lactulose semble être diminuée mais il n'a pas été montré d'amélioration significative de la survie (en sachant que le délai de suivi des patients dans la majorité des études ne permettait pas d'étudier ce critère) [116]. En 2007 une conférence de consensus américaine rapportait que le lactulose était considéré par les médecins américains comme le traitement de première ligne en cas d'EH minime avérée [17] et un algorithme de prise en charge thérapeutique de l'EH minime avait été publié, avec le lactulose en première ligne de traitement [117]. Une méta-analyse publiée en 2011, analysant les résultats de 5 études, de faibles effectifs, pour la plupart ouvertes, avec au total 197 patients, suggérait une efficacité du lactulose par rapport au placebo sur l'amélioration des fonctions cognitives au cours de l'EH minime (RR = 0,34 ; 95% CI, 0,24-0,47 ; $p \leq 0,001$) [118]. Une autre méta-analyse, également publiée en 2011 [119], avec 3 essais chinois et un indien supplémentaires, soit 9 essais (dont 5 essais jugés de haute qualité méthodologique), comparant le lactulose au placebo ou à l'absence de traitement chez 434 patients, confirmait l'efficacité des disaccharides non absorbables sur l'amélioration des tests neuropsychologiques (RR = 0,52, 95% CI : 0,44-0,62, $p < 0,00001$), sur la prévention de l'EH clinique (RR = 0,17, 95% CI : 0,06-0,52, p = 0,002) et sur l'amélioration de la qualité de vie. Toutefois, il n'était pas observé de diminution significative de mortalité des patients avec EH minime traités par lactulose (RR = 0,75, 95% CI : 0,21-2,72, p = 0,66). On notait une augmentation de l'incidence des effets secondaires, avec notamment une augmentation des troubles du transit digestif chez les malades traités (RR = 4,38, 95% CI : 1,35-14,25, p = 0,01). Les auteurs soulignaient qu'il n'existait pas d'hétérogénéité significative entre les études mais que l'absence de critères diagnostiques standardisés pour l'EH minime et les différences observées entre les populations testées entre les différentes études (sévérité de la cirrhose, origine ethnique, habitudes de vie) réduisaient la force des conclusions.

Une des difficultés soulevées par les études avec les disaccharides non absorbables est la tolérance au long cours du traitement, notamment sur le plan digestif, pouvant ainsi réduire le rapport bénéfice/risque du traitement en raison d'arrêts prématurés et d'une compliance insuffisante [77, 120]. Une étude réalisée chez 60 patients avec EH minime traités par lactulose pendant 1 mois a montré que l'hyperammoniémie (seuil = 93,5 µmol/L) et l'hyponatrémie (Na+ < 132,5 mmol/L) étaient des facteurs indépendants de non-réponse au lactulose [86]. Une étude publiée en 2012 visant à évaluer l'efficacité de 3 mois de lactulose dans la prévention de l'EH clinique a inclus 68 patients avec EH minime, dont 32 traités par lactulose. Parmi ces patients, une EH minime persistait après les 3 mois de traitement significativement moins souvent dans le groupe lactulose que placebo (19 % *vs.* 55 %, $p < 0,001$), et l'incidence de l'EH clinique était réduite de 66 % chez les patients traités par lactulose par rapport au groupe placebo [79]. Cette étude suggère que le traitement de l'EH minime permet de prévenir le premier épisode d'EH clinique et aurait donc une importance pronostique majeure. Ces résultats doivent être confirmés par une étude plus large. En 2014, les recommandations conjointes de l'EASL et AASLD stipulaient que le traitement de l'EH minime ne devait pas être systématique et seulement envisagé dans des cas particuliers [1, 2].

Une récente méta-analyse a rapporté les résultats de 15 essais ECR chez 690 patients avec EH minime [121]. Les conclusions restent globalement comparables à celles des précédentes méta-analyses. L'EH minime était significativement améliorée par un traitement par disaccharides non absorbables (RR = 0,63, 95% CI 0,52-0,76) (11 essais) mais il n'était pas fait mention dans cette méta-analyse de la prise en compte et du traitement des éventuels facteurs précipitants. Une diminution significative des complications de la cirrhose était également notée chez les patients traités (RR = 0,43, 95% CI 0,24-0,78) (12 essais). Toutefois, le traitement par disaccharides non absorbables n'était pas significativement associé à une diminution de la mortalité chez les patients avec EH minime, alors que ce résultat était observé pour les patients avec EH clinique traités (RR = 0,36, 95% CI 0,14-0,94).

La rifaximine est un antibiotique peu absorbable par voie digestive. Il a été montré que ce traitement pouvait moduler le microbiote et ainsi améliorer les performances neuro-psychiques et les fonctions cognitives des patients avec EH minime [122].

En 2010 un large ECR en double aveugle chez 299 patients, publié dans le NEJM, démontrait que le traitement par rifaximine diminuait significativement

le risque d'EH clinique [123]. Une méta-analyse de 19 essais publiée en 2014 sur la prévention de l'EH [124], rapporte seulement les résultats de 2 études spécifiques sur la prévention de l'EH minime par la rifaximine. L'étude de Bajaj *et al*. réalisée chez 42 patients avec EH minime a montré que le traitement par rifaximine améliorait significativement les performances cognitives et réduisait significativement les erreurs de conduites (76 % *vs.* 31 %, p < 0,13) chez les patients avec EH minime amenés à conduire un véhicule [125]. Dans les suites de cette étude, une seconde étude réalisée par la même équipe a suggéré que la rifaximine, bien qu'efficace dans la diminution de la morbidité liée aux accidents de la voie publique chez les patients cirrhotiques avec EH minime, n'était pas coût-efficace aux États-Unis compte tenu de son prix de vente, contrairement au lactulose [126]. Dans une autre étude randomisée en double aveugle contre placebo le traitement par rifaximine de 115 patients avec EH minime améliorait significativement les performances cognitives des patients traités (75 % des patients traités par rifaximine *vs.* 20 % des patients sous placebo, p < 0,0001) et leur qualité de vie après 2 et 8 semaines de traitement. La tolérance au traitement était jugée satisfaisante [127]. Une récente étude randomisée ouverte comparant rifaximine (n = 57) et lactulose (n = 55) n'a pas mis en évidence de différence significative après 3 mois de traitement entre les groupes de malades traités en termes de résolution de l'EH minime (73,7 % groupe rifaximine *vs.* 69,1 % groupe lactulose, p = NS), ni en terme d'amélioration de la qualité de vie [128]. La tolérance était jugée meilleure dans le groupe rifaximine.

Malgré l'hétérogénéité des études disponibles, il semble raisonnable de recommander l'utilisation de lactulose ou de rifaximine pour le traitement de l'EH minime, en raison du fardeau que représente celle-ci en termes de qualité de vie, de réadmissions et de survenue d'EH clinique, et de l'innocuité de ces traitements.

Les probiotiques, symbiotiques (type le VSL#3 le plus fréquemment utilisé, mélange de 4 souches vivantes de lactobacillus), seuls ou en association avec des prébiotiques (lactulose), ont pour but de modifier le microbiote intestinal afin de limiter la pullulation bactérienne [129]. De nombreuses études ont été publiées et les différentes méta-analyses ont suggéré un effet bénéfique des probiotiques sur les perturbations neuro-psychologiques observées au cours de l'EH minime, mais la variabilité des méthodes diagnostiques de l'EH minime et d'évaluation des effets thérapeutiques, ainsi que les modalités de traitement rendent difficile une synthèse des résultats cliniquement applicable.

Quatre méta-analyses publiées entre 2011 et 2014 suggéraient une amélioration significative de l'EH minime et une diminution des taux d'ammoniémie [118, 130-132]. Ces méta-analyses étaient de portée limitée en raison du faible nombre d'études analysées et surtout de la qualité méthodologique des essais analysés. Pour exemple, la méta-analyse publiée en 2011 par Shukla *et al*. incluait les résultats de 2 études avec symbiotiques [133, 134] et de 2 études avec probiotiques [135, 136] dont une seule était jugée de qualité méthodologique suffisante [134]. Cette méta-analyse rapportait une efficacité de ces 2 types de traitements sur l'amélioration de l'EH minime et une diminution significative de l'ammoniémie chez les patients traités, avec toutefois une hétérogénéité significative entre les études. Une méta-analyse publiée en 2015 [137], analysant 9 ECR contre placebo, jugés de qualité méthodologique élevée mais avec toutefois une hétérogénéité statistique entre les études (I^2 = 58 %, p = 0,03), confirmait d'une part, un effet significatif sur l'ammoniémie, et d'autre part, sur 5 essais (290 patients), l'amélioration de l'EH minime associée à la prévention de l'EH clinique (RR 1,52 ; 95 % IC : 1,00-2,33). Néanmoins, le caractère significatif de l'effet disparaissait lorsque seul le critère de l'amélioration de l'EH minime était pris en compte (RR = 1,82 ; 95% CI 0,90-3,70). Bien qu'il soit noté une tendance bénéfique, l'effet sur la mortalité n'était pas significatif (RR 0,54 95 % IC : 0,11-2,58).

En 2016, une méta-analyse rapportait l'analyse de 14 ECR, jugés de qualité méthodologique au moins satisfaisante, dont 10 chez des patients avec EH minime, qui évaluaient les effets à court terme (majoritairement seulement 3 mois de traitement) de probiotiques *vs.* placebo (n = 9) ou lactulose (n = 5) [138]. Quand les probiotiques étaient comparés au placebo, il était noté une amélioration significative de l'EH minime (OR = 3,91, 95% IC : 2,25-6,80, p < 0,00001) avec une amélioration notée chez 38 % des patients sous probiotiques par rapport à 16 % des patients sous placebo, une diminution des hospitalisations (OR = 0,53, 95% CI : 0,33-0,86, p = 0,01) et une diminution du développement d'EH clinique (OR = 0,40, 95% IC : 0,26-0,60, p < 0,0001). En revanche, en comparaison au lactulose, il n'était pas retrouvé de différences significatives sur l'amélioration de l'EH minime (OR = 0,81, 95% CI : 0,52-1,27, p = 0,35) et sur le développement d'une EH clinique (OR = 1,24, 95% CI 0,73-2,10, p = 0,42).

Enfin, l'effet sur la mortalité n'était toujours pas significativement différent comparé au lactulose (n = 6 ; OR = 1,07, 95% IC : 0,47-2,44, p = 0,88) ou au placebo (n = 7 ; OR = 0,699, 95% IC : 0,42-1,14, p = 0,15). Les auteurs rappelaient les problèmes de compliance au long cours du lactulose, liés à son mode d'administration et à ses effets secondaires digestifs, en comparaison à l'excellente tolérance des probiotiques. Toutefois, les auteurs soulignaient qu'il était nécessaire de préciser les durées et les modes de conservation de ce type de traitement (bactéries vivantes), les posologies et les durées optimales de traitement.

Récemment, une revue systématique de 11 essais randomisés concluait à une diminution significative de l'EH minime chez les patients traités, dans 6 essais sur 9 (RR = 1,53 ; 95% IC : 1,14-2,05 ; p = 0,005) ainsi qu'à une prévention significative des épisodes d'EH clinique (RR = 0,62 ; 95% IC : 0,48-0,80 ; p = 0,0002) [139]. Globalement,

la tolérance aux différents traitements était jugée satisfaisante sans effets secondaires graves.

Au vu de l'ensemble de ces résultats l'intérêt des probiotiques dans la prise en charge de l'EH minime reste équivoque, essentiellement en raison de la qualité méthodologique insuffisante des nombreux essais publiés (faible effectif, durée courte, variabilité nutritionnelle des populations étudiées), du caractère très variable des traitements évalués (type de substances, posologie) et des objectifs analysés. Au total, bien que l'efficacité sur l'amélioration de l'EH minime et la prévention des épisodes d'EH clinique soit probable, elle reste incertaine.

L'utilisation de la **L - Ornithine - L - Aminotransferase (LOLA)** est basée sur la propriété de cette enzyme de diminuer le taux d'ammoniaque par le biais d'une augmentation de l'activité de la glutamine synthétase et du cycle de l'urée [140, 141].

Plusieurs essais randomisés, contrôlés, le plus souvent en ouvert, ont évalué les effets de la LOLA dans l'EH [140-144]. Globalement la majorité de ces études suggère que la LOLA améliore l'EH minime, significativement plus fréquemment que le placebo ou l'absence de prise en charge.

Une méta-analyse publiée en 2013 [145], a analysé 8 essais randomisés *vs.* placebo, dont seulement 2 spécifiquement centrés sur des patients avec EH minime et seulement 2 en double aveugle. Au total, 646 patients étaient inclus dont 46 % avec EH minime (n = 294). L'analyse de ces essais a rapporté une amélioration de l'EH minime significativement plus fréquente chez les malades traités par LOLA (36 % *vs.* 15 %) avec un risque relatif significativement diminué (RR = 2,25, 95% IC : 1,33-3,82). Toutefois, lorsque l'analyse était limitée aux études jugées de qualité méthodologique suffisante (n = 4), cette différence n'était plus significative (RR = 1,75, 95% IC : 0,95-3,20). Par ailleurs, les résultats étaient également influencés par l'année de publication de l'étude (avant ou après 2000, respectivement RR = 1,69, 95% IC : 0,72-3,94, p = 0,23 et RR = 2,73, 95% IC : 1,38-5,41, p < 0,004), et par la durée du traitement à l'étude (moins (par perfusion) ou plus (per os) de 10 jours, respectivement RR = 1,67, 95% IC : 0,90-3,08, p = 0,10 et RR = 3,47, 95% IC : 1,32-9,16, p < 0,01).

Une seule étude a comparé le traitement par LOLA (n = 40) au lactulose (n = 40) chez des malades avec EH minime. Après 3 mois de traitement, il n'existait pas de différence significative sur la disparition de l'EH minime (35 % *vs.* 47 %, p = 0,3) [142].

Les essais à comparaisons multiples entre probiotiques, lactulose, rifaximine ou L-ornithine-L-aspartate (LOLA) n'ont pas montré de supériorité de l'un d'entre eux sur les autres [128, 139, 146, 147] et n'ont pas montré de différence significative en terme d'efficacité sur l'EH minime ou de prévention des épisodes d'EH clinique, ni en terme de survie [139].

6. Traitement curatif de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

Chez les patients cirrhotiques souffrant d'un épisode d'encéphalopathie hépatique clinique, quel(s) traitement(s) faut-il utiliser pour permettre la résolution de l'encéphalopathie hépatique ?

Chez les patients cirrhotiques ayant une encéphalopathie hépatique clinique, il est recommandé de traiter en priorité le(s) facteur(s) précipitant(s) de l'encéphalopathie hépatique et de débuter un traitement par un disaccharide non absorbable (lactulose ou lactitol).

Grade 1+, Accord Fort

Le lactulose est un disaccharide non absorbable composé de fructose et de galactose qui est métabolisé par les bactéries de la flore intestinale en acide acétique et acide lactique. Cette acidification du milieu colique crée un environnement hostile à la survie des bactéries uréasiques productrices d'ammoniaque (NH3) et favorise la conversion du NH3 en ions ammonium (NH4+) non absorbables et donc facilement éliminés par l'effet laxatif du lactulose. La première expérience du lactulose, chez deux patients cirrhotiques ayant une EH, fut accueillie avec un grand scepticisme en 1966 [148] mais plusieurs essais contrôlés randomisés (ECR) ont conduit les sociétés savantes européennes et américaines à approuver le lactulose comme traitement de première intention pour l'EH aiguë et en prévention de la récidive de l'EH [1, 2]. Le lactitol, composé de bêta-galactosido-sorbitol, est aussi un disaccharide non absorbable utilisé dans le traitement de l'EH et offre une alternative au lactulose [149] mais son utilisation reste plus confidentielle en France.

Dans une méta-analyse récente (publiée dans deux revues [80, 121]), 31 ECR ont évalué l'effet des disaccharides non absorbables chez les patients ayant une EH clinique (16 ECR) ou minime (15 ECR) par rapport à un placebo ou à l'absence d'intervention thérapeutique ; 7 et 9 ECR sur l'EH clinique concernaient respectivement l'EH aiguë (*i.e.*, « épisodique » avec un suivi de 4 à 7 jours) et l'EH chronique (*i.e.*, « récidivante » ou « persistante » avec un suivi de 10 à 360 jours). Les disaccharides non absorbables étaient associés à une résolution significativement plus fréquente de l'EH clinique (5 ECR : RR = 0,62, IC95 % : 0,39-0,99), qu'elle soit aiguë ou chronique. De même, les disaccharides non absorbables étaient associés à une réduction de la mortalité (18 ECR : RR = 0,49, IC95 % : 0,23-1,05) qui devenait significative chez les patients ayant

une EH clinique (6 ECR : RR = 0,36, IC95 % : 0,14-0,94), à l'inverse de l'EH minime (p = NS). De plus, les disaccharides non absorbables étaient associés à une réduction du risque d'effets secondaires sévères *(i.e.* hémorragie digestive, infections bactériennes et syndrome hépato-rénal) (18 ECR : RR = 0,42, IC95 % : 0,26-0,69), que l'EH soit clinique ou minime ; de façon attendue, les disaccharides non absorbables étaient associés à une augmentation non significative des effets secondaires non sévères, comme la diarrhée, les ballonnements et les nausées. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence entre les effets du lactulose et du lactitol sur la résolution de l'EH, sur la mortalité et sur les effets secondaires sévères. Cette méta-analyse permet de conforter les disaccharides non absorbables comme traitement curatif de première ligne pour l'EH clinique, en accord avec les recommandations internationales publiées en 2014 [1, 2]. Gardons cependant en mémoire que l'effet bénéfique des disaccharides non absorbables sur l'EH ne pouvait être dissocié d'un effet propre du traitement d'un facteur précipitant car les ECR inclus dans cette méta-analyse ne fournissaient pas les données nécessaires à l'analyse de ce point précis. Nous recommandons de traiter en priorité le(s) facteur(s) précipitant(s) de l'EH et de débuter un traitement par un disaccharide non absorbable (lactulose ou lactitol).

Le polyéthylène glycol (PEG) augmente l'excrétion de l'ammoniaque par son effet laxatif osmotique. Deux ECR ont évalué l'efficacité du PEG chez des patients cirrhotiques avec une EH clinique et montrent que le PEG est une alternative efficace au lactulose [150, 151]. Le premier ECR comparait le PEG (25 patients, dose : 4 L en 4 heures) au lactulose (25 patients, dose : 20-30 g per os $\geq$ 3 fois en 24 h ou lavement de 200 g) sur la résolution de l'EH à 24 h mesurée par le score HESA [151]. Cette étude montre que le score HESA moyen était plus faible à 24 h (0,9 *vs.* 1,6 ; p = 0,002) avec une résolution plus précoce de l'EH (1 jour *vs.* 2 jours ; p = 0,01) sous PEG par rapport au lactulose. Le second ECR, plus récent, comparait l'efficacité de l'association 4 litres de PEG + lactulose (n = 21 ; dose de lactulose identique à l'étude de Rahimi *et al.*) par rapport au lactulose seul (n = 19) sur le score HESA mesuré à 24 h [150] ; la combinaison thérapeutique améliorait significativement le score HESA à 24 heures et permettait aussi de réduire significativement la durée d'hospitalisation (8,9 *vs.* 6,8 jours ; p = 0,03). Cependant, ces deux ECR sont monocentriques avec de faibles effectifs et la mesure de l'EH se fait sur une durée très courte. Nous ne recommandons pas cette option thérapeutique qui mérite d'être explorée davantage.

La rifaximine est un antibiotique à large spectre ayant un faible passage systémique, limitant ainsi la toxicité systémique et le risque de développer des résistances bactériennes. Plutôt que de modifier le microbiote intestinal, la rifaximine semble avoir un effet direct sur la fonction bactérienne et la virulence en altérant leur capacité à se transloquer [122]. Dans une méta-analyse récente comparant la rifaximine au placebo (ou aux disaccharides non absorbables/autres antibiotiques) [124], la rifaximine avait un effet bénéfique sur la résolution complète de l'EH (11 ECR dont 1 ECR sur l'EH minime, 641 patients : RR = 1,34, IC95 % : 1,11-1,62). La rifaximine diminuait aussi le risque de décès (12 ECR, 1 007 patients : RR = 0,64, IC95 % : 0,43-0,94) mais l'analyse séquentielle des essais indiquait que la puissance requise n'était pas atteinte pour apporter une réponse définitive sur ce critère de jugement. Notons qu'il n'y avait pas de différence d'effet sur ces deux critères de jugement (résolution complète de l'EH et mortalité) selon le type de contrôle utilisé (placebo/disaccharides non absorbables/autres antibiotiques). Aucun des 13 ECR ayant des données quantifiables sur les effets secondaires n'a observé de risque accru de résistance bactérienne ou de colite à Clostridium difficile. L'analyse des biais potentiels des ECR inclus dans cette méta-analyse (études anciennes avec souvent de faibles effectifs) ne nous permet pas de recommander la rifaximine seule comme traitement de l'EH clinique.

L'association rifaximine + lactulose : Un ECR en double aveugle a comparé l'efficacité de la rifaximine (400 mg $\times$ 3/j) associée au lactulose (30-60 mL $\times$ 3/j) (groupe R-L : 63 patients) *vs.* lactulose seul (groupe L : 57 patients) chez des patients ayant une EH de grade 2 (18 %), 3 (33 %) et 4 (48 %) selon la classification de West-Haven [152]. Le traitement était maintenu jusqu'à résolution de l'EH ou jusqu'à 10 jours. Environ 45 % des patients avaient déjà eu un épisode d'EH dans les deux groupes. La résolution complète de l'EH dans les 10 jours était plus souvent observée dans le groupe R-L (76 % *vs.* 44 % ; p = 0,004) avec une durée d'hospitalisation plus courte (5,8 $\pm$ 3,4 *vs.* 8,2 $\pm$ 4,6 jours ; p = 0,001). De plus, la mortalité était moindre dans le groupe R-L (23,8 % *vs.* 49,1 % ; p < 0,05) avec davantage de décès par sepsis dans le groupe L (7 *vs.* 17 ; p = 0,01). Cet ECR reste unique et devrait être reproduit avant de le recommander ; de plus, tous les patients recevaient un traitement par ceftriaxone 2 g/j, rendant plus complexe l'interprétation globale des résultats.

Les probiotiques : Une méta-analyse récente (21 ECR, 1 420 patients) [153] a comparé les probiotiques à l'absence d'intervention/placebo (14 ECR) et au lactulose (7 ECR). La majorité de ces ECR (n = 17) concernait l'EH minime et seulement deux ECR ont évalué les probiotiques au cours de l'EH clinique avec un résultat décevant (RR = 0,98, IC95 % : 0,64-1,48). Il reste encore de nombreuses zones d'ombre (dose, durée de traitement) à éclaircir avant d'utiliser en routine les probiotiques dans l'EH clinique.

L'association albumine +/- lactulose : L'hypothèse d'une amélioration de l'EH clinique via la diminution du stress oxydatif en administrant des perfusions d'albumine IV (1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3) a été évaluée dans un ECR de faible effectif (n = 56) avec un groupe contrôle recevant du sérum salé 0,9 % [154]. Environ 62 % des patients recevaient aussi du lactulose. Le critère de jugement principal (pourcentage de patients sans EH à J4) n'était pas atteint (groupe albumine : 57,7 % *vs.*

53,3 % ; p = 0,7) bien que la survie était significativement augmentée à 3 mois dans le groupe recevant l'albumine (69,2 % *vs.* 40 % ; p = 0,02). Un ECR d'effectif plus large (n = 120) montrait que l'association lactulose-albumine (1,5 g/kg/j) administrée jusqu'à la résolution de l'EH ou jusqu'à 10 jours augmentait (par rapport au lactulose seul) le taux de résolution complète de l'EH clinique (critère de jugement principal évalué à J10 : 75 % *vs.* 53,3 % ; p = 0,03) ; la mortalité et le stress oxydatif diminuaient aussi significativement à J10 [155]. Notons que tous les patients recevaient également de la ceftriaxone 2/j. Il n'est donc pas indiqué d'administrer l'albumine isolément en présence d'une EH clinique ; l'association lactulose-albumine mériterait d'obtenir une validation externe par une étude plus large, en excluant des facteurs confondants notoires, comme une antibiothérapie concomitante.

Le flumazénil est un antagoniste compétitif des récepteurs des benzodiazépines qui peut avoir un effet bénéfique sur l'EH en modulant le tonus GABA-ergique qui est élevé chez ces patients, conduisant à une neuro-inhibition. Une méta-analyse réalisée en 2002 montrait que le flumazénil était associé à une amélioration clinique et électroencéphalographique de l'EH [156]. Une méta-analyse plus récente (12 ECR dont 10 ECR sur l'EH clinique, 842 patients) a comparé les effets du flumazénil au placebo (perfusion fictive de sérum salé, par exemple) ou à l'absence d'intervention thérapeutique sur l'EH clinique ou minime [157]. La majorité des ECR ont inclus des patients avec un épisode aigu d'EH, la dose journalière administrée variait de 0,2 à 6,5 mg/jr et la durée du traitement variait de 10 minutes à 72 heures. Par rapport au placebo, le flumazénil ne modifiait pas la mortalité toutes causes confondues sur un suivi de un jour à deux semaines (11 ECR dont 2 ayant inclus des patients avec EH minime, 842 patients, RR = 0,75, IC95 % = 0,48-1,16) mais diminuait le taux de non-résolution de l'EH (9 ECR dont 1 ayant inclus des patients avec EH minime, 824 patients, RR = 0,75, IC95 % = 0,71-0,80). Le niveau de preuve suggérant un effet bénéfique du flumazénil sur l'EH était jugé de faible qualité. Son utilisation pourrait être intéressante dans les cas d'EH secondaire à une prise de benzodiazépines et dans des situations d'EH au stade de coma pour tenter d'éviter une intubation trachéale.

Les épurateurs de l'ammoniaque sont classiquement indiqués chez les patients ayant des déficits enzymatiques du cycle de l'urée. Ces traitements permettent de diminuer l'ammoniémie en augmentant l'excrétion azotée urinaire de la glutamine sous forme de phénylacétylglutamine (PAGN) après la conjugaison de l'acide phénylacétyl à la glutamine, évitant ainsi la recirculation de la glutamine et sa transformation en ammoniaque par les glutaminases entérocytaires [158]. Ces médicaments comprennent le phénylbutyrate de sodium [159], le phénylbutyrate de glycérol [160] et l'ornithine phénylacétate [151]. D'autres molécules permettent de diminuer l'ammoniémie, comme le benzoate de sodium et surtout la L-ornithine-L-aspartate (LOLA) qui a déjà été recommandée par l'EASL/AASLD en 2014 [1, 2], en utilisation intraveineuse (l'administration per os est inefficace) ; LOLA pourrait remplacer ou s'ajouter au traitement conventionnel des patients non-répondeurs. Un ECR [161] confirmait que LOLA (98 patients ont reçu 30 g IV/24 h pendant 5 jours) associé à un traitement standard (lactulose et ceftriaxone) était plus efficace que le placebo (n = 95) pour diminuer l'ammoniémie et le grade d'EH clinique entre J1 et J4 (mais pas à J5). Enfin, une méta-analyse récente (33 ECR, 2 377 patients) ne permettait pas de conclure formellement sur le bénéfice de LOLA par rapport au placebo/pas de traitement sur les deux principaux critères de jugement (résolution de l'EH et mortalité), essentiellement à cause des nombreux biais des ECR et aux résultats non concluants des analyses séquentielles [162]. Ce médicament n'étant pas commercialisé en France, nous ne détaillerons pas davantage les résultats et ne ferons pas de recommandation à ce sujet.

Au total, le traitement de l'EH clinique repose sur la reconnaissance et le traitement du ou des facteur(s) précipitant(s) et sur le traitement par lactulose ou lactitol.

Chez les patients cirrhotiques souffrant d'un épisode d'encéphalopathie hépatique clinique, quels traitements faut-il utiliser pour éviter la récidive de l'encéphalopathie hépatique ?

Chez les patients cirrhotiques, il est recommandé d'utiliser un disaccharide non absorbable (lactulose ou lactitol) pour prévenir la récidive de l'encéphalopathie hépatique.

Grade 1+, Accord Fort

Chez les patients cirrhotiques, il est probablement recommandé d'ajouter la rifaximine pour prévenir la récidive de l'EH, en cas d'échec de la prévention par un disaccharide non absorbable (lactulose ou lactitol).

Grade 2+, Accord Fort

Chez les patients cirrhotiques, les experts suggèrent d'utiliser la rifaximine seule pour prévenir la récidive de l'encéphalopathie hépatique lorsque le lactulose est mal toléré.

Avis d'Expert, Accord Fort

Les disaccharides non absorbables : Les méta-analyses publiées en 2016 ont évalué l'efficacité des disaccharides

non absorbables chez les patients ayant une EH clinique (16 ECR) ou minime (15 ECR) par rapport à un placebo ou à l'absence d'intervention thérapeutique [80, 121]. Deux ECR incluant 298 patients concernaient la prévention secondaire de l'EH clinique et montraient que les disaccharides non absorbables diminuaient significativement le risque de récidive de l'EH (RR = 0,44, IC95 % : 0,31-0,64) [163, 164]. Dans l'étude de Sharma [164], la randomisation était réalisée dans la semaine suivant la résolution de l'EH, tandis que le moment de la randomisation n'était pas précisé dans l'étude d'Agrawal [163]. Nous recommandons d'utiliser en première intention le lactulose (ou lactitol) pour prévenir la récidive de l'EH clinique.

La rifaximine : Un ECR international, en double aveugle, contrôlé contre placebo, réalisé chez 299 patients cirrhotiques ayant eu dans les 6 mois au moins deux épisodes résolutifs d'EH clinique, a montré que la rifaximine 550 mg 2 fois par jour (environ 90 % des patients prenaient aussi du lactulose) réduisait de 58 % le risque de récidive de l'EH par rapport au placebo (HR = 0,42 ; IC95 % : 0,28-0,64 ; p < 0,001) et de 50 % le risque d'une hospitalisation pour EH au cours de la période d'étude de 6 mois (HR = 0,50 ; IC95 % : 0,29-0,87 ; p = 0,01) [123]. De plus, les patients sous rifaximine amélioraient significativement leur qualité de vie par rapport aux patients sous placebo. La poursuite de la rifaximine en ouvert pendant plus de 24 mois permettait d'éviter la récidive de l'EH avec un bon profil de sécurité d'emploi de la rifaximine [165]. L'analyse post hoc [166] a évalué la répétabilité de l'efficacité de la rifaximine sur les 82 patients initialement traités par placebo dans l'étude de Bass *et al*. puis switchés à la rifaximine pendant 6 mois : la rifaximine diminuait efficacement le nombre de récidives de l'EH (39 sous placebo *vs.* 14 après le switch par la rifaximine ; p < 0,0001) [166]. La méta-analyse de 2 ECR (Bass *et al*. [123] et une étude pakistanaise de 126 patients [167]) sur la prévention de l'EH clinique montrait que la rifaximine améliorait significativement la prévention de l'EH clinique par rapport à un placebo (425 patients : RR = 1,36, IC95 % : 1,06-1,65) [124] ; ce RR restait significatif (RR = 1,24, IC95 % : 1,00-1,53) avec l'intégration d'un ECR sur la prévention de l'EH post-TIPS [168]. Pour prévenir la récidive de l'EH clinique, nous recommandons d'ajouter la rifaximine en cas d'échec du lactulose seul. Il est difficile de recommander d'utiliser la rifaximine seule pour prévenir la récidive de l'EH car il n'y a pas d'ECR ayant comparé effectivement la rifaximine au placebo ; dans l'ECR de Bass *et al*. [123], environ 10 % des patients seulement ont reçu soit de la rifaximine, soit le placebo et aucune analyse n'a été réalisée dans ce sous-groupe de patients. Les experts suggèrent que la rifaximine seule peut être utilisée pour prévenir la récidive de l'EH lorsque le lactulose est mal toléré ; l'ensemble des experts s'accorde à dire que l'utilisation de la rifaximine seule est fréquente car la plupart de ces malades ne parvient pas à poursuivre le lactulose au long cours du fait des effets indésirables (diarrhée, ballonnements etc.).

7. Prise en charge non médicamenteuse de l'encéphalopathie hépatique

Faut-il évaluer et corriger l'état nutritionnel pour prévenir et traiter l'encéphalopathie hépatique ?

Il n'est probablement pas recommandé d'estimer l'état nutritionnel et, plus spécifiquement, la sarcopénie, pour évaluer le risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique ni pour en guider son traitement.

Grade 2-, Accord Fort

Il est probablement recommandé des apports énergétiques et protéiques journaliers optimaux de 35-40 kcal/kg et 1,2-1,5 g/kg de poids idéal, respectivement. Il n'est pas recommandé d'avoir recours à une restriction protéique en dehors de la phase aiguë de l'encéphalopathie hépatique et pour une courte durée.

Grade 2+, Accord Fort

La malnutrition protéique a bien été documentée au cours de la cirrhose et sa sévérité est directement corrélée à la gravité de la maladie du foie [169-171]. La malnutrition protéique résulte de plusieurs mécanismes intriqués impliquant l'insuffisance hépatique qui s'associe à la baisse de la glycogénolyse, la diminution de l'activité physique et l'augmentation des dépenses énergétiques de repos. D'autres facteurs semblent participer, mais les mécanismes sont mal connus.

L'évaluation théorique de l'état nutritionnel comprend un recueil des ingesta journaliers, des données anthropométriques (poids, taille, indice de masse corporelle ou IMC, périmètre brachial, épaisseur du pli cutané tricipital), des données de la composition corporelle et des mesures biologiques. Toutefois, la plupart de ces éléments sont difficiles à interpréter au cours de la cirrhose. L'IMC n'a que peu de valeur dans cette population, en particulier aux stades les plus avancés de cirrhose, lorsqu'il existe de l'ascite ou des œdèmes. La reproductibilité et la fiabilité des mesures du périmètre brachial et de l'épaisseur du pli cutané tricipital sont faibles [172].

La composition corporelle, qui peut être évaluée selon des méthodes plus ou moins complexes, a les mêmes

limites que l'IMC. Les marqueurs biologiques utilisés en pratique courante sont tous de synthèse hépatique, et ne sont pas utilisables chez les patients atteints de cirrhose lorsqu'il existe une insuffisance hépatique [172].

L'évaluation de la sarcopénie est probablement le meilleur outil pour évaluer l'état nutritionnel [173]. En dehors du contexte de la cirrhose, la sarcopénie est estimée en combinant l'évaluation de la masse musculaire (par absorptiométrie, impédancemétrie ou scanner) et celle de la force musculaire [174]. Chez les patients atteints de cirrhose, la détermination de la masse musculaire sur le scanner est la technique qui a été la plus évaluée [175]. La mesure de la surface musculaire du psoas et des muscles abdominaux, sur une coupe de scanner au niveau des corps vertébraux L3 et L4, est la plus utilisée, car indépendante de l'activité physique des patients – souvent très diminuée dans ce contexte –, simple à mesurer et reproductible [173]. Il n'existe toutefois pas, pour l'instant, de valeur consensuelle définissant les seuils anormaux et des travaux multicentriques doivent être réalisés [172].

Il existe de nombreux arguments suggérant que la dénutrition et, en particulier la sarcopénie, favorise la production accrue d'ammoniaque, principal composé impliqué dans l'encéphalopathie. De plus, l'hyperammoniémie favorise la dénutrition protéique, contribuant ainsi à majorer la sarcopénie [176]. Néanmoins, aucun impact d'une renutrition protéique sur l'EH n'a été documenté dans la littérature.

Une diminution des apports protéiques a longtemps été recommandée chez le patient atteint de cirrhose afin de réduire le métabolisme des protides et ainsi diminuer la synthèse d'ammoniaque. Cette notion est actuellement remise en cause. Il est bien établi maintenant que l'état nutritionnel du patient avec une cirrhose décompensée est un élément pronostique majeur [169, 177]. La dénutrition protéino-énergétique a été associée à un risque significatif (odds-ratio = 4,2 IC 95 % 1,1-16,4 ; p = 0,037) de survenue de complications dans une série rétrospective de 84 patients [178]. Les sociétés internationale et européenne de nutrition et métabolisme (ESPEN) recommandent donc des apports énergétiques et protéiques journaliers optimaux de 35-40 kcal/kg et 1,2-1,5 g/kg de poids idéal, respectivement [179]. De plus, le bénéfice d'une restriction protéique n'a jamais été clairement établi, ni en prévention, ni en traitement d'un épisode d'encéphalopathie. Une seule étude randomisée n'ayant inclus que 10 patients dans chaque groupe a comparé une restriction protéique à un régime normal, sans résultat significatif [180]. Une étude plus ancienne avait même montré une tolérance acceptable d'un régime hyperprotidique chez 122 patients pour lesquels seuls 22 épisodes d'encéphalopathie étaient survenus [181].

La qualité des protéines ingérées pourrait jouer un rôle plus important que leur quantité. En effet, plusieurs études dont deux contrôlées montrent le bénéfice d'un régime constitué de protéines majoritairement végétales, en comparaison aux protéines animales [182, 183]. L'étude la plus robuste est une étude randomisée en cross-over montrant l'efficacité d'un régime constitué de 40-50 g par jour de protéines végétales pour améliorer les tests psychométriques [182]. Mais la tolérance digestive des régimes riches en protéines végétales peut s'avérer problématique. On ne peut par conséquent, à ce stade, émettre de recommandations, si ce n'est d'encourager la consommation accrue de protéines végétales en cas d'encéphalopathie, en tenant compte de la tolérance digestive.

Enfin, le rythme, la fréquence et l'heure des repas semblent également jouer un rôle dans la survenue d'un épisode d'encéphalopathie. Plusieurs études, rapportées dans une revue systématique en 2012, se sont intéressées à la chrononutrition [184]. Leur conclusion converge vers l'ingestion de petits repas fractionnés (pas plus de 3 à 6 heures de jeûne), en favorisant les encas du soir. Néanmoins le bénéfice clinique reste faible, puisque ni la survie, ni le nombre d'hospitalisations, et ni le nombre d'épisodes d'encéphalopathie ne sont modifiés par ces mesures.

Faut-il utiliser les acides aminés ramifiés pour prévenir et traiter l'encéphalopathie hépatique ?

Il est probablement recommandé de supplémenter en acides aminés ramifiés les patients cirrhotiques pour prévenir l'encéphalopathie, particulièrement en cas d'intolérance au régime protidique.

Grade 2+, Accord Fort

Les acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine) sont métabolisés par le muscle squelettique, contrairement aux autres acides aminés, qui sont métabolisés par le foie, parmi lesquels les acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, méthionine). En cas de cirrhose, les concentrations plasmatiques des acides aminés ramifiés sont abaissées alors que celles des acides aminés aromatiques sont élevées. L'apport d'acides aminés ramifiés pourrait faciliter la détoxification de l'ammoniaque en augmentant la synthèse de glutamine et entraîner une diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [185].

Les données concernant l'utilisation des acides aminés ramifiés sont contradictoires pour ce qui concerne le traitement d'un épisode d'encéphalopathie. En effet, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, méthodologiquement robuste et ayant inclus 116 patients, n'a pas montré d'intérêt à la prise d'acides

aminés ramifiés sur la récidive d'EH clinique, bien qu'un effet bénéfique ait été observé sur les tests psychométriques [186]. En revanche, si une méta-analyse incluant 16 études randomisées et 827 patients dont 4 études s'intéressant à l'EH minime n'a pas montré de différence de survie chez les patients recevant ou non des acides aminés ramifiés, un bénéfice modeste mais significatif sur l'amélioration de l'encéphalopathie était observé (RR 0,73 ; IC à 95 % 0,61-0,88) [187].

Les données concernant l'utilisation des acides aminés ramifiés pour prévenir la récidive d'encéphalopathie semblent plus convaincantes avec 4 études positives dont une étude randomisée, en double aveugle, sur 1 an ayant inclus 174 patients [188-191]. Le mécanisme d'action n'est pourtant pas clair puisque les auteurs suggèrent que la réduction du nombre d'épisodes d'encéphalopathie serait la conséquence d'un meilleur état nutritionnel des patients prenant des acides aminés ramifiés. Deux études supplémentaires suggèrent que la leucine seule pourrait avoir un impact bénéfique [192, 193].

Bien que les acides aminés ramifiés aient montré un bénéfice sur la récidive de l'EH, ils ne sont pas utilisés en France car non commercialisés et non remboursés. Il est cependant possible de s'en procurer sous forme de suppléments alimentaires, utilisés par de nombreux sportifs.

Enfin, le zinc est diminué en cas de cirrhose et altère plusieurs fonctions enzymatiques, augmentant le risque d'encéphalopathie. Une supplémentation en zinc a donc fait l'objet de plusieurs études reprises dans une méta-analyse récente. D'après les résultats de ce travail, la correction du déficit en zinc permettrait d'améliorer les tests psychométriques mais n'aurait pas d'influence sur la survenue de nouveaux épisodes d'EH [194].

8. Éducation thérapeutique et encéphalopathie hépatique

Faut-il proposer une éducation thérapeutique aux patients atteints d'encéphalopathie hépatique ?

Afin de prévenir la survenue des complications de la cirrhose et d'améliorer la qualité de vie du patient cirrhotique et de son entourage, les experts suggèrent de proposer au patient et à un aidant identifié un programme d'éducation thérapeutique dès le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée ou d'EH minime ainsi qu'une conciliation médicamenteuse après toute hospitalisation pour complication.

Avis d'Expert, Accord Fort

Chez un patient atteint de maladie chronique, l'éducation thérapeutique du patient ou ETP a pour objectif l'amélioration de la qualité de vie (QdV) et l'acquisition de compétences de soins, incluant l'appréciation de sa situation de santé, afin de réduire la fréquence ou l'intensité des complications. Le patient est alors amené à renforcer son rôle de premier acteur de sa santé. La conciliation médicamenteuse a pour objectifs la prévention et l'interception des erreurs médicamenteuses reposant sur la transmission et le partage des informations complètes et exactes des traitements entre professionnels de santé à tous les points de transition (admission, transfert et sortie) et associant le patient.

La loi HPST (Hôpital Patients Santé Territoire) de 2009 a inscrit l'ETP dans le soin courant au regard des résultats obtenus. De plus, l'HAS a publié en février 2018 un guide pour la mise en place d'une conciliation médicamenteuse afin d'optimiser l'organisation des soins à l'hôpital. Pour exemple, une ETP initiée chez les patients porteurs d'une pathologie chronique dès la sortie, et poursuivie 3 mois au domicile, permet, selon une méta-analyse, une diminution des hospitalisations précoces (RR = 0,7) de façon prolongée et est coût-efficace [195].

Les programmes d'ETP doivent toutefois être conformes à un cahier des charges et soumis à autorisation par l'ARS (Agence Régionale de Santé) tous les quatre ans. Peu de programmes d'ETP labellisés dans le domaine de l'hépatologie se sont intéressés à la problématique des patients cirrhotiques et aucun ne s'adresse spécifiquement aux patients atteints d'encéphalopathie (données CIRVIR). Leurs besoins en ETP sont pourtant importants, au regard des données suivantes :

• Impact de l'EH sur la qualité de vie

L'EH impacte significativement et précocement la QdV des patients cirrhotiques, quelle que soit l'origine de la maladie hépatique et le grade de l'encéphalopathie [196, 197]. Ainsi, les troubles du sommeil, les capacités d'apprentissage et de mémoire à court terme, les risques d'accidents domestiques et de conduite automobile et la survenue de chutes sont présents dès le stade d'EH minime.

L'emploi est également affecté dès ce stade où l'absence d'emploi est de 50 % *vs.* 15 % en l'absence d'EH [198], particulièrement dans les professions manuelles [199]. L'aggravation de la situation financière est plus marquée en cas d'antécédent d'EH (85 % *vs.* 61 %, p = 0,019) [200]. Les conséquences psychosociales de l'EH sont aussi à souligner incluant anxiété, dépression, dépendance aux autres et isolement social [201]. Outre le patient atteint d'encéphalopathie, son partenaire ou aidant subit une altération significative de sa QdV (désorganisation de l'emploi du temps, sensation de « piège ») et souffre également de troubles anxiodépressifs [202]. L'impact ressenti par l'aidant est corrélé au degré d'altération cognitive du patient [203].

• Observance du patient cirrhotique

De nombreuses études soulignent l'existence d'une observance thérapeutique imparfaite en cas de pathologie chronique. L'OMS a ainsi souligné le progrès thérapeutique majeur que pourrait constituer l'amélioration de l'observance du patient (Rapport OMS 2003). Chez les patients cirrhotiques, on retrouve jusqu'à 70 % d'observance imparfaite incluant la restriction sodée, les thérapeutiques orales ou le suivi médical [204, 205]. Ces études mettent en lumière différentes origines à la non-observance thérapeutique :
1) les représentations des patients quant à l'utilité réelle des prescriptions et l'absence de perception d'un impact bénéfique sur leur ressenti [206]
2) le faible niveau de connaissance des patients et de leur aidant sur la maladie et les traitements, qu'ils soient ou non expérimentés [206, 207]
3) la faible perception du patient de la possibilité de contrôle personnel sur sa maladie, d'où un transfert de la gestion de sa maladie à l'aidant/entourage et aux soignants [206]
4) la polymédication (> 5) et les multiples sources de prescription, surtout en sortie d'hospitalisation [205] où les risques d'interactions médicamenteuses sont alors accrus.

• Facteurs de réhospitalisation

Après une hospitalisation pour complication, plus d'un patient cirrhotique sur 3 est réhospitalisé dans les 30 jours, la réhospitalisation s'associant alors à une mortalité de 50 % à 1 an et un surcoût important [208, 209]. Ces réhospitalisations précoces sont d'autant plus fréquentes que le MELD est élevé et qu'il s'agit d'un sujet masculin, de plus de 65 ans et porteur d'une cirrhose post-œnolique. La pluri-prescription favorise également un mésusage par le patient de médicaments, majorant ainsi le risque d'EH et d'interactions médicamenteuses. Les motifs principaux de réhospitalisation sont les infections, les complications liées à l'hypertension portale, la récidive d'une EH et les problèmes inhérents à la rétention hydrosodée ou à son traitement (hypovolémie secondaire). Dans l'étude de Volk, 22 % des réhospitalisations auraient pu être évitées par le patient ou l'aidant notamment en instaurant une titration appropriée du lactulose, un contrôle de la diurèse et du poids ou une meilleure connaissance des signes d'alertes [209]. Mais ces réhospitalisations peuvent être dues également à une défaillance du système de soin par les multiples prescriptions, les erreurs de planification d'examen ou un circuit en sortie d'hospitalisation mal coordonné entre les intervenants du parcours de soin du patient (professionnels de santé ville/hôpital/domicile) [210].

• Supports éducatifs ou de surveillance

Pour beaucoup d'autres pathologies chroniques, un effort de coordination des soins a été en premier lieu nécessaire, incluant des conditions optimisées et sécurisées de sortie d'hospitalisation du patient et la coordination entre les différents professionnels de santé. L'implication du patient et de l'aidant via l'ETP a été parallèlement favorisée [211].

Chez les patients cirrhotiques, des stratégies éducatives ou de surveillance ont été initialement proposées [212]. Plusieurs études ont regroupé alors principalement des patients cirrhotiques masculins et quinquagénaires, atteints d'une cirrhose virale C et/ou post-œnolique et recrutés après complication aiguë. Le pourcentage de patients avec EH n'y est cependant que de 10 à 35 % pour un taux de participation active des patients de 60 à 70 %. Dans ces études, il faut distinguer :
1) Les mesures éducatives et de soutien simples (brochures) ou élaborées (appels ou visites de suivi, sessions d'ETP ambulatoires) permettant une amélioration rapide de la QdV et du niveau de connaissance du patient [213], et une amélioration du suivi et de la qualité des soins, au prix d'hospitalisations programmées plus fréquentes [214].
2) Les outils connectés sous forme d'appels téléphoniques automatisés ou d'une application sur téléphone portable [215]. Quoiqu'appréciés, ils sont limités par leur coût de développement et peuvent générer une collaboration importante de l'aidant. Ces outils connectés permettent de gérer un épisode débutant d'EH au domicile ou en consultation, et d'accélérer la prise en charge hospitalière si nécessaire.
3) Les mesures complexes et élargies telles qu'une hospitalisation de jour dédiée avec l'évaluation pluri-professionnelle du patient sont associées à une baisse des hospitalisations pour complication ou des décès, favorisant ainsi un moindre coût de la prise en charge globale du patient [216].

Dans l'ensemble, la participation des aidants tient une place centrale dans l'amélioration des soins chez le patient ayant une cirrhose décompensée et peut être optimisée au moyen d'un soutien éducatif et d'une aide à la gestion du stress [203].

• En pratique

Les objectifs de l'optimisation des soins incluant une ETP sont d'améliorer la QdV du patient et de l'aidant, de réduire les risques d'accidents domestiques, d'améliorer l'observance thérapeutique et la qualité des soins et de favoriser la diminution des hospitalisations, voire à plus long terme la réduction des coûts de santé. Cette optimisation semble recommandée pour tout patient cirrhotique et est basée sur une approche pluri-professionnelle intégrant hépatologue, pharmacien et infirmière clinicienne au minimum, en collaboration étroite avec le médecin généraliste, l'hépatologue référent, le pharmacien d'officine du patient et incluant les aidants naturels.

• Un programme de ce type nécessite pour le patient

Une sensibilisation précoce (patients avec fibrose avancée), et prolongée, focalisée sur la connaissance de la

maladie et ses facteurs aggravants (en particulier les risques liés aux traitements) et permettant un renforcement motivationnel à long terme et une adhésion à la prise en charge.

Le développement de la conciliation médicamenteuse comme partie intégrante du suivi de tout patient porteur de cirrhose

L'acquisition de compétences d'auto-observation (ex : reconnaître et interpréter les signes initiaux des complications de la cirrhose), d'auto-soins (prise de décision, adaptation et planification du traitement, sollicitations adaptées des ressources extérieures (aidants, offre de soins)) et des compétences sociales (droits sociaux, information et formation de l'entourage).

En cas d'EH chronique, une ETP incluant voire centrée sur les aidants afin d'améliorer la qualité des soins (observance, dépistage des complications) et la QdV au domicile.

Afin de prévenir la survenue des complications de la cirrhose et d'améliorer la qualité de vie du patient cirrhotique et de son entourage, il est fortement recommandé de proposer au patient et à un aidant identifié :
1) Dès le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée : un programme d'éducation thérapeutique, et à défaut une démarche éducative, axée principalement sur la prévention des complications, et la surveillance.
2) Dès le stade d'EH minime : un programme d'éducation thérapeutique mettant l'accent sur l'adhésion thérapeutique, le renforcement des compétences d'auto-soins (particulièrement la prise de décision incluant l'aidant naturel), et la coordination des soins. L'identification d'un aidant et sa place au sein de l'intervention est primordiale.
3) Après toute hospitalisation pour complication : une prise en charge coordonnée et multidisciplinaire incluant une conciliation médicamenteuse.

9. L'encéphalopathie hépatique et le TIPS

Quelles sont les contre-indications à la création d'un TIPS en raison du risque d'encéphalopathie hépatique ?

Les experts suggèrent qu'un épisode unique d'EH clinique n'est pas une contre-indication formelle à la création d'un TIPS non urgent, dont l'indication doit être discutée au cas par cas.

Avis d'Expert, Accord Fort

La création d'un shunt, associée parfois à une détérioration de la fonction hépatocellulaire, a pour conséquence une accumulation de substances neurotoxiques, favorisant l'EH. L'EH survient dans 35 % des cas environ. La plupart des études publiées sont observationnelles et ne permettent pas d'émettre des recommandations avec un niveau de preuve élevé. Il est important de souligner que la plupart des essais randomisés contrôlés ont comparé le TIPS à un autre traitement standard (ligatures de varices et ß-bloquants ou ponctions itératives), et que ces études n'ont pas toutes mis en évidence que le TIPS augmentait le risque de développer une EH par rapport au traitement standard. Tous les travaux mettent en évidence une meilleure perméabilité des prothèses couvertes à court, moyen et long terme sans augmentation du risque d'encéphalopathie. Il faut donc abandonner les prothèses non couvertes.

En cas d'hémorragie digestive réfractaire par rupture de varices, il n'existe pas de contre-indication au TIPS (dit de sauvetage) puisqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Les différents travaux publiés ne décrivent pas toujours l'existence d'une EH avant ou après le TIPS. Aucun n'a étudié les facteurs de risque d'EH après TIPS dans le contexte du TIPS de sauvetage. Dans le contexte de l'hémorragie digestive chez des patients à haut risque de récidive (TIPS préemptif), les études publiées (ERC, méta-analyses et études cas-témoins) n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence de l'EH après TIPS par rapport au groupe contrôle [217-220]. L'EH clinique n'était pas un critère d'exclusion des essais randomisés contrôlés. L'EH clinique n'est donc pas une contre-indication au TIPS préemptif.

Dans le contexte d'un TIPS programmé, soit pour ascite réfractaire, soit en prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive, toutes les études publiées ont exclu les patients avec des signes cliniques d'EH au moment de l'inclusion. On ne peut donc pas proposer cette thérapeutique en cas d'EH clinique.

L'analyse des facteurs de risque d'EH après TIPS est issue de cohortes observationnelles, d'essais randomisés ou méta-analyses comparant le TIPS à un traitement standard (ponctions d'ascite répétées ou ligatures et ß-bloquants) [221-231] : l'antécédent d'EH clinique, l'âge, les scores de MELD et de Child-Pugh élevés, le gradient de pressions hépatiques bas sont retrouvés, sans que des seuils ne soient clairement identifiés. On ne peut donc pas proposer de limites claires pour ces différents paramètres qui contre-indiqueraient un TIPS non urgent. Une méta-analyse regroupant 30 études a été publiée mais l'hétérogénéité était élevée ($I2 = 73$ %, $p < 0{,}001$) pour le critère EH [221]. Les données concernant l'antécédent d'EH clinique n'étaient pas toujours décrites. Plus récemment, des travaux ont montré que l'EH minime est un facteur de risque indépendant de développer une EH après TIPS. Les données sont cependant insuffisantes pour contre-indiquer le TIPS en cas d'EH minime.

Si les facteurs de risque sont bien analysés, aucune méthode n'a permis d'identifier les patients qui vont développer une EH après TIPS. L'EH minime, évaluée par PHES [226] ou CFF [232] avant la pose du TIPS, est associée à une augmentation significative du risque d'EH clinique après TIPS. Cependant, les études sont peu nombreuses, observationnelles et ont décrit un nombre limité de patients. Le PHES n'est pas validé en français et le CFF peu disponible. On ne peut donc pas recommander leur réalisation systématique avant TIPS. En revanche, il est important d'identifier les patients à haut risque de développer une EH après TIPS par un interrogatoire (à la recherche d'un antécédent d'EH clinique), un examen clinique complet et une évaluation des scores de Child-Pugh et de MELD. Ainsi, au cas par cas, on pourra préférer un TIPS ou une alternative thérapeutique (greffe) si elle est disponible. En conséquence, la faisabilité d'une greffe hépatique doit être discutée chez tous les patients chez qui on pose une indication de TIPS.

La couverture de la prothèse et son diamètre ne modifient pas l'incidence de l'EH après TIPS. Six études [223, 233-237] et 2 méta-analyses [238, 239] ont comparé l'efficacité des prothèses couvertes et non couvertes, en dehors du contexte de l'urgence. Aucune n'a mis en évidence d'augmentation du risque d'EH à court, moyen ou long terme avec l'utilisation des prothèses couvertes. Trois études ont évalué si les shunts d'un diamètre de 8 mm pouvaient diminuer l'incidence de l'EH après TIPS par rapport à ceux de 10 mm [237, 240, 241] : parmi les 2 essais randomisés, l'un a dû être interrompu en raison du fort taux de dysfonctionnement du shunt dans le groupe 8 mm et l'autre a trouvé une incidence d'EH similaire dans les 2 groupes. Enfin, 2 méta-analyses et plusieurs essais prospectifs ont mis en évidence qu'un gradient de pressions hépatiques bas après la création du shunt est un facteur de risque d'EH. Il n'existe cependant pas de seuil de gradient au-dessus duquel le risque d'EH est nul.

Si une EH survient après la pose du TIPS, elle doit être traitée de façon habituelle à l'aide des traitements disponibles, tels que le lactulose et/ou la rifaximine *(cf.* chapitre correspondant). L'EH est dite réfractaire lorsqu'il persiste des signes d'EH malgré un traitement médical bien mené. On peut alors proposer des modifications du shunt (recalibrage, occlusion). Les études publiées sur le sujet sont toutes rétrospectives [242-244] et ne décrivent qu'un nombre très limité de patients (16 au maximum). Le niveau de preuve est faible. Après réduction de calibre du shunt, une amélioration ou une disparition des signes d'EH a été rapportée dans 48 à 100 % des cas et 67 % des cas, respectivement. L'occlusion complète du shunt était parfois nécessaire après recalibrage, et le succès incertain. Il est important de noter que dans une série de 29 patients chez qui l'occlusion du TIPS était le traitement de première intention, 3 patients sont décédés dans la semaine qui a suivi la procédure. On propose d'envisager une réduction du calibre avant l'occlusion complète du shunt. Une transplantation hépatique doit être discutée rapidement si une EH réfractaire après TIPS survient.

Faut-il utiliser une prophylaxie médicamenteuse afin de prévenir la survenue d'une EH après TIPS ?

> Il n'est probablement pas recommandé d'utiliser une prophylaxie médicamenteuse afin de prévenir la survenue d'une EH après TIPS.
>
> **Grade 2-, Accord Fort**

Deux essais randomisés ont évalué l'efficacité d'un traitement prophylactique, instauré avant TIPS. Le premier comparait le lactulose, la rifaximine et le placebo chez 75 patients qui pouvaient avoir un antécédent d'EH clinique [168]. Il n'a pas mis en évidence de différence d'incidence cumulée de l'EH à 1 mois. Le deuxième, qui évaluait la L-ornithine L-aspartate chez 21 patients, n'a pas mis en évidence de supériorité par rapport au placebo sur la survenue d'une EH une semaine après la pose de TIPS (4,7 % *vs.* 15,8 %, p = NS) [245]. Ces effectifs sont réduits et le critère de jugement évalué de manière très précoce. Enfin, une étude observationnelle évaluant l'intérêt de la perfusion d'albumine après le TIPS n'a pas retrouvé de baisse significative de l'incidence cumulée d'EH à 1 mois par rapport à celle décrite dans une cohorte historique [246]. Aucune prophylaxie ne peut ainsi être recommandée. Cependant la présentation récente des résultats d'un ERC comparant la RFX à un placebo en prévention primaire de l'EH post-TIPS pourrait amener à réviser cette recommandation prochainement.

Quelle prise en charge spécifique des shunts porto-systémiques peut-on proposer ?

> Il n'est probablement pas recommandé de lier ou d'emboliser systématiquement les shunts porto-systémiques dans le but de traiter l'encéphalopathie hépatique. La prise en charge des shunts porto-systémiques doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas.
>
> **Grade 2-, Accord Fort**

La présence d'épisodes d'EH est corrélée à la présence et à la taille des shunts porto-systémiques [247]. L'embolisation radiologique de shunts porto-systémiques ou de la

veine splénique [248], voire leur ligature chirurgicale par voie mini-invasive [249] parfois associée à une splénectomie [250], chez les patients cirrhotiques avec EH semble réalisable dans des conditions de sécurité satisfaisantes, même si l'embolisation radiologique n'est pas techniquement réalisable dans tous les cas [251]. Le traitement des shunts permet la disparition de l'EH dans 46 % [252] à 100 % des cas [253]. Les principales complications sont des complications au point de ponction (hématome), hématome intra-hépatique avec hémobilie voire hémopéritoine et à moyen terme aggravation de l'ascite ou aggravation de varices œso-gastriques. Cependant, le faible effectif des études [254-257], l'absence d'évaluation à long-terme (sauf dans une étude qui montre une mortalité importante à moyen terme des complications de la cirrhose [258]) et l'absence de groupe contrôle dans la totalité des études sauf une [259] ne permettent pas de recommander l'embolisation ou la ligature systématique de shunts porto-systémiques dans le traitement de l'EH en pré-transplantation hépatique. La prise en charge des shunts porto-systémiques dans le cadre de l'EH doit donc se faire au cas par cas et après décision multidisciplinaire, en privilégiant les voies d'abord mini-invasives.

10. L'encéphalopathie hépatique et la transplantation hépatique

La transplantation hépatique permet-elle une amélioration neurologique chez les patients présentant une encéphalopathie hépatique ?

Il est probablement recommandé de proposer la transplantation hépatique chez les patients présentant une encéphalopathie hépatique invalidante réfractaire aux traitements médicamenteux et non médicamenteux.

Grade 2+, Accord Fort

L'EH pré-greffe semble être un facteur de risque de complications neurologiques en post-greffe immédiat (EH, épilepsie, toxicité médicamenteuse [260], retards au réveil [261]). La transplantation hépatique (TH) permet une amélioration significative de la plupart des fonctions cognitives chez les patients présentant une EH : les performances cognitives s'améliorent à partir de 6 mois après la TH [262], même si elles peuvent rester légèrement inférieures aux performances des patients sans EH en pré-greffe [263-265] ; on observe également une normalisation de l'EEG [263]. Certaines fonctions cognitives sont améliorées, notamment la capacité d'apprentissage [266] à 6-18 mois [267], ainsi que l'attention visuo-spatiale, la fluence verbale, la vitesse psychomotrice et la planification spatiale [267, 268]. Certaines fonctions ou certains signes radiologiques semblent moins bien s'améliorer en post-greffe : persistance de troubles visuo-moteurs [269], altérations de la substance blanche en zone temporale à l'IRM [270]. Une EH séquellaire peut persister et concerne moins de 5 % des patients, notamment ceux qui présentaient une EH grade 3-4 avant la TH [271]. La TH permet chez les patients atteints d'une EH d'améliorer leur QdV [262, 272, 273] ; la présence d'une EH en pré-TH n'impacte pas la reprise d'une activité professionnelle après la greffe [274].

Quel bilan neurologique réaliser avant la transplantation hépatique ?

Les experts suggèrent la réalisation systématique d'une IRM, d'un électroencéphalogramme et d'un dosage de l'ammoniémie, afin d'éliminer une autre cause de troubles neuro-psychologiques qui pourraient persister après la transplantation hépatique.

Avis d'Expert, Accord Fort

Dans le champ particulier de la TH, la question du diagnostic de l'EH se pose dès le bilan pré-greffe. Il s'agit, d'une part, de ne pas méconnaitre un diagnostic différentiel de troubles neuropsychologiques qui pourraient persister après la greffe, et d'autre part, d'identifier les formes d'EH infra-cliniques (grade 1) qui pourraient impacter le pronostic si la durée d'attente est longue [275]. Le bilan neurologique doit faire partie de l'évaluation de tout patient candidat à la TH.

Il n'y a pas de test ou technique spécifiques permettant d'affirmer le diagnostic d'EH : le diagnostic d'EH est d'abord évoqué sur des arguments cliniques. Il existe des formes atypiques d'EH. Des manifestations épileptiques ont été rapportées, régressant avec le traitement de l'EH [276, 277]. Plus rares sont les formes de myélopathie hépatique ou porto-systémique, qui ne répondent pas aux traitements de l'EH et qui peuvent régresser après TH si le diagnostic a été fait suffisamment tôt [278, 279].

Le patient candidat à la TH présente des particularités : étiologie alcoolique de la cirrhose dans 40 % des cas, gravité de la décompensation hépatique, comorbidités (insuffisance rénale, diabète), qui peuvent être responsables de pathologies mimant ou se rajoutant à une EH. Certaines sont faciles à éliminer par l'imagerie : hémorragie, infection, tumeur. D'autres surviennent dans des conditions métaboliques particulières : hyponatrémie, hypercalcémie, céto-acidose, états hyperosmolaires. Dans certains cas cependant, le diagnostic différentiel est difficile : démence neuro-dégénérative, vasculaire ou alcoolique, pathologies psychiatriques.

La réalisation d'une imagerie cérébrale, IRM plutôt que scanner, semble nécessaire dans le contexte du bilan pré-greffe, même s'il n'existe pas d'études dédiées spécifi-

quement à cette situation [280, 281]. En IRM, les séquences T1 mettent en évidence une hyperintensité des structures de la ganglia basale et notamment du globus pallidus, en rapport avec des dépôts de manganèse. En séquences T2, l'hyperintensité est décrite le long de la substance blanche dans et autour de l'axe cérébro-spinal. Ces anomalies régressent après la TH. D'autres techniques telles que l'IRM de diffusion, l'IRM fonctionnelle, la spectro-IRM, la proton-spectro IRM font partie du domaine de la recherche. La réalisation d'un électroencéphalogramme pour aider au diagnostic différentiel est discutée, car dans la plupart des études, le groupe contrôle est représenté par des sujets sains [65]. Dans le champ de la TH, l'EEG a été utilisé soit comme critère permettant d'améliorer la performance du score MELD dans la prédiction de la mortalité à 12 et 18 mois [282], soit comme preuve de réversibilité de l'EH après TH [263]. Le dosage de l'ammoniémie n'a pas été étudié dans le champ de la TH pour cirrhose. Il ne peut pas être utilisé seul pour affirmer le diagnostic de l'EH, mais sa normalité impose de rechercher un diagnostic différentiel. La relation entre le taux d'ammoniémie pré-TH et le risque de séquelles neurologiques est soulevée dans des cas cliniques rapportés de TH pour maladies du cycle de l'urée [283]. L'extrapolation des résultats à la TH pour cirrhose doit être étudiée. Les performances des méthodes psychométriques et neurophysiologiques dans le diagnostic de l'EH minime ont été évaluées chez des patients candidats à la TH. Il a été suggéré dans une population allemande que le PHES et l'ICT sont les tests les plus sensibles et spécifiques pour le diagnostic de l'EH minime [31]. De plus, l'effet d'apprentissage de l'application Encéphalapp Stroop, normalement observé lors de l'utilisation de l'application, est absent en pré-transplantation, mais est restauré après la TH pour la partie flexibilité mentale [266].

La présence d'une encéphalopathie hépatique doit-elle être prise en compte dans l'accès à la greffe des patients inscrits pour cirrhose décompensée ou carcinome hépatocellulaire ?

Les experts suggèrent de prendre en compte l'encéphalopathie hépatique clinique dans les règles d'attribution des greffons et de procéder à une évaluation standardisée et reproductible de l'encéphalopathie hépatique chez tout candidat à la greffe. Les experts suggèrent de redéfinir les règles d'attribution des greffons en cas d'encéphalopathie hépatique quel que soit le stade et le MELD.

Avis d'Expert, Accord Fort

L'EH de type C, tous stades confondus, est une complication fréquemment observée chez le patient ayant une cirrhose décompensée, avec une prévalence de 20 à 40 % [284]. La survenue d'une EH est un événement grave dans l'histoire naturelle de la cirrhose [285], qui augmente significativement le risque de décès à court et moyen terme, et altère significativement la qualité de vie.

Alors que des travaux initiaux indiquaient que la valeur prédictive de décès en liste de greffe du MELD n'était pas influencée par l'EH à l'inscription [286, 287], plusieurs études publiées au cours de la dernière décennie ont montré qu'au contraire, la survenue d'une EH, à MELD égal, augmentait significativement le risque de décès à court et moyen termes [12, 288, 289] avec un risque relatif de décès multiplié par 2 à 4 par rapport aux patients sans encéphalopathie. Avec un niveau de preuve côté à 3 (sur 4), plusieurs études observationnelles ont également rapporté une augmentation significative du risque relatif de décès des cirrhotiques avec encéphalopathie en attente de greffe [275, 290]. Des données du registre français de TH de l'Agence de Biomédecine ont aussi mis en évidence la valeur pronostique prédictive indépendante de l'EH. Ce risque additionnel a été de plus rapporté lorsque l'EH survenait après mise en place d'un TIPS [12] et chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire. Chez des patients cirrhotiques tout venant, l'impact pronostique de l'EH semble supérieur lorsque l'EH survient dans un contexte « d'acute-on-chronic liver failure-ACLF » [288]. Cette constatation indique que les patients inscrits pour cirrhose décompensée avec EH sont desservis par le score MELD. Elle soulève donc la question de faciliter l'accès à la greffe des patients ayant une cirrhose décompensée inscrits sur liste de greffe avec une EH pour limiter le risque de décès pendant la phase d'attente. Dans cette perspective, plusieurs travaux ont montré que l'adjonction au score MELD d'un score d'encéphalopathie améliorait significativement la valeur prédictive de décès à court et moyen termes [12, 275, 289, 290].

L'EH minime, évaluée par tests cognitifs [10] ou CFF [291] est un facteur de risque de survenue d'une EH clinique. Elle est aussi associée à un risque accru à moyen terme de décès qui persiste après ajustement sur le MELD [10, 291], et de l'événement composite décès ou transplantation [10]. Toutefois, il est difficile de déterminer à partir de ces études si le sur-risque de mortalité est en rapport avec l'EH minime ou avec la survenue d'un épisode d'EH clinique associé à l'EH minime. Enfin, dans le travail de Patidar *et al*. [10], l'analyse des courbes de Kaplan Meier de l'événement décès-TH indique un risque de l'ordre de 10 % à 10 mois (risque voisin du risque opératoire de la TH) et ne permet pas de dissocier l'événement décès de l'événement transplantation. Les données de ce travail ne permettent pas donc pas de proposer une priorisation à moyen terme des patients avec EH minime. Une évaluation à plus large échelle de l'impact pronostique de l'EH minime et de son caractère indépendant de la survenue d'une EH clinique doit donc être recommandée.

Avec un niveau de preuve faible, d'autres formes plus rares d'EH pourraient avoir une signification clinique péjorative. Le pronostic des formes comitiales d'EH est réputé sévère. Les malades ayant des convulsions associées à l'EH semblent avoir un risque de décès supérieur aux patients sans comitialité dans une série [292], mais plusieurs cas de patients survivant après EH comitiale ont été rapportés. Enfin, la valeur péjorative des formes focales d'EH, associées à un déficit moteur transitoire, n'a pas été démontrée dans une étude prospective française [22].

En France, la présence d'une EH chez un candidat à la greffe est prise en compte dans l'attribution des greffons. Elle permet d'obtenir un accès accéléré à la greffe dans des conditions cependant très restrictives et subjectives, uniquement dans le cadre d'une composante expert « Encéphalopathie ».

Dans ce contexte,
– les patients avec un score MELD < 15 ayant présenté au moins un épisode d'encéphalopathie sévère grade 3 ou 4 (coma) avec présence démontrée d'un gros shunt porto-systémique spontané ou thérapeutique et nécessitant des hospitalisations prolongées ou répétées peuvent bénéficier d'un accès accéléré à la greffe en 6 mois.
– les patients avec un score MELD < 15 présentant une EH avec signes focaux et/ou un syndrome extra- pyramidal peuvent bénéficier d'un accès accéléré à la greffe en 3 mois.

Une composante expert « Encéphalopathie » est ainsi demandée pour une cinquantaine de patients par an, et octroyée dans 90 % des cas ; la composante expert EH représente au total 12 % des demandes de composantes expert et est en augmentation de 17 % entre 2016 et 2017.

La fréquence avec laquelle l'accès à la TH est facilité dans la pratique courante pose donc la question d'une automatisation de la priorisation pour soulager le système de la composante expert et pour améliorer l'équité d'accès à la TH pour des patients, qui bien qu'exposés à la sur-mortalité associée à l'encéphalopathie, n'entrent pas dans les indications actuelles de la composante expert EH. Cela conduit à engager une réflexion sur les conditions de priorisation des patients cirrhotiques avec encéphalopathie et soulève les questions suivantes, non résolues :
– Quelles modalités objectives de l'EH doivent être proposées pour permettre une quantification reproductible de l'EH inter-centres et inter-observateurs ?
– À partir de quel stade d'EH ou selon quelle forme clinique le risque relatif de décès doit-il être pris en considération ?
– La prévalence des patients inscrits sur liste avec ce stade d'EH est-elle compatible avec une automatisation de la priorisation et risque-t-elle de déséquilibrer le système actuel d'attribution des organes ?
– Quel niveau objectif de priorisation proposer aux patients avec encéphalopathie inscrits en liste de greffe et à partir de quelle valeur de MELD ?
– La valeur pronostique de l'EH varie-t-elle selon que l'encéphalopathie est spontanée ou déclenchée par une complication connexe ?
– Le traitement symptomatique d'un épisode d'EH modifie-t-il la valeur pronostique de l'EH ?

La plupart des publications portant sur l'encéphalopathie chez le candidat à la greffe reposent sur une évaluation du grade de l'encéphalopathie par l'échelle West-Haven [293]. Celle-ci peut être sujette à interprétation mais offre un compromis facilité d'utilisation/reproductibilité et un outil de comparaison à la littérature intéressants pour évaluer les formes symptomatiques d'EH. Elle peut donc être proposée comme outil d'évaluation de routine du candidat à la TH. Sur la base de cette échelle, les patients souffrant d'EH de grade > 2 ont un risque de décès significativement accru par rapport aux patients ayant une EH minime à modérée, et ce indépendamment de la valeur du score MELD [275, 288, 289]. Ce sur-risque est plus marqué chez les patients en ACLF et ne semble pas lié au caractère spontané ou provoqué de l'encéphalopathie [288]. Il n'y a donc pas lieu de restreindre la priorisation aux seuls patients ayant une EH en liste de greffe avec MELD inférieur à 15 ou ayant de volumineux shunts porto-systémiques ni aux patients ayant une EH de grade 3. Au contraire, la priorisation devrait être considérée pour tout patient ayant une EH de grade > 2, et ce quel que soit son score MELD.

La fréquence de l'EH de grade 3 à 4 est évaluée entre 4 et 7 % dans la littérature [12, 275] mais une extension de la priorisation aux patients ayant une EH de grade 2 concernerait environ 20 % patients de plus. Une automatisation de la priorisation sur la base de points MELD supplémentaires alloués aux patients en liste avec EH apparait donc comme une solution raisonnable qui permettrait d'éviter la saturation du système de composante expert et de prioriser plus objectivement les patients avec encéphalopathie. Dans un travail, il a été suggéré que la majoration de 7 points du score MELD chez des patients inscrits en liste de greffe avec EH grade 2 à 4 permettait de compenser de façon optimale le sur-risque de mortalité associé à l'EH et de reclasser correctement 30 % des patients vis-à-vis du risque de décès en liste [290]. Ces résultats étaient observés pour l'ensemble de la cohorte mais aussi après exclusion des patients avec CHC. Ce travail montre qu'il est possible de modéliser la priorisation des patients avec encéphalopathie par l'octroi de points MELD supplémentaires. La proposition de compensation (7 points MELD) de ce travail italien doit cependant être testée dans d'autres cohortes externes et le nombre de points MELD supplémentaires à attribuer doit être affiné par des études complémentaires.

Au total, les patients inscrits en liste de greffe ayant une EH de grade 2 à 4 pourraient être priorisés sur liste quel que soit leur score MELD à l'inscription. L'attribution automatique de points MELD supplémentaires pourrait permettre de compenser le sur-risque de mortalité en

liste de ces patients. Des études prospectives complémentaires sont donc souhaitables pour déterminer la valeur optimale de points MELD à octroyer et pour préciser l'impact pronostique de l'EH minime, de l'EH grade 2, de l'ACLF et des formes rares, focales et comitiales d'EH.

Références

1 • 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 ; 61 : 642-59.

2 • Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *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.

3 • Romero-Gomez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on- chronic liver failure. *J Hepatol* 2015 ; 62 : 437-47.

4 • Weiss N, Jalan R, Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Med* 2018 ; 44 : 231-4.

5 • 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.

6 • Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, *et al*. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt : results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994 ; 20 : 46-55.

7 • Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, *et al*. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 1012-7.

8 • Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, *et al*. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 2738-46.

9 • Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, *et al*. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 16 : 531-5.

10 • Patidar KR, Thacker 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.

11 • Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, *et al*. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999 ; 30 : 890-5.

12 • Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, *et al*. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 1366-71.

13 • 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.

14 • Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, *et al*. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 170-8.

15 • Wein C, Koch H, Popp B, *et al*. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004 ; 39 : 739-45.

16 • Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, *et al*. Navigation skill impairment : Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2008 ; 47 : 596-604.

17 • Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, *et al*. Minimal hepatic encephalopathy : a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1903-9.

18 • Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Brain Nerve* 2015 ; 67 : 344-5.

19 • Ropper A, Samuels M, FKlein J. *Adams and Victor's Principles of Neurology 10th Edition*. New York : McGraw-Hill Professional 2014 : 1654.

20 • Foley JM, Watson CW, Adams RD. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc* 1950 ; 51 : 161-5.

21 • Timmermann L, Gross J, Kircheis G, *et al*. Cortical origin of mini-asterixis in hepatic encephalopathy. *Neurology* 2002 ; 58 : 295-8.

22 • Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, *et al*. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients : an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 515-8.

23 • Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, *et al*. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis : clinical and MRI evaluation. *Metab Brain Dis* 1995 ; 10 : 219-31.

24 • Caplan LR, Scheiner D. Dysconjugate gaze in hepatic coma. *Ann Neurol* 1980 ; 8 : 328-9.

25 • Rai GS, Buxton-Thomas M, Scanlon M. Ocular bobbing in hepatic encephalopathy. *Br J Clin Pract* 1976 ; 30 : 202-5.

26 • Mueller-Jensen A, Neunzig HP, Emskotter T. Outcome prediction in comatose patients : significance of reflex eye movement analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 ; 50 : 389-92.

27 • Rudler M, Marois C, Weiss N, *et al*. Status epilepticus in patients with cirrhosis : How to avoid misdiagnosis in patients with hepatic encephalopathy. *Seizure* 2017 ; 45 : 192-7.

28 • Mouri S, Tripon S, Rudler M, *et al*. FOUR score, a reliable score for assessing overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Neurocrit Care* 2015 ; 22 : 251-7.

29 • Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, *et al*. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 768-73.

30 • Amodio P, Campagna F, Olianas 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.

31 • Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, *et al*. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut* 2013 ; 62 : 1497-504.

32 • Kircheis G, Hilger N, Haussinger D. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 961-9.

33 • Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, *et al*. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002 ; 35 : 357-66.

34 • 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.

35 • Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, *et al*. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013 ; 28 : 231-4.

36 • Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, *et al*. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 1591-600.

37 • Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, *et al*. Clinical features and survivial of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1662-7.

38 • 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.

39 • 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.

40 • Labenz C, Beul L, Toenges G, *et al*. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med* 2019 ; 60 : 96-100.

41 • Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, *et al*. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003 ; 114 : 188-93.

42 • Manning RT. A nomogram for estimation of pnh3. *J Lab Clin Med* 1964 ; 63 : 297-8.

43 • Kundra A, Jain A, Banga A, *et al*. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem* 2005 ; 38 : 696-9.

44 • Nicolao F, Efrati C, Masini A, *et al*. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003 ; 38 : 441-6.

45 • Gundling F, Zelihic E, Seidl H, *et al*. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol* 2013 ; 12 : 108-14.

46 • Kramer L, Tribl B, Gendo A, *et al*. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000 ; 31 : 30-4.

47 • Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, *et al*. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2019 ; 70 : 982-94.

48 • Vierling JM, Mokhtarani M, , Brown Jr RS, *et al*. Fasting Blood Ammonia Predicts Risk and Frequency of Hepatic Encephalopathy Episodes in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 : 903-6.

49 • Drolz A, Jager B, Wewalka M, *et al*. Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 1227-37.

50 • Quero Guillen JC, Herrerias Gutierrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 2006 ; 365 : 1-8.

51 • Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, *et al*. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996 ; 24 : 556-60.

52 • , Squires Jr RH, Shneider BL, Bucuvalas J, *et al*. Acute liver failure in children : the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 652-8.

53 • Gallagher RC, Lam C, Wong D, *et al*. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 2014 ; 164 : 720-5.

54 • Laemmle A, Gallagher RC, Keogh A, *et al*. Frequency and Pathophysiology of Acute Liver Failure in Ornithine Transcarbamylase Deficiency (OTCD). *PLoS One* 2016 ; 11 : e0153358.

55 • Weiss N, Mochel F, Rudler M, *et al*. Peak hyperammonemia and atypical acute liver failure : The eruption of an urea cycle disorder during hyperemesis gravidarum. *J Hepatol* 2017 Sep 20. pii : S0168-8278(17)32289-4. doi : 10.1016/j.jhep.2017.09.009.[Epub ahead of print].

56 • Dukic L, Simundic AM. Short-term and long-term storage stability of heparin plasma ammonia. *J Clin Pathol* 2015 ; 68 : 288-91.

57 • Favresse J, Despas N, Gruson D, *et al*. Pre-analytics of ammonia : Crioplast(R) devices as an alternative to icy water. *Clin Chim Acta* 2017 ; 472 : 102-3.

58 • Hashim IA, Cuthbert JA. Elevated ammonia concentrations : potential for pre-analytical and analytical contributing factors. *Clin Biochem* 2014 ; 47 : 233-6.

59 • Nikolac N, Omazic J, Simundic AM. The evidence based practice for optimal sample quality for ammonia measurement. *Clin Biochem* 2014 ; 47 : 991-5.

60 • Ricos C, Cava F, Garcia-Lario JV, *et al*. The reference change value : a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest* 2004 ; 64 : 175-84.

61 • Ucar F, Erden G, Ozdemir S, *et al*. First data on the biological variation and quality specifications for plasma ammonia concentrations in healthy subjects. *Clin Chem Lab Med* 2016 ; 54 : 857-63.

62 • Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, *et al*. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver* 2002 ; 22 : 190-7.

63 • Amodio P, Valenti P, Del Piccolo F, *et al*. P300 latency for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy : evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Dig Liver Dis* 2005 ; 37 : 861-8.

64 • Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, *et al*. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 37-45.

65 • Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, *et al*. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1680-9.

66 • Guerit JM, Amantini A, Fischer C, *et al*. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy : ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009 ; 29 : 789-96.

67 • Gronbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, *et al*. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage : a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008 ; 8 : 16.

68 • McKinney AM, Lohman BD, Sarikaya B, *et al*. Acute hepatic encephalopathy : diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery findings, and correlation with plasma ammonia level and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 ; 31 : 1471-9.

69 • Weissenborn K, Ahl B, Fischer-Wasels D, *et al*. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *Gut* 2007 ; 56 : 1736-42.

70 • Ross BD, Jacobson S, Villamil F, *et al*. Subclinical hepatic encephalopathy : proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994 ; 193 : 457-63.

71 • Kreis R, Farrow N, Ross BD. Localized 1H NMR spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy. Analysis of changes in cerebral glutamine, choline and inositols. *NMR Biomed* 1991 ; 4 : 109-16.

72 • Kreis R, Ross BD. Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus : detection with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992 ; 184 : 123-30.

73 • Pal G, Lin MM, Laureno R. Asterixis : a study of 103 patients. *Metab Brain Dis* 2014 ; 29 : 813-24.

74 • Pantham G, Mullen KD. Practical Issues in the Management of Overt Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017 ; 13 : 659-65.

75 • Ridola L, Cardinale V, Riggio O. The burden of minimal hepatic encephalopathy : from diagnosis to therapeutic strategies. *Ann Gastroenterol* 2018 ; 31 : 151-64.

76 • Liu A, Perumpail RB, Kumari R, *et al*. Advances in cirrhosis : Optimizing the management of hepatic encephalopathy. *World J Hepatol* 2015 ; 7 : 2871-9.

77 • Prakash RK, Kanna S, Mullen KD. Evolving concepts : the negative effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis. *Clin Ther* 2013 ; 35 : 1458-73.

78 • Poordad FF. Review article : the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25(Suppl. 1) : 3-9.

79 • Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, *et al*. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis : an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 27 : 1329-35.

80 • Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 : Cd003044.

81 • Yu C, Sharma N, Saab S. Hyponatremia : clinical associations, prognosis, and treatment in cirrhosis. *Exp Clin Transplant* 2013 ; 11 : 3-11.

82 • Guevara M, Baccaro ME, Torre A, *et al*. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis : a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1382-9.

83 • Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Chronic hyponatremia exacerbates ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 589-94.

84 • Angeli P, Wong F, Watson H, *et al*. Hyponatremia in cirrhosis : Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006 ; 44 : 1535-42.

85 • Guevara M, Baccaro ME, Rios J, *et al*. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites : relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010 ; 30 : 1137-42.

86 • Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009 ; 29 : 1365-71.

87 • Sakaida I. Tolvaptan for the treatment of liver cirrhosis oedema. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 8 : 461-70.

88 • Watson H, Jepsen P, Wong F, *et al*. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis : a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013 ; 28 : 301-5.

89 • Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 1238-44.

90 • Nadim MK, Durand F, Kellum JA, *et al*. Management of the critically ill patient with cirrhosis : A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 717-35.

91 • Iwasa M, Takei Y. Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy 2014 update : Ammonia toxicity and hyponatremia. *Hepatol Res* 2015 ; 45 : 1155-62.

92 • Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, *et al*. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 640-9.

93 • Shawcross DL, Davies NA, Williams R, *et al*. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 247-54.

94 • Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, *et al*. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007 ; 22 : 125-38.

95 • Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, *et al*. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2009 ; 43 : 272-9.

96 • Wunsch E, Koziarska D, Milkiewicz M, *et al*. In patients with liver cirrhosis, proinflammatory interleukins correlate with health-related quality of life irrespective of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 25 : 1402-7.

97 • Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, *et al*. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 849-55.

98 • 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.

99 • Ampuero J, Ranchal I, del Mar Diaz-Herrero M, *et al*. Role of diabetes mellitus on hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013 ; 28 : 277-9.

100 • Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, *et al*. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014 ; 60 : 823-31.

101 • Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, *et al*. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1490-6.

102 • Jalan R, Olde Damink SW, Lui HF, *et al*. Oral amino acid load mimicking hemoglobin results in reduced regional cerebral perfusion and deterioration in memory tests in patients with cirrhosis of the liver. *Metab Brain Dis* 2003 ; 18 : 37-49.

103 • Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, *et al*. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed : a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 26 : 996-1003.

104 • Wen J, Liu Q, Song J, *et al*. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding : results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013 ; 87 : 132-8.

105 • Aires FT, Ramos PT, Bernardo WM. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras* 2016 ; 62 : 243-7.

106 • Bajaj JS. Review article : the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 537-47.

107 • Dam G, Vilstrup H, Watson H, *et al*. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016 ; 64 : 1265-72.

108 • Hung TH, Lee HF, Tseng CW, *et al*. Effect of proton pump inhibitors in hospitalization on mortality of patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis but no active gastrointestinal bleeding. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018 ; 42 : 353-9.

109 • Tsai CF, Chen MH, Wang YP, *et al*. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 134-41.

110 • Nardelli S, Gioia S, Ridola L, *et al*. Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2019 ; 70 : 640-9.

111 • Cales P, Pierre-Nicolas M, Guell A, *et al*. Propranolol does not alter cerebral blood flow and functions in cirrhotic patients without previous hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1989 ; 9 : 439-42.

112 • Villanueva C, Lopez-Balaguer JM, Aracil C, *et al*. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 757-65.

113 • Tapper EB, Parikh ND, Sengupta N, *et al*. A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018 ; 68 : 1498-507.

114 • Lee PC, Yang YY, Lin MW, *et al*. Benzodiazepine-associated hepatic encephalopathy significantly increased healthcare utilization and medical costs of Chinese cirrhotic patients : 7-year experience. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59 : 1603-16.

115 • Acharya C, Betrapally NS, Gillevet PM, *et al*. Chronic opioid use is associated with altered gut microbiota and predicts readmissions in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 45 : 319-31.

116 • Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy : Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 2048-61.

117 • Mullen KD, Amodio P, Morgan MY. Therapeutic studies in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007 ; 22 : 407-23.

118 • Shukla S, Shukla A, Mehboob S, *et al*. Meta-analysis : the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 662-71.

119 • 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* 2011 ; 23 : 1250-7.

120 • Henderson PK, Herrera JL. Should We Treat Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy, and with What? *Clin Liver Dis* 2015 ; 19 : 487-95.

121 • Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy : A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016 ; 64 : 908-22.

122 • Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, *et al*. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013 ; 8 : e60042.

123 • Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, *et al*. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1071-81.

124 • Kimer N, Krag A, Moller S, *et al*. Systematic review with meta-analysis : the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 123-32.

125 • 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.

126 • Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, *et al*. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents : a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012 ; 55 : 1164-71.

127 • 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.

128 • Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, *et al*. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016 ; 36 : 378-85.

129 • Sharma BC, Singh J. Probiotics in management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2016 ; 31 : 1295-301.

130 • Holte K, Krag A, Gluud LL. Systematic review and meta-analysis of randomized trials on probiotics for hepatic encephalopathy. *Hepatol Res* 2012 ; 42 : 1008-15.

131 • McGee RG, Bakens A, Wiley K, *et al*. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 : Cd008716.

132 • Xu J, Ma R, Chen LF, *et al*. Effects of probiotic therapy on hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis : an updated meta-analysis of six randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014 ; 13 : 354-60.

133 • Liu Q, Duan ZP, Ha DK, *et al*. Synbiotic modulation of gut flora : effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004 ; 39 : 1441-9.

134 • Malaguarnera M, Greco F, Barone G, *et al*. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007 ; 52 : 3259-65.

135 • Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, *et al*. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 1707-15.

136 • Lata J, Jurankova J, Pribramska V, *et al*. [Effect of administration of Escherichia coli Nissle (Mutaflor) on intestinal colonisation, endo-toxemia, liver function and minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis]. *Vnitr Lek* 2006 ; 52 : 215-9.

137 • Zhao LN, Yu T, Lan SY, *et al*. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy : An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 ; 39 : 674-82.

138 • Saab S, Suraweera D, Au J, *et al*. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy : a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016 ; 36 : 986-93.

139 • Viramontes Horner D, Avery A, Stow R. The Effects of Probiotics and Symbiotics on Risk Factors for Hepatic Encephalopathy : A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51 : 312-23.

140 • Kircheis G, Nilius R, Held C, *et al*. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy : results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1351-60.

141 • Poo JL, Gongora J, Sanchez-Avila F, *et al*. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol* 2006 ; 5 : 281-8.

142 • Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, *et al*. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 23 : 725-32.

143 • Sharma K, Pant S, Misra S, *et al*. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy : A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 225-32.

144 • Stauch S, Kircheis G, Adler G, *et al*. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy : results of a placebo- controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 856-64.

145 • 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 : 783-92.

146 • Goyal O, Sidhu SS, Kishore H. Minimal Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis- How Long to Treat? *Ann Hepatol* 2017 ; 16 : 115-22.

147 • Ziada DH, Soliman HH, El Yamany SA, *et al*. Can Lactobacillus acidophilus improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. *Arab J Gastroenterol* 2013 ; 14 : 116-22.

148 • Bircher J, Muller J, Guggenheim P, *et al*. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966 ; 1 : 890-2.

149 • Camma C, Fiorello F, Tine F, *et al*. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. *A meta-analysis. Dig Dis Sci* 1993 ; 38 : 916-22.

150 • Naderian M, Akbari H, Saeedi M, *et al*. Polyethylene Glycol and Lactulose versus Lactulose Alone in the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis : A Non-Inferiority Randomized Controlled Trial. *Middle East J Dig Dis* 2017 ; 9 : 12-9.

151 • Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, *et al*. Lactulose vs polyethylene glycol 3350–electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy : the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 1727-33.

152 • 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.

153 • Dalal R, McGee RG, Riordan SM, *et al*. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 2 : Cd008716.

154 • Simon-Talero M, Garcia-Martinez R, Torrens M, *et al*. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy : a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 1184-92.

155 • Sharma BC, Singh J, Srivastava S, *et al*. Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 32 : 1234-9.

156 • Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, *et al*. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis : a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 361-72.

157 • Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, *et al*. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 8 : Cd002798.

158 • Jalan R, Wright G, Davies NA, *et al*. L-Ornithine phenylacetate (OP) : a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2007 ; 69 : 1064-9.

159 • Weiss N, Tripon S, Lodey M, *et al*. Treating hepatic encephalopathy in cirrhotic patients admitted to ICU with sodium phenylbutyrate : a preliminary study. *Fundam Clin Pharmacol* 2018 ; 32 : 209-15.

160 • Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, *et al*. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014 ; 59 : 1073-83.

161 • Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, *et al*. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018 ; 67 : 700-10.

162 • Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, *et al*. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 5 : Cd012410.

163 • Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, *et al*. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis : an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1043-50.

164 • Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, *et al*. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy : an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 885-91.

165 • Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, *et al*. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1390-7.

166 • Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, *et al*. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin : results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 41 : 39-45.

167 • Ali B, Zaidi YA, Alam A, *et al*. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014 ; 24 : 269-73.

168 • 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.

169 • Alberino F, Gatta A, Amodio P, *et al*. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001 ; 17 : 445-50.

170 • Campillo B, Paillaud E, Uzan I, *et al*. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition : influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr* 2004 ; 23 : 551-9.

171 • Merli M, Giusto M, Gentili F, *et al*. Nutritional status : its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int* 2010 ; 30 : 208-14.

172 • EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019 ; 70 : 172-193.

173 • Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, *et al*. Sarcopenia in liver cirrhosis : the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 27 : 328-34.

174 • Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, *et al*. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia : joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr* 2010 ; 29 : 154-9.

175 • Durand F, Buyse S, Francoz C, *et al*. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 1151-7.

176 • Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 1232-44.

177 • Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 30 : 1507-13.

178 • Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, *et al*. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 23 : 982-9.

179 • 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.

180 • 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.

181 • Gheorghe L, Iacob R, Vadan R, *et al*. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol* 2005 ; 14 : 231-8.

182 • Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, *et al*. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993 ; 233 : 385-92.

183 • Uribe M, Marquez MA, Garcia Ramos G, *et al*. Treatment of chronic portal–systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets. A controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1982 ; 27 : 1109-16.

184 • Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack : exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 27 : 430-41.

185 • Dam G, Ott P, Aagaard NK, *et al*. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013 ; 28 : 217-20.

186 • Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, *et al*. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy : a randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 1081-8.

187 • Gluud LL, Dam G, Les I, *et al*. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 5 : Cd001939.

188 • Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, *et al*. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018 ; 53 : 427-37.

189 • Marchesini G, Bianchi G, Merli M, *et al*. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis : A double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1792-801.

190 • Park JG, Tak WY, Park SY, *et al*. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease : A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017 ; 96 : e6580.

191 • Setoyama H, Tanaka M, Nagumo K, *et al*. Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in cirrhotic patients. *J Gastroenterol* 2017 ; 52 : 754-65.

192 • Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, *et al*. Randomized pilot study : effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59 : 1966-75.

193 • Tsien C, Davuluri G, Singh D, *et al*. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015 ; 61 : 2018-29.

194 • Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutierrez T, *et al*. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J* 2013 ; 12 : 74.

195 • Coleman EA, Parry C, Chalmers S, *et al*. The care transitions intervention : results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 1822-8.

196 • Agrawal S, Umapathy S, Dhiman RK. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *J Clin Exp Hepatol* 2015 ; 5 : S42-8.

197 • Barboza KC, Salinas LM, Sahebjam F, *et al*. Impact of depressive symptoms and hepatic encephalopathy on health-related quality of life in cirrhotic hepatitis C patients. *Metab Brain Dis* 2016 ; 31 : 869-80.

198 • Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, *et al*. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998 ; 28 : 45-9.

199 • Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, *et al*. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 1646-53.

200 • Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001 ; 16 : 37-41.

201 • Ladegaard Gronkjaer L, Hoppe Sehstedt T, Norlyk A, *et al*. Overt Hepatic Encephalopathy Experienced by Individuals With Cirrhosis : A Qualitative Interview Study. *Gastroenterol Nurs* 2018 ; 41 : 468-76.

202 • Montagnese S, Amato E, Schiff S, *et al*. A patients' and caregivers' perspective on hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012 ; 27 : 567-72.

203 • Bajaj JS, Ellwood M, Ainger T, *et al*. Mindfulness-Based Stress Reduction Therapy Improves Patient and Caregiver-Reported Outcomes in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017 ; 8 : e108.

204 • Hayward KL, Valery PC, Cottrell WN, *et al*. Prevalence of medication discrepancies in patients with cirrhosis : a pilot study. *BMC Gastroenterol* 2016 ; 16 : 114.

205 • Morando F, Rosi S, Gola E, *et al*. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites : a real-life cross-sectional study. *Liver Int* 2015 ; 35 : 1508-15.

206 • Hayward KL, Valery PC, Martin JH, *et al*. Medication beliefs predict medication adherence in ambulatory patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2017 ; 23 : 7321-31.

207 • Volk ML, Fisher N, Fontana RJ. Patient knowledge about disease self-management in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 302-5.

208 • Chirapongsathorn S, Krittanawong C, Enders FT, *et al*. Incidence and cost analysis of hospital admission and 30-day readmission among patients with cirrhosis. *Hepatol Commun* 2018 ; 2 : 188-98.

209 • Volk ML, Tocco RS, Bazick J, *et al*. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 247-52.

210 • Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, *et al*. A Quality Improvement Initiative Reduces 30-Day Rate of Readmission for Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 : 753-9.

211 • Holland R, Battersby J, Harvey I, *et al*. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005 ; 91 : 899-906.

212 • Tapper EB, Volk M. Strategies to Reduce 30-Day Readmissions in Patients with Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2017 ; 19 : 1.

213 • Zandi M, Adib-Hajbagheri M, Memarian R, *et al*. Effects of a self-care program on quality of life of cirrhotic patients referring to Tehran Hepatitis Center. *Health Qual Life Outcomes* 2005 ; 3 : 35.

214 • Wigg AJ, McCormick R, Wundke R, *et al*. Efficacy of a chronic disease management model for patients with chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 850-8.e1-4.

215 • Ganapathy D, Acharya C, Lachar J, *et al*. The patient buddy app can potentially prevent hepatic encephalopathy-related readmissions. *Liver Int* 2017 ; 37 : 1843-51.

216 • Morando F, Maresio G, Piano S, *et al*. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites : a new model of care coordination by consultant hepatologists. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 257-64.

217 • Deltenre P, Trepo E, Rudler M, *et al*. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding : a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 27 : e1-9.

218 • Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, *et al*. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2370-9.

219 • Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, *et al*. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding : results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 45-50.

220 • Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, *et al*. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 1074-80.

221 • Bai M, Qi X, Yang Z, *et al*. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients : a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 26 : 943-51.

222 • Bucsics T, Hoffman S, Grunberger J, *et al*. ePTFE-TIPS vs repetitive LVP plus albumin for the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2018 ; 38 : 1036-44.

223 • Bucsics T, Schoder M, Diermayr M, *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) for the prevention of variceal re-bleeding - A two decades experience. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0189414.

224 • Bureau C, Thabut D, Oberti F, *et al*. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 157-63.

225 • Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, *et al*. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016 ; 63 : 581-9.

226 • Nardelli S, Gioia S, Pasquale C, *et al*. Cognitive Impairment Predicts The Occurrence Of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111 : 523-8.

227 • Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, *et al*. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 934-6.

228 • Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, *et al*. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis : clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998 ; 28 : 1215-25.

229 • Salerno F, Camma C, Enea M, *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites : a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 825-34.

230 • Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, *et al*. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 660-8.

231 • Schepis F, Vizzutti F, Garcia-Tsao G, *et al*. Under-dilated TIPS Associate With Efficacy and Reduced Encephalopathy in a Prospective, Non-randomized Study of Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 16 : 1153-62.

232 • Berlioux P, Robic MA, Poirson H, *et al*. Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy : the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests. *Hepatology* 2014 ; 59 : 622-9.

233 • Barrio J, Ripoll C, Banares R, *et al*. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent- grafts versus bare stents. *Eur J Radiol* 2005 ; 55 : 120-4.

234 • Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, *et al*. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS : results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 469-75.

235 • Lauermann J, Potthoff A, Mc Cavert M, *et al*. Comparison of Technical and Clinical Outcome of Transjugular Portosystemic Shunt Placement Between a Bare Metal Stent and a PTFE-Stentgraft Device. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016 ; 39 : 547-56.

236 • Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, *et al*. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt : a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 962-8.

237 • Wang Q, Lv Y, Bai M, *et al*. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 508-16.

238 • Qi X, Tian Y, Zhang W, *et al*. Covered versus bare stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt : an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol* 2017 ; 10 : 32-41.

239 • Triantafyllou T, Aggarwal P, Gupta E, *et al*. Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Graft Versus Bare Stent in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018 ; 28 : 867-79.

240 • Miraglia R, Maruzzelli L, Tuzzolino F, *et al*. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Patients with Cirrhosis with Refractory Ascites : Comparison of Clinical Outcomes by Using 8- and 10-mm PTFE-covered Stents. *Radiology* 2017 ; 284 : 281-8.

241 • Riggio O, Ridola L, Angeloni S, *et al*. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters : results of a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 267-72.

242 • Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, *et al*. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS : long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 193 : 1696-702.

243 • Kochar N, Tripathi D, Ireland H, *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) modification in the management of post-TIPSS refractory hepatic encephalopathy. *Gut* 2006 ; 55 : 1617-23.

244 • Maleux G, Verslype C, Heye S, *et al*. Endovascular shunt reduction in the management of transjugular portosystemic shunt-induced hepatic encephalopathy : preliminary experience with reduction stents and stent-grafts. *AJR Am J Roentgenol* 2007 ; 188 : 659-64.

245 • Bai M, He C, Yin Z, *et al*. Randomised clinical trial : L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 63-71.

246 • Riggio O, Nardelli S, Pasquale C, *et al*. No effect of albumin infusion on the prevention of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Metab Brain Dis* 2016 ; 31 : 1275-81.

247 • Simon-Talero M, Roccarina D, Martinez J, *et al*. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018 ; 154 : 1694-705.

248 • Zamora CA, Sugimoto K, Tsurusaki M, *et al*. Portosplenic blood flow separation in a patient with portosystemic encephalopathy and a spontaneous splenorenal shunt. *J Vasc Interv Radiol* 2004 ; 15 : 875-9.

249 • Seman M, Scatton O, Zalinski S, *et al*. Laparoscopic division of a portosystemic shunt to treat chronic hepatic encephalopathy. *HPB (Oxford)* 2008 ; 10 : 211-3.

250 • Tashiro H, Ide K, Amano H, *et al*. Surgical treatment for portosystemic encephalopathy in patients with liver cirrhosis : Occlusion of portosystemic shunt in combination with splenectomy. *Hepatol Res* 2013 ; 43 : 249-54.

251 • Lynn AM, Singh S, Congly SE, *et al*. Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. *Liver Transpl* 2016 ; 22 : 723-31.

252 • 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.

253 • Philips CA, Kumar L, Augustine P. Shunt occlusion for portosystemic shunt syndrome related refractory hepatic encephalopathy-A single-center experience in 21 patients from Kerala. *Indian J Gastroenterol* 2017 ; 36 : 411-9.

254 • Choudhary NS, Baijal SS, Saigal S, *et al*. Results of Portosystemic Shunt Embolization in Selected Patients with Cirrhosis and Recurrent Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2017 ; 7 : 300-4.

255 • Ikeda O, Inoue S, Tamura Y, *et al*. Shunt-preserving disconnection of the portal to systemic circulation in patients with hepatic encephalopathy. *Acta Radiol* 2018 ; 59 : 441-7.

256 • Inoue M, Tanaka T, Nakagawa H, *et al*. Splenic Vein Embolization Using Coil Anchors and Prophylactic Occlusion of a Hepatofugal Collateral for Hepatic Encephalopathy due to Splenorenal Shunt : Technical Note and Literature Review. *Case Rep Radiol* 2013 ; 2013 : 160653.

257 • Singh S, Kamath PS, Andrews JC, *et al*. Embolization of spontaneous portosystemic shunts for management of severe persistent hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014 ; 59 : 735-6.

258 • Zidi SH, Zanditenas D, Gelu-Simeon M, *et al*. Treatment of chronic portosystemic encephalopathy in cirrhotic patients by embolization of portosystemic shunts. *Liver Int* 2007 ; 27 : 1389-93.

259 • An J, Kim KW, Han S, *et al*. Improvement in survival associated with embolisation of spontaneous portosystemic shunt in patients with recurrent hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 39 : 1418-26.

260 • Dhar R, Young GB, Marotta P. Perioperative neurological complications after liver transplantation are best predicted by pre-transplant hepatic encephalopathy. *Neurocrit Care* 2008 ; 8 : 253-8.

261 • Kim KM, Kim GS, Ko JS, *et al*. Factors associated with consciousness recovery time after liver transplantation in recipients with hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2014 ; 46 : 712-5.

262 • Tryc AB, Pflugrad H, Goldbecker A, *et al*. New-onset cognitive dysfunction impairs the quality of life in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014 ; 20 : 807-14.

263 • Campagna F, Montagnese S, Schiff S, *et al*. Cognitive impairment and electroencephalographic alterations before and after liver transplantation : what is reversible? *Liver Transpl* 2014 ; 20 : 977-86.

264 • Cheng Y, Zhang G, Shen W, *et al*. Impact of previous episodes of hepatic encephalopathy on short-term brain function recovery after liver transplantation : a functional connectivity strength study. *Metab Brain Dis* 2018 ; 33 : 237-49.

265 • Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, *et al*. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009 ; 15 : 184-92.

266 • Acharya C, Wade JB, Fagan A, *et al*. Overt hepatic encephalopathy impairs learning on the EncephalApp stroop which is reversible after liver transplantation. *Liver Transpl* 2017 ; 23 : 1396-403.

267 • Mattarozzi K, Stracciari A, Vignatelli L, *et al*. Minimal hepatic encephalopathy : longitudinal effects of liver transplantation. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 242-7.

268 • Mattarozzi K, Cretella L, Guarino M, *et al*. Minimal hepatic encephalopathy : follow-up 10 years after successful liver transplantation. *Transplantation* 2012 ; 93 : 639-43.

269 • Mechtcheriakov S, Graziadei IW, Mattedi M, *et al*. Incomplete improvement of visuo-motor deficits in patients with minimal hepatic encephalopathy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : 77-83.

270 • Lin WC, Chou KH, Chen CL, *et al*. Longitudinal brain white matter alterations in minimal hepatic encephalopathy before and after liver transplantation. *PLoS One* 2014 ; 9 : e105887.

271 • You DD, Choi GS, Kim JM, *et al*. Long-term Outcomes for Liver Transplant Recipients in Terms of Hepatic Encephalopathy. *Transplant Proc* 2017 ; 49 : 1425-9.

272 • Ahluwalia V, Wade JB, White MB, *et al*. Liver transplantation significantly improves global functioning and cerebral processing. *Liver Transpl* 2016 ; 22 : 1379-90.

273 • Tarter RE, Switala J, Plail J, *et al*. Severity of hepatic encephalopathy before liver transplantation is associated with quality of life after transplantation. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 2097-101.

274 • Pflugrad H, Tryc AB, Goldbecker A, *et al*. Hepatic encephalopathy before and neurological complications after liver transplantation have no impact on the employment status 1 year after transplantation. *World J Hepatol* 2017 ; 9 : 519-32.

275 • Wong RJ, Gish RG, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2014 ; 20 : 1454-61.

276 • Eleftheriadis N, Fourla E, Eleftheriadis D, *et al*. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2003 ; 107 : 142-4.

277 • Tanaka H, Ueda H, Kida Y, *et al*. Hepatic encephalopathy with status epileptics : a case report. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 1793-4.

278 • Qu B, Liu C, Guo L, *et al*. The role of liver transplantation in the treatment of hepatic myelopathy : case report with review of the literature. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 1987-9.

279 • Rao PK, Sheth KA, Nadig R, *et al*. Portosystemic myelopathy : a rare neurological presentation of portosystemic shunts. *J Clin Exp Hepatol* 2012 ; 2 : 393-5.

280 • Alonso J, Cordoba J, Rovira A. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. *Semin Ultrasound CT MR* 2014 ; 35 : 136-52.

281 • Sureka B, Bansal K, Patidar Y, *et al*. Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015 ; 44 : 449-61.

282 • Montagnese S, De Rui M, Schiff S, *et al*. Prognostic benefit of the addition of a quantitative index of hepatic encephalopathy to the MELD score : the MELD-EEG. *Liver Int* 2015 ; 35 : 58-64.

283 • Ozcay F, Baris Z, Moray G, *et al*. Report of 3 Patients With Urea Cycle Defects Treated With Related Living-Donor Liver Transplant. *Exp Clin Transplant* 2015 ; 13(Suppl. 3) : 126-30.

284 • Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, *et al*. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy : a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 28 : 146-52.

285 • Jepsen P, Ott P, Andersen PK, *et al*. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis : a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010 ; 51 : 1675-82.

286 • Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, *et al*. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001 ; 33 : 464-70.

287 • Wiesner R, Edwards E, Freeman R, *et al*. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 91-6.

288 • Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, *et al*. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014 ; 60 : 275-81.

289 • Said A, Williams J, Holden J, *et al*. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 897-903.

290 • Lucidi C, Ginanni Corradini S, Abraldes JG, *et al*. Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting : Evidence by means of 2 independent cohorts. *Liver Transpl* 2016 ; 22 : 1333-42.

291 • Ampuero J, Simon M, Montoliu C, *et al*. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 1483-9.

292 • Ficker DM, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Epileptiform abnormalities in hepatic encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1997 ; 14 : 230-4.

293 • Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1660-70.