Intérêt d'une approche multimodale dans le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique

Bertrand François Philippe Hermann

▶ **To cite this version:**

Bertrand François Philippe Hermann. Intérêt d'une approche multimodale dans le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01618375

HAL Id: dumas-01618375

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01618375

Submitted on 17 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016 N° 258

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Neurologie

Intérêt d'une approche multimodale dans le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique

Présentée et soutenue publiquement

le 25 octobre 2016

Par

Bertrand François Philippe HERMANN

Né le 2 juillet 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Nicolas Weiss, PH

Jury :

M. Le Professeur Jean-Luc Diehl, PU-PH ..... Président

Mme Le Docteur Aurélie Plessier, PH

Mme Le Professeur Dominique Thabut, PU-PH

M. Le Docteur Stéphane Epelbaum, PH

M. Le Professeur Damien Galanaud, PU-PH

M. Le Docteur Romain Sonneville, MCU-PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under **http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/**

REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier :

M. le Professeur Diehl d'avoir accepté de présider ce jury.

Les Professeurs Dominique Thabut et Damien Galanaud, ainsi que les Docteurs Aurélie Plessier et Romain Sonneville d'avoir accepté de participer à mon jury.

Le Docteur Stéphane Epelbaum d'avoir accepté de participer à mon jury et d'avoir fait naître mon intérêt pour la neurologie cognitive.

Nicolas d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, d'être toujours disponible et réactif et surtout de m'avoir, le premier, transmis le gout de la réanimation.

Merci aussi à tous mes maîtres rencontrés pendant l'internat, auxquels je dois non seulement mon savoir théorique, mais aussi ses applications au quotidien auprès des patients, notamment :
- les Professeurs Olivier Bletry, Marie-Germaine Bousser, Hugues Chabriat, Marie Vidailhet, Emmanuel Flamand-Roze, Sophie Dupont, Jean-Paul Mira, Jean-Daniel Chiche, Alain Cariou, Frédérique Pène, Lionel Naccache, Vincent Navarro,
- les Docteurs Anne-Marie Piette, Mathilde Roumier, Jean-Emmanuel Khan, Eric Jouvent, Sophie Demeret, Benjamin Rohaut, Nadia Aissaoui, Caroline Hauw-Berlemont, Florence Boissier, Emmanuel Guerot, Christophe Faisy, Ana Novarra, Carole Azuar, Agnès Michon, Pauline Dodet, Bertrand Degos, Isabelle An, Ana Gales, Pauline Reach, Julien Charpentier, Lucie Guillement, Matthieu Duprey, Mathieu Jamme, Alexis Ferré, Michel Arnaoult, Omar Ben Hadj, Phintip Pichit, Maria Damiano, Vi Huong Nguyen, Jacqueline Landau, Virgine Lambrecq, Gilles Huberfeld, Henri Asseo, Frank Landgraf, Dimitri Psimaras, Ahmed Idbaih, Agusti Alentorn, Ludovic Nguyen et à tous les autres que j'oublie.

Merci plus particulièrement à Gilles Huberfeld pour sa contribution à ce travail de thèse et à nos nombreuses discussions passionnantes et à Lionel Naccache de m'accueillir dans son laboratoire pour les trois prochaines années.

Merci à mes amis de la fac, Juliette, Diana, Sylvain et Alexis, si loin et pourtant si proches.

Merci à Florent, Claire, Rémi, Vincent, Johan, nous n'avons pas tant changé que ça depuis l'externat.

Merci aux « Fochiens », Soledad, Laura, Jean-Loup, Thomas, Fanny, Raphaëlle, Adelaïde, Quentin et Abir bien sûr.

Merci à Clémence, Elodie, Suela, Louise, mon gars sûr Jean-Rémi, Antoine, Jad et Julien pour ces vacances au Club Med.

Et merci à tous mes autres co-internes.

Merci à mes parents et à Geoffroy et Anne-Laure pour leur amour, à mon oncle Michel qui m'a donné l'envie d'être médecin, à Christine, Ali et Sarah ainsi qu'au reste de ma famille.

Enfin merci à Myriam, ma femme, qui est toujours là pour me soutenir et me rendre meilleur.

TABLE DES ABREVIATIONS

^{1}-H	Proton
AA	Acides aminés
AASLD	*American Association for the Study of Liver Disease*
ARN	Acide ribonucléique
AUC	*Area Under the ROC Curve*
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BLIPS	*Brain Liver Pitié-Salpétrière Study Group*
CD	*Cluster* de différenciation
CFF	*Critical Flicker Frequency test*
CHC	Carcinome hépatocellulaire
Cho	Choline
Cr	Créatine-Phosphocréatine
CRT	*Continuous Reaction Time*
DST	*Digit Symbol Test*
EASL	*European Association for the Study of Liver*
EEG	Electroencéphalogramme
EH	Encéphalopathie hépatique
EHC	Encéphalopathie hépatique clinique
EHM	Encéphalopathie hépatique minimale
EHPVO	*Extra Hepatic Portal Vein Obstruction*
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GFAP	*Glial Fibrillary Acidic Protein*
Glu	Glutamate
Glx	Glutamine
HAA	Hépatite alcoolique aigüe
HLA (-DR)	*Human Leukocyte Antigen (-Antigen D Related)*
HPI	Hypertension portale idiopathique
HPNC	Hypertension portale non cirrhotique
HTP	Hypertension portale

ICT	*Inhibitory Control Test*
IFN	Interféron
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISHEN	*Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LTT	*Line Tracing Test*
MELD	*Model for End-stage Liver Disease*
mIns	Myo-inositol
MMSE	*Mini Mental State Examination*
MOCA	*MOntreal Cognitive Assessment*
NAA	N-Acétyl-Aspartate
NASH	*Non Alcoholic Steato Hepatitis*
NCT	*Number Connection Test*
NGC	Noyaux gris centraux
PHES	*Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*
ROC	*Receiver-Operating-Characteristic*
ROT	Réflexes ostéo-tendineux
RVO	Rupture de varices œsophagiennes
SDT	*Serial Dotting Test*
SRM	Spectroscopie par résonance magnétique
TIPS	*Transhepatic Intrajugular Portosystemic Shunt*
TLR	*Toll Like Receptor*
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
TMT	*Trail Making Test*
VO	Varices œsophagiennes
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
WH	Score de West-Haven

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 2

TABLE DES ABREVIATIONS 3

TABLE DES FIGURES 8

TABLE DES TABLES 8

INTRODUCTION 9

1. Généralités 9

1.1. Définition de l'EH 9

1.2. Cirrhose 9

1.3. Hypertension portale non cirrhotique (HPNC) 10

2. Histoire de l'EH 10

3. Physiopathologie 12

3.1. Ammoniaque 12

3.2. Inflammation 12

3.3. Augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique 13

3.4. Altérations de la neurotransmission 14

3.5. Circonstances d'apparition 14

4. Classifications et manifestations cliniques 15

4.1. En fonction de la pathologie causale 15

4.2. En fonction de la sévérité de ses manifestations 15

4.3. En fonction de son évolution 16

4.4. En fonction de la présence d'un facteur déclenchant ou non 16

5. Epidémiologie 16

5.1. Prévalence 16

5.2. Facteurs prédictifs 17

5.3. Valeur pronostique 17

6. Diagnostic de l'encéphalopathie hépatique 18

6.1. Examen clinique 18

6.2. CFF 19
6.3. Tests neuropsychologiques 20
6.4. Examens paracliniques 20
6.5. Recommandations et approches multimodales 23
OBJECTIF DE LA THESE 24
MATERIEL ET METHODES 25
1. Patients 25
1.2. Critères d'exclusion : 25
1.3. Evaluation clinique 25
1.4. Evaluation neuropsychologique 26
2. Examens complémentaires diagnostiques 26
2.1. Dosage de l'ammoniémie 26
2.2. Electroencéphalographie (EEG) 27
2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) 27
3. Diagnostic d'EH 27
4. Analyse statistique 28
RESULTATS 29
1. Evaluation clinique 29
1.1. Caractéristiques des patients, histoire de la maladie hépatique et prise en charge 29
1.2. Plaintes rapportées par les patients 32
1.3. Examen clinique 33
1.4. Tests neuropsychologiques 34
2. Examens complémentaires 35
2.1. Ammoniémie 35
2.2. Electroencéphalogramme (EEG) 35
2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) 37
3. Valeur diagnostique des différents éléments 38
3.1. Analyse univariée 38

3.2. Analyse multivariée 40
DISCUSSION 41
CONCLUSION 44
BIBLIOGRAPHIE 45
ANNEXES 49
Annexe 1. Scores, classifications et tests neuropsychologiques 49
1.1. West Haven (WH) (adapté de[14]) 49
1.2. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) 50
1.3. Mini Mental State Examination (MMSE) 51
1.4. Montreal Cognitive Assessment (MOCA) 52
1.5. Classifications EEG 53
Annexe 2. Matériel et méthodes supplémentaires 54
2.1. Electroencéphalogramme (EEG) 54
2.2. Spectroscopie par résonance magnétique (SRM) 54
Annexe 3. Résultats supplémentaires 56
3.1. Caractéristiques des patients « EH incertaine » 56
3.2. Diagnostics des patients « Absence d'EH » 57
3.3. Caractéristiques des EH cirrhotiques et secondaires à une HPNC 58
3.4. Evolution 60
Annexe 4. Publication 61

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Description initiale des différents stades électroencéphalographiques de l'EH 11
Figure 2. Illustration du caractère multifactoriel de la physiopathologie de l'EH 14
Figure 3. Approches catégorielles et continues des altérations cognitives de l'EH 16
Figure 4. Dispositif permettant la réalisation du CFF 19
Figure 5. Différents stades EEG de l'EH 21
Figure 6. Hypersignal T1 des NGC 22
Figure 7. Profils de ^{1}H-spectroscopie normal et évocateur d'EH 23
Figure 8. Plaintes des patients à la première consultation 32
Figure 9. Anomalies de l'examen clinique à la première consultation 33
Figure 10. Résultats des examens neuropsychologiques et du CFF 34
Figure 11. Ammoniémie dans les différentes populations 35
Figure 12. Courbes ROC des différents examens pour le diagnostic d'EH 39

TABLE DES TABLES

Table 1. Données démographiques et concernant la maladie du foie 30
Table 2. Etiologie et sévérité des cirrhoses 31
Table 3. Etiologie des HPNC 31
Table 4. Résultats des examens neuropsychologiques et du CFF 34
Table 5. Analyse des EEG 36
Table 6. Analyse des IRM 37
Table 7. Performances diagnostiques des différents éléments amenant au diagnostic d'EH .. 38
Table 8. Performances des différentes combinaisons d'examens pour le diagnostic d'EH 40

INTRODUCTION

1. Généralités

1.1. Définition de l'EH

L'encéphalopathie hépatique (EH) correspond à l'ensemble des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques associés à une atteinte du foie et/ou à un shunt porto-systémique.

Il s'agit d'une dysfonction cérébrale diffuse dont les manifestations sont très polymorphes, allant de troubles cognitifs subtils décelables uniquement par des tests neuropsychologiques, à un coma profond. Elle survient soit comme une complication de l'insuffisance hépatique aiguë et/ou fulminante et est alors un facteur pronostique majeur mais dont nous ne traiterons pas, soit comme une complication d'une maladie hépatique chronique. Dans ce cas, la présence d'une EH a d'importantes répercussions sur la qualité de vie et le pronostic des patients. Son diagnostic n'est pas toujours aisé, surtout dans les formes peu sévères, et il n'existe actuellement aucun test diagnostic, clinique et/ou paraclinique spécifique.

1.2. Cirrhose

La cirrhose est une maladie chronique du foie résultant de différents mécanismes d'agression cellulaire qui entraînent sur le plan histologique une désorganisation de l'architecture hépatique normale, avec d'une part une nécrose hépatocytaire et des nodules de régénération, et d'autre part une fibrose septale et une distorsion de l'architecture vasculaire. L'ensemble de ces altérations fonctionnelles et structurelles sont responsables de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'hypertension portale (HTP), elles-mêmes à l'origine des complications de la cirrhose, ruptures de varices œsophagiennes (VO) et/ou gastriques, décompensation œdémato-ascitique, EH, syndromes hépato-rénal et hépato-pulmonaire, carcinome hépatocellulaire (CHC) ou encore susceptibilité accrue aux infections[1].

Outre la consommation excessive d'alcool, les causes de cirrhose sont multiples avec notamment les infections virales (virus des hépatites B, C, D et E), les causes auto-immunes et le syndrome dysmétabolique (associant diabète, surpoids, hypertension artérielle, dyslipidémie), responsable de la *Non Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH) dont l'incidence est en augmentation dans les pays développés. Il existe d'autres causes plus rares, mais non exceptionnelles, comme l'hémochromatose génétique ou encore la cirrhose biliaire primitive.

La cirrhose est un véritable problème de santé publique en France et à travers le monde. Son incidence croît chaque année en raison du vieillissement de la population et d'un meilleur dépistage grâce aux techniques non invasives. Actuellement, 12 millions de personnes en France présentent au moins un facteur de risque de développer une maladie chronique du foie. Parmi elles, environ 700 000 personnes seraient atteintes de cirrhose, et cette dernière serait responsable de 17 000 décès par an. Il s'agit ainsi de la 14ème cause de mortalité mondiale, et de la 4ème cause de mortalité en Europe [2,3].

Ces dernières années, la cirrhose n'est plus uniquement appréhendée comme le stade terminal de la maladie hépatique, mais comme un processus dynamique qu'il est possible de ralentir, de stopper, voire même de reverser. Sa morbi-mortalité, outre le contrôle de la maladie causale, dépend ainsi beaucoup de ses éventuelles complications. Le taux de mortalité annuel varie de 1% lorsque la cirrhose est compensée sans VO, à 57% lorsqu'elle est compliquée de rupture de varices œsophagiennes (RVO) et/ou gastriques[2]. De même, l'EH est responsable d'une forte morbi-mortalité, avec une survie de 42% à un an et de 23% à trois ans après un premier épisode d'EH[4].

1.3. Hypertension portale non cirrhotique (HPNC)

L'HTP et ses complications ne sont pas l'apanage de la cirrhose et peuvent exister en dehors de toute atteinte parenchymateuse hépatique. En effet, lors de l'HPNC, l'HTP, définie par un gradient de pression entre la veine porte et la veine cave inférieure > 5 mmHg, n'est pas associée à une élévation du gradient de pression veineuse intra-hépatique. Il s'agit alors souvent de la résultante d'une pathologie primitivement vasculaire, classée selon le site d'obstruction (pré-hépatique, post-hépatique ou hépatique). Ce groupe de pathologie est très hétérogène[5,6]. Il est classique de distinguer:

- l'obstruction de la veine porte extra-hépatique (*Extra-Hepatic Portal Vein Obstruction*, EHPVO), très souvent associée à un cavernome porte, de cause inconnue, révélée dans l'enfance le plus souvent,
- la fibrose portale non-cirrhotique, aussi appelée hypertension portale idiopathique (HPI) ou sclérose hépato-portale, dont la cause est également inconnue, de révélation plus tardive,
- de nombreuses autres pathologies, inflammatoires, infectieuses ou tumorales, qui peuvent également être à l'origine d'une obstruction vasculaire chronique. Parmi les plus fréquentes, on citera le syndrome de Budd-Chiari lié à une obstruction, le plus souvent d'origine thrombotique, d'une ou plusieurs veines sus-hépatiques.

Dans ce cadre l'HTP n'est alors pas ou très peu associée à une insuffisance hépatique, mais peut se compliquer de VO, ainsi que d'EH[7].

2. Histoire de l'EH

L'existence de complications neurologiques d'une atteinte hépatique est connue depuis l'Antiquité. En effet, Hippocrate (460-371 avant JC) avait décrit l'association de troubles comportementaux aigus et d'une jaunisse et écrivait alors : « les patients qui sont fous en conséquence d'une infection sont calmes, mais ceux qui le sont en raison de la bile sont vociférant et vicieux et ne restent pas calmes ». La théorie des humeurs, base de le la physiologie dans la médecine antique et ayant perdurée jusqu'à la fin du Moyen-âge dans la médecine occidentale, associait en effet la bile jaune à l'irritabilité et la bile noire à l'anxiété et la mélancolie.

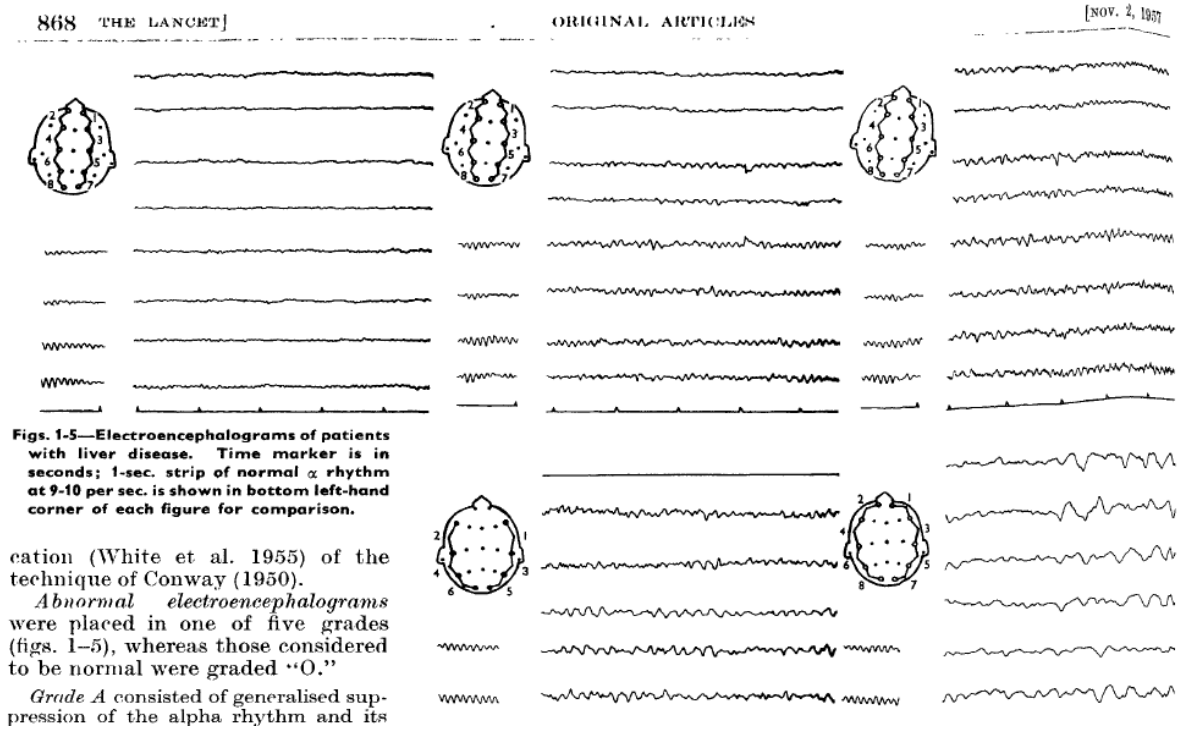
Mais ce n'est qu'à partir du 18ème siècle que l'on retrouve la première description d'une encéphalopathie associée à une cirrhose. Morgani (1682-1771), alors Professeur de Médecine à l'Université de Padoue en Italie, a décrit dans son traité *« De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis »* les symptômes présentés par un noble Vénitien ayant un passé d'abus d'alcool. Ce dernier développa d'abord un tableau associant agitation et ascite, suivi d'une confusion avec somnolence, puis enfin un coma conduisant à son décès. Son autopsie révélera une cirrhose hépatique. De nombreux cas similaires sont exposés dans la littérature par la suite, mais d'un intérêt principalement descriptif, sans que le lien entre le foie et le cerveau soit mis en exergue.

Au 19ème siècle, la compréhension des mécanismes de l'EH fit d'important progrès avec les travaux de Hahn en 1893 qui constata des modifications comportementales après la réalisation de shunts porto-caves expérimentaux chez des chiens (une opération connue sous le nom de fistule de Eck). Ces derniers développaient dans les 10 à 40 jours suivant l'intervention une irritabilité, une ataxie, puis des convulsions et un coma. De manière intéressante, il a été noté d'emblée l'aggravation des symptômes après la consommation de viande, mais pas après l'ingestion de lait ni de pain. C'est d'ailleurs dans le cadre des travaux sur ces chiens que Pavlov a décrit pour la première fois le fameux réflexe portant son nom en 1903. Le lien avec la consommation de viande a conduit dès cette époque à postuler le rôle d'un dérivé nitrogéné habituellement extrait par le foie dans le développement des signes neurologiques. Ce dernier, l'ammoniaque, a été identifié en France par van Caulert en 1932, qui a montré que l'ingestion orale de sels ammoniacaux était capable d'induire un coma chez des patients atteints d'une

cirrhose, alors dite de Laennec, mais avec d'importantes variations interindividuelles suggérant le rôle d'autres facteurs dans la genèse des symptômes[8].

Ainsi, d'une association de symptômes faisant pressentir un lien entre foie et cerveau, ces découvertes majeures ont permis de considérer l'EH comme une maladie, ayant une physiopathologie propre. Cependant, le terme utilisé à l'époque était encore celui d'« encéphalite » puis un peu plus tard de « coma hépatique ».

Au 20ème siècle, les descriptions cliniques se sont faites plus fines, avec le célèbre *asterixis* (du grec a-, « sans », et *sterixis*, du verbe στηρίζω (*stêridzo*), « enfoncer solidement, fixer ») décrit par Adams et Foley en 1953[9]. En 1954, dans un article paru dans le Lancet, Sherlock et Summerskill ont posé les bases du concept d'EH patente tel qu'il est encore d'actualité de nos jours en rapportant les cas de 16 patients[10]. Ils ont ainsi décrit une entité qui ne se limite pas au coma, mais qui peut comporter un ensemble de signes neurologiques (qu'ils associaient principalement à des atteintes des ganglions de la base, du cortex frontal et des faisceaux pyramidaux), variables en degré et en durée, souvent réversibles, provenant d'une atteinte hépatique quelle qu'en soit l'étiologie, suggérant un mécanisme physiopathologique commun, probablement métabolique car pouvant être provoqués par l'absorption de dérivés nitrogénés. Ils ont alors proposé le terme d'« encéphalopathie porto-systémique ». Le terme d' « encéphalopathie hépatique » ne sera utilisé pour la première fois par Fazekas qu'en 1957[11] et diverses altérations électrophysiologiques sont alors décrites, notamment par Parsons-Smith en 1957, auteur d'une classification encore en vigueur de nos jours[12] (Figure 1).


868 THE LANCET] ORIGINAL ARTICLES [NOV. 2, 1957

Figs. 1-5—Electroencephalograms of patients with liver disease. Time marker is in seconds; 1-sec. strip of normal α rhythm at 9-10 per sec. is shown in bottom left-hand corner of each figure for comparison.

cation (White et al. 1955) of the technique of Conway (1950).

Abnormal electroencephalograms were placed in one of five grades (figs. 1–5), whereas those considered to be normal were graded "O."

Grade A consisted of generalised suppression of the alpha rhythm and its

Figure 1. Description initiale des différents stades électroencéphalographiques de l'EH
D'après Parsons-Smith et al., Lancet 1957[12].

L'un des derniers concepts à avoir vu le jour est celui d'EH minimale (EHM), initialement dite « infra-clinique », décrite par Rikkers et al. en 1978[13], puis renommée « minimale », regroupant les patients apparemment dépourvus de signes cliniques mais présentant des altérations cognitives subtiles mises en évidence par des tests neuropsychologiques. Cette nouvelle catégorie fait désormais l'objet d'un consensus[14], mais les mécanismes physiopathologiques, la présentation clinique et la prise en charge diagnostique et thérapeutique font encore l'objet de nombreux travaux et débats.

3. Physiopathologie

La physiopathologie de l'EH n'est pas univoque et plusieurs hypothèses ont été proposées à ce jour (Figure 2). Schématiquement, l'accumulation cérébrale de différentes substances toxiques, en particulier de l'ammoniaque[15], en raison du défaut de détoxification hépatique et des shunts porto-systémiques secondaires à l'HTP, semble être un mécanisme primordial. Par ailleurs, une altération du transport de certains acides aminés (AA) à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) par altération de l'expression ou de la fonctionnalité de transporteurs spécifiques a également été décrite[16]. D'autres hypothèses physiopathologiques ont été proposées, comme la production anormale de substances *benzodiazepine-like* avec pour conséquences une augmentation du tonus GABA inhibiteur, l'accumulation de mercaptans, de manganèse, ou des anomalies de la vaso-régulation. Dans tous les cas, il semble aussi bien établi que l'inflammation joue un rôle central dans la physiopathologie de l'EH en conjonction avec l'hyperammoniémie : il est admis qu'une inflammation aggrave les symptômes d'EH, et serait, pour certains auteurs, un élément indispensable à son apparition.

3.1. Ammoniaque

Comme nous l'avons vu précédemment, la place centrale de l'ammoniaque dans la physiopathologie de l'EH est connue depuis le 19ème siècle. La dégradation des composés azotés dans l'intestin va aboutir à la présence d'ammoniaque dans le sang de la circulation porte. En situation normale, l'ammoniaque va être métabolisée au niveau du foie via le cycle de l'urée. En cas d'insuffisance hépatique et/ou de shunt porto-systémique, l'ammoniaque ne peut plus être détoxifié et son taux augmente dans la circulation systémique. En dehors du foie, seuls les muscles et les astrocytes intracérébraux sont en mesure de métaboliser l'ammoniaque en glutamine grâce à l'action de la glutamine synthétase. L'induction de l'expression de la glutaminase dans les reins permet en outre d'en augmenter l'élimination. Les astrocytes vont répondre à l'augmentation intracellulaire de glutamine, osmotiquement active, par l'extrusion d'osmoles actifs (le myo-inositol[17] et la taurine) afin de prévenir la survenue d'un œdème cytotoxique important. D'autres facteurs contribuent également à ce stress osmotique, comme l'hyponatrémie, fréquente chez le cirrhotique. Le taux de glutamate intracérébral résultant du métabolisme de l'ammoniaque est augmenté, majorant ainsi son relargage synaptique. Ceci modifierait alors la neurotransmission GABA-ergique médiée par le glutamate et contribuerait à l'apparition de signes neurologiques liés à l'EH [18]. Outre ce stress osmotique, l'accumulation d'ammoniaque serait également à l'origine d'un stress oxydatif. De nombreuses études ont développé la théorie du cheval de Troie selon laquelle l'entrée de glutamine dans l'astrocyte induirait également un flux de glutamine vers la mitochondrie astrocytaire ; la glutamine y serait alors hydrolysée, conduisant au relargage d'ammoniaque en intra-mitochondrial responsable d'une dysfonction mitochondriale à l'origine de la production de radicaux libres[19]. Ces deux types de stress concourent à la modification de l'expression de protéines de structures des astrocytes, comme la GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*), principale protéine des filaments intermédiaires, à l'origine de modifications morphologiques des astrocytes qui prennent alors la forme d'astrocytes de type II d'Alzheimer. Cependant, même si l'hyperammoniémie semble constante en cas d'EH, les taux ne sont qu'imparfaitement corrélés à la sévérité de l'encéphalopathie[20]. Ainsi, même si l'ammoniaque joue un rôle central dans l'apparition de l'EH, d'autres processus physiopathologiques semblent impliqués dont notamment l'inflammation systémique.

3.2. Inflammation

Le lien entre sepsis et EH est suggéré depuis longtemps par les cliniciens. En effet, une infection même peu sévère est en mesure de déclencher un épisode d'EH chez le patient cirrhotique et il existe un lien clair entre infection, inflammation systémique et altérations cognitives. Ces dernières (de l'EHM au coma) sont en effet présentes chez près de 90% des patients cirrhotiques en sepsis[21]. De plus, une étude expérimentale a pu montrer, chez des patients cirrhotiques, que

l'administration d'un régime hyperprotidique, afin de créer une hyperammoniémie, n'était en mesure d'entraîner la survenue d'une EH que chez les patients présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique[20]. Une autre expérience de la même équipe a pu démontrer que l'importance des symptômes d'EH était corrélée au taux d'IL-6 circulant et non d'ammoniémie. L'inflammation pourrait ainsi précipiter l'apparition des troubles neurologiques par un effet synergique avec l'hyperammoniémie[22]. Différentes cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1ß, IL-6 et IFN-gamma) sont classiquement retrouvées à des concentrations élevées dans le plasma chez les patients cirrhotiques. Celles-ci seraient produites en excès par des cellules immunitaires circulantes qui présentent chez le cirrhotique un phénotype anormalement activé : expression augmentée de CD11b par les polynucléaires neutrophiles, sur-expression des molécules de co-stimulation (CD80 et CD86) et de l'HLA-DR sur les cellules présentatrices d'antigènes. Il existe cependant assez peu de données suggérant l'existence de différences en termes d'inflammation entre les patients EH et les patients cirrhotiques sans EH. Une suggère toutefois l'association de certains polymorphismes géniques du récepteur TLR4 aux épisodes d'EH chez les patients cirrhotiques par le biais de la modification du profil de réponse cytokinique à une infection[23].

L'hypothèse principale avancée pour expliquer l'augmentation de la production des médiateurs de l'inflammation chez les cirrhotiques est la modification du microbiote intestinal qui, associée à l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale, serait responsables d'une translocation de bactéries et d'endotoxines[24,25]. En effet il a été montré des modifications du microbiote intestinal chez des patients cirrhotiques présentant une EHM par comparaison à des patients cirrhotique non encéphalopathes, de même que des concentrations sanguines d'endotoxines et de cytokines pro-inflammatoires plus élevées[26].

3.3. Augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique

Au cours de l'EH, différentes anomalies de la BHE, à la fois structurelles et fonctionnelles, ont été décrites. Le déséquilibre dans le transport des acides aminés (AA) à travers la BHE est une des anomalies physiopathologiques la plus anciennement décrite avec l'hyperammoniémie[16]. Il existe ainsi un passage augmenté d'AA aromatiques, précurseurs de certains neurotransmetteurs, et un passage diminué d'AA branchés[27]. Ceci serait dû à une compétition au niveau des transporteurs exprimés au niveau de la BHE avec la glutamine intracérébrale, conséquence de l'hyperammoniémie. Cela est aggravé par un défaut d'apport en protéines et particulièrement en AA branchés, qui partagent les mêmes transporteurs que les AA aromatiques au niveau la BHE. De manière plus récente, des anomalies structurelles ont été identifiées comme conséquence de l'hyperammoniémie et de l'inflammation (altération des protéines des jonctions serrées, activation des métalloprotéases) dans le cas de l'EH au cours d'insuffisance hépatique aiguë et de manière plus récente dans le cas de l'EH au cours de la cirrhose[28]. L'augmentation de la perméabilité de la BHE à l'ammoniaque reste cependant débattue[29,30]. Quoi qu'il en soit, cette augmentation de la perméabilité de la BHE induirait ainsi un état prémorbide chez le patient cirrhotique qui est ainsi plus sensible à une agression cérébrale de moindre importance, que celle-ci soit endogène (hyperammoniémie ou inflammation) ou exogène (accumulation de médicaments). En effet, il a récemment été montré que près de 30 % des patients cirrhotiques avec EH présentaient des taux détectables en métabolomique dans le liquide céphalorachidien de différents anti-infectieux administrés à dose non neurologique (pipéracilline-tazobactam, ciprofloxacine, métronidazole, fluconazole)[31]. Bien que la toxicité des acides biliaires sur la BHE soit reconnue chez les nouveau-nés, leur toxicité au cours de l'EH reste débattue[32]. Il semble cependant que certains types d'acides biliaires puissent avoir un effet délétère alors que d'autres pourraient au contraire avoir un effet bénéfique.

3.4. Altérations de la neurotransmission

Plusieurs mécanismes concourent à une altération de la neurotransmission au cours de l'EH. Les modifications structurelles des astrocytes altèrent directement la transmission synaptique. Il existe de plus une augmentation du tonus GABA-ergique inhibiteur lié à l'accumulation de glutamate, mais également secondaire à l'augmentation de la synthèse de neurostéroides comme l'alloprégnagnolone, et de l'expression du récepteur aux benzodiazépines « de type périphérique »[18]. Ce dernier est d'ailleurs activé en présence d'ammoniaque et de manganèse. Le manganèse, habituellement éliminé dans les sels biliaires, s'accumule en cas de cirrhose, notamment dans les noyaux gris centraux (NGC), à l'origine d'un hypersignal en T1 chez 80% des patients cirrhotiques, mais sans qu'un lien entre l'intensité du signal et la présence ou l'intensité de l'EH ne soit systématiquement retrouvé. Il semble être toxique à la fois pour les astrocytes, mais aussi les neurones, notamment dopaminergiques et pourrait être à l'origine du syndrome extrapyramidal chez ces patients. Enfin, on observe dans l'EH une augmentation de l'activité de la monoamine oxydase de type A, responsable d'un *turn-over* sérotoninergique accru, qui pourrait expliquer une partie des manifestations psychiatriques et des troubles du sommeil observés au cours de l'EH.

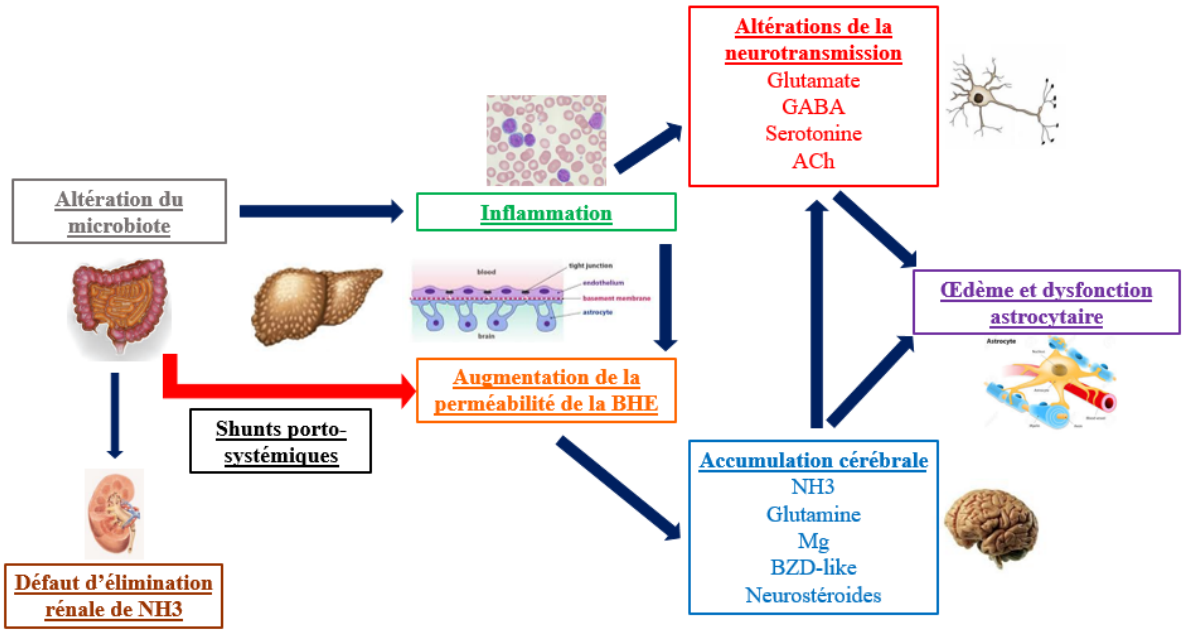


Figure 2. Illustration du caractère multifactoriel de la physiopathologie de l'EH
Abréviations. *ACh : acétylcholine ; BHE : barrière hémato-encéphalique ; BZD : benzodiazépine ; GABA : acide gamma aminobutyrique ; NH3 : ammoniaque ; Mg : manganèse.*

3.5. Circonstances d'apparition

Que l'EH soit secondaire à une insuffisance hépatocellulaire aigue ou secondaire à une cirrhose ou une HPNC, les mêmes mécanismes physiopathologiques principaux, à savoir l'hyperammoniémie et inflammation, sont à l'œuvre. Cependant, il existe quelques différences entre les circonstances associées à l'apparition de l'EH qui pourraient rendre compte des distinctions dans la présentation clinique.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue, comme dans une hépatite fulminante, l'ammoniémie s'élève rapidement et les mécanismes adaptatifs sont moins efficaces. Le volume astrocytaire augmente alors considérablement[33]. A cet œdème cytotoxique s'ajoute un œdème vasogénique secondaire à l'augmentation de la perméabilité de la BHE. Il existe ainsi une hypertension intracrânienne, corrélée à l'ammoniémie sanguine[34], pouvant être fatale. L'hyperammoniémie est également responsable dans cette circonstance d'un relargage de glutamate massif qui rendrait compte de certaines manifestations neurologiques telles que les crises convulsives[35].

Lors de l'insuffisance hépatocellulaire chronique ou de l'HTP isolée en revanche, les mécanismes d'adaptation osmotique empêche la survenue de cette hypertension intracrânienne, mais il existe tout de même un certain œdème cytotoxique, dit de bas grade. Les modifications structurelles des astrocytes et leurs conséquences fonctionnelles sur la transmission synaptique semblent alors au premier plan.

4. Classifications et manifestations cliniques

Ce n'est que récemment, lors du 11ème congrès mondial de gastroentérologie à Vienne en 1998, que la définition et la nomenclature de l'EH ont fait l'objet d'un consensus[36]. Celles-ci ont été réactualisées en 2011 lors de *l'International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN)[37] et est à l'origine des recommandations actuelles des sociétés européennes et américaines d'hépatologie (AASLD-EASL) en 2014[14]. Des recommandations françaises sont en cours de préparation.

La classification actuelle est dite « multi-axiale », car elle propose que chaque épisode d'EH soit classé selon les différents axes suivants : en fonction de la pathologie causale, de sa sévérité, de son évolution dans le temps et enfin de la présence ou non d'un facteur déclenchant.

4.1. En fonction de la pathologie causale

L'EH est d'abord classifiée en selon la pathologie causale. On distingue ainsi :

- Type A: EH secondaire à une insuffisance hépatocellulaire aigüe
- Type B: EH secondaire à la présence de shunts porto-systémiques sans maladie hépatique associée
- Type C: EH secondaire à une cirrhose (associée au non à la présence de shunts porto-systémiques).

Bien que partageant certains mécanismes physiopathologiques communs, le type A se distingue des types B et C par des causes différentes et la présence d'une hypertension intracrânienne pouvant être sévère avec un risque d'engagement cérébral fatal dans 50% des cas sans transplantation hépatique (TH)[38]. En revanche, les types B et C sont assez similaires dans leur expression clinique et leur prise en charge[7].

4.2. En fonction de la sévérité de ses manifestations

Du continuum précédemment décrit, les manifestations cliniques ont été arbitrairement classées selon 4 grades de gravité selon l'échelle de West-Haven (WH) (Annexe 1.1) afin d'optimiser les groupes de patients pour la recherche et leur prise en charge clinique. Cette échelle proposée par Conn en 1993, puis modifiée et reprise dans les dernières recommandations[14], évalue ainsi les éventuelles altérations de l'état de conscience, des fonctions intellectuelles, les modifications comportementales et la présence de signes neuromusculaires.

L'EH clinique (EHC) (*overt hepatic encephalopathy* en anglais), dont les manifestations vont du syndrome confusionnel au coma, est distinguée de l'EHM où les altérations sont plus subtiles. L'EHC correspond aux stades 2 à 4 de la classification de WH. Certains auteurs ont proposé, par opposition à l'EHC, et en raison des difficultés diagnostiques de l'EHM, le concept d' « EH non clinique » (*covert hepatic encephalopathy* en anglais), qui correspond à la sommation des patients ayant une EH de grade 0 (EHM) et de grade 1 de WH dans une même entité. Cette notion est néanmoins largement discutée. En effet, un article récent a pu démontrer que cette entité n'était pas homogène en terme de pronostic à long terme et apporte ainsi des arguments importants sur les limites de ce concept[39,40]. L'EH de grade I est habituellement inclues dans l' « EH non clinique », alors qu'il existe par définitions des signes cliniques subtils, souvent peu reproductibles[41].

Malgré cet effort d'unification des pratiques, ces classifications restent largement subjectives, avec une importante variabilité inter- et intra-observateur (Figure 3). Amodio et al. ont proposé de retenir la désorientation temporo-spatiale comme critère pour définir l'EHC, ce qui semble relativement fiable[42,43]. Par ailleurs, bien que largement utilisé, le score de WH reste peu connu par les non hépatologues et il en existe plusieurs versions en langue anglaise. Aucune version n'a été validée en français. De plus, de nombreuses études suggèrent que les spécialistes utilisent le score comme un score visuel analogique allant de 0 (pas d'EH) à 4 (EH associée à un coma), ou alors de façon binaire (score 0-1 vs 2-4).

4.3. En fonction de son évolution

L'EH peut évoluer de manière épisodique ou être permanente. Au sein de l'EH épisodique, le plus souvent secondaire à un facteur déclenchant, il est classique de distinguer l'épisode isolée de l'EH récurrente, où les épisodes se répètent par définition avec un intervalle d'au moins 6 mois. Lorsque l'EH est permanente, elle peut être clinique ou minimale.

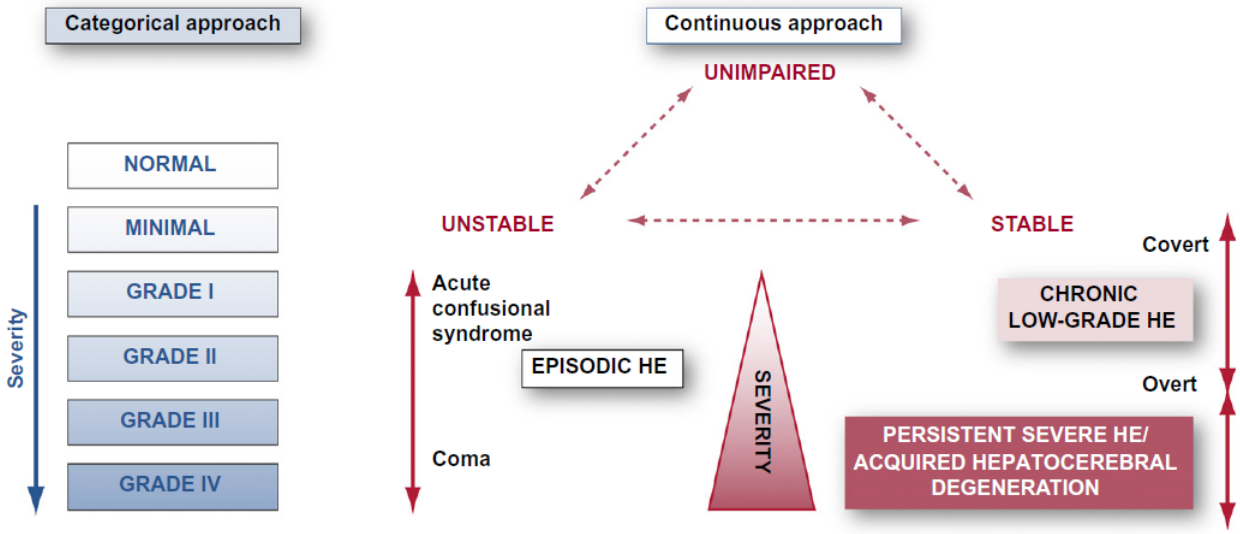


Figure 3. Approches catégorielles et continues des altérations cognitives de l'EH
D'après Cordoba et al., Journal of Hepatology, 2011[41].
Abréviations. *HE: Hepatic encephalopathy.*

4.4. En fonction de la présence d'un facteur déclenchant ou non

Certaines études retrouvent un facteur déclenchant à l'EH dans plus de 90% des cas. Les circonstances favorisantes les plus fréquemment incriminées sont les infections (infection du liquide d'ascite, infection pulmonaire, …), l'hémorragie digestive, la prise de médicaments sédatifs (benzodiazépines, morphiniques et hypnotiques), de toxiques ou encore la prise de diurétiques et la constipation[44].

Ainsi chaque épisode d'EH devrait être décrit selon son caractère spontané ou provoqué. Cependant, la présence d'un facteur déclenchant est surtout retrouvée lors de l'EHC. La relation entre les facteurs déclenchants susmentionnés et le développement de l'EHM n'est pas claire et nécessiterait d'être précisée, notamment concernant les éventuelles interactions avec les traitements médicamenteux.

5. Epidémiologie

5.1. Prévalence

5.1.1. EH de type C (cirrhose)

La prévalence de l'EH semble s'être accrue lors de ces dix dernières années. D'une part le pronostic de la cirrhose et la prise en charge de ses complications classiques potentiellement

létales (hémorragie digestive, infection de liquide d'ascite, syndrome hépato-rénal) s'est amélioré, laissant la place au développement de complications plus tardives, d'autre part, le développement et l'élargissement des indications des techniques d'anastomoses porto-caves par voie trans-hépatique (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*, TIPS) a pour conséquence directe une augmentation des épisodes d'EH chez les malades[45]. Ainsi de nombreux patients présentent des troubles neurologiques alors même que la maladie hépatique est stabilisée, ce qui altère de manière importante leur qualité de vie. De plus, l'uniformisation récente des définitions mène à une plus grande reconnaissance de cette entité, notamment des formes de bas grade qui sont plus fréquemment recherchées.
La prévalence exacte de l'EH reste cependant très difficile à estimer et elle varie considérablement entre les études. Celle de l'EHC est estimée à 30-45% des patients avec une incidence de 20% par an[46], pouvant atteindre près de 50% après la pose d'un TIPS[47]. Concernant l'EHM, la prévalence est encore plus variable, touchant de 10 à 85% des patients cirrhotiques[48,49], en fonction de la définition utilisée et des moyens mis en œuvre pour le diagnostic. La prévalence de l'EHM après pose de TIPS n'est pas connue.
Malgré ces importantes variations, la majorité s'accorde sur une prévalence élevée et un probable sous-diagnostic en pratique clinique courante de l'EHM. En effet une enquête récente auprès de cliniciens américains rapporte que 38% ne dépistent jamais l'EHM chez les patients cirrhotiques, et 34% ne le font que chez moins d'un patient sur deux, alors même que 84% des cliniciens sondées reconnaissent l'importance de son identification[50].

5.1.2. EH de type B (hypertension portale non cirrhotique)

Des études prospectives ont montré une incidence d'EHC de 7% chez 69 patients ayant HPI lors d'un suivi moyen de plus de 6 ans[51], tandis que la prévalence rapportée d'EHM lors de l'EHPVO est de 35-45%[52,53]. Dans une étude de 2000, chez 30 patients présentant une HPNC, l'incidence cumulée d'EH rapporté était de 100%[54]. Toutefois il s'agissait d'une étude rétrospective avec un diagnostic porté à l'aide d'un questionnaire. L'EHC semble plus rare, limitée à des cas rapportés. Une seule étude s'est intéressé à l'EH post-TIPS dans cette population et rapporte une incidence d'EHC de 34% après la procédure[55].

5.2. Facteurs prédictifs

L'EH est significativement associée, dans la cirrhose, au degré d'insuffisance hépatocellulaire, aussi bien évaluée par les scores de Child-Pugh (Annexe 1.2) et de MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) (Annexe 1.3)[48,56], que par l'élévation du taux de bilirubine[57]. En présence d'un score de MELD ou de Child-Pugh élevé, la prévalence de l'EH est non seulement plus importante, mais l'EH est plus sévère.

De manière intéressante, l'EH semble aussi associée à l'hyponatrémie et à l'altération de la fonction rénale. Il a ainsi été montré que l'hyponatrémie était plus fréquente chez des patients cirrhotiques présentant une EHM[58] et qu'elle était un facteur de risque indépendant de développer une EHC. De même, dans une population de patient présentant une ascite réfractaire, l'altération de la fonction rénale avec une créatinine > 115 µmol/L était associée au développement d'une EHC[57]. Ces effets s'expliqueraient par le rôle osmotique de l'hyponatrémie, reflet d'un état d'hyperhydratation intracellulaire, entrainant une majoration de l'œdème astrocytaire, et par un défaut d'élimination rénale de l'ammoniaque en cas d'insuffisance rénale.

L'étiologie de la cirrhose ne semble pas en revanche influencer le développement de l'encéphalopathie.

5.3. Valeur pronostique

La survenue d'une EHC est un facteur de mauvais pronostique et marque un tournant évolutif dans la maladie hépatique : un premier épisode d'EHC au cours de la cirrhose est un facteur de

risque indépendant de mortalité avec un taux de survie cumulée à 1 an et 3 ans de respectivement 42% et 23%[4,59].

Si l'EHC est associée à une surmortalité, l'EHM est également responsable d'une importante morbi-mortalité. L'EHM est ainsi un facteur de risque indépendant de développer une EHC[48] mais aussi de mortalité dans certaines études, avec un odds-ratio de 3,4[60].

Outre cet effet sur la mortalité, l'EHM a un impact négatif indiscutable sur la qualité de vie, que la méthode utilisée soit une échelle complexe comme le *Sickness Impact Profile*[61], comportant 136 items répartis en 12 catégories ou des échelles plus simples comme le SF-36[62]. Une altération des capacités à conduire a été démontrée chez les patients présentant une EHM, avec une altération des performances lors de simulation[63] mais également lors de tests spécifiques de conduite en condition réelle[64]. Ceci serait responsable d'une incidence accrue d'accidents de la route et d'infractions atteignant plus de 30% sur un an[65]. Ces difficultés s'expliquent aisément par l'altération des temps de réactions et des capacités de navigation, toutes deux très importante pour la conduite automobile.

6. Diagnostic de l'encéphalopathie hépatique

Le diagnostic d'EH reste difficile. Dans le cadre de l'EHC, il est important de ne pas méconnaitre un diagnostic différentiel (autres causes d'encéphalopathie, état de mal convulsif, maladie en rapport avec l'étiologie de la cirrhose, pathologies associées). Dans le cadre de l'EHM, il est important de distinguer des troubles ou des plaintes minimes dues à l'EHM d'une personnalité particulière, d'un niveau intellectuel bas, d'un état dépressif, de l'existence d'une maladie neurologique en rapport avec l'étiologie de la cirrhose ou d'une atteinte séquellaire.
Bien qu'il existe des recommandations concernant le diagnostic de l'EH. Il n'existe aucun gold-standard pour ce diagnostic, aucune standardisation de l'examen à réaliser, aucune recommandation concernant les diagnostics différentiels à envisager et la manière de les éliminer. Une imagerie cérébrale n'est pas recommandée systématiquement.

6.1. Examen clinique

Lors de l'EHC, outre la désorientation temporo-spatiale, l'*asterixis* (ou *flapping tremor*) est l'élément le plus constants lors des épisodes d'EHC[43]. Cependant, au même titre que les myoclonies plus diffuses, ces signes ne sont pas spécifiques et peuvent s'observer dans d'autres encéphalopathies, notamment médicamenteuses ou métaboliques. D'autres signes neurologiques peuvent s'observer au cours de l'EH: anomalies des réflexes ostéo-tendineux (ROT), anomalies pupillaires, anomalies des réflexes oculo-céphaliques ou oculo-caloriques, aréflexie, signe de Babinski, syndrome pyramidal ou extrapyramidal voire signes focaux avec déficit sensitivomoteur[66]. Le syndrome extrapyramidal est parfois extrêmement sévère et progressif et a été désigné par certains auteurs par le terme de dégénérescence hépatocellulaire acquise[67]. Il apparaît dans tous les cas, et notamment en cas symptômes atypiques, qu'il est nécessaire de d'éliminer une lésion structurelle. En raison de l'absence de signes spécifiques, le contexte est souvent d'un intérêt majeur.
Lors de l'EHM, par définition, l'examen clinique est normal et il n'existe que des troubles cognitifs décelables sur des tests neuropsychologiques ou psychométriques. Il est à noter cependant que les patients ou leur entourage, et parfois le médecin, rapportent des plaintes ou des symptômes minimes qui peuvent être facilement méconnus (légers troubles attentionnels ou de la vigilance, modification de l'humeur à type d'euphorie ou d'anxiété, modification de la personnalité, troubles du calcul ou troubles du rythme nycthéméral). L'examen neurologique n'étant pas standardisé, il est difficile de définir cette entité par rapport à la normalité de l'examen. Nous sommes, à l'heure actuelle, en train de réaliser des examens neurologiques standardisés à ces malades.

6.2. CFF

Le Critical Flicker Frequency est un test de discrimination visuelle d'une lumière scintillante. Cette dernière est présentée sur la fovéa avec une fréquence de scintillement décroissante. Aux fréquences élevées initiales, la lumière est perçue comme continue, puis elle apparait scintillante au fur et à mesure de la décroissance. On demande au patient de signaler le moment où il commence à percevoir le caractère scintillant de la lumière, correspondant à la fréquence la plus élevée à laquelle il perçoit le scintillement (Figure 4).

L'utilisation de ce test pour le diagnostic de l'EH a été proposée par Kircheis en 2002[68], par analogie avec son utilisation dans d'autre pathologies cérébrales comme la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer. En effet, chez les patients atteints d'EH, il existe dans les cellules gliales de la rétine (cellules de Müller), des modifications structurelles qui seraient similaires à celles déjà décrites chez les astrocytes.

L'avantage du CFF est qu'il peut être réalisé rapidement (environ 10 minutes) et de manière répétée, sans effet d'apprentissage[68]. Il ne nécessite pas de neuropsychologue et serait utilisable chez des patients illettrés ou ne parlant pas le français à l'inverse de nombreux tests psychométriques. Dans notre expérience cela n'est cependant pas vérifié dans la mesure où ces derniers patients ne comprennent pas correctement les consignes. Il permet aussi un suivi et peut mettre en évidence une amélioration après traitement. Il requiert en revanche une vision binoculaire intacte et la coopération du patient.

Une valeur seuil de 39 Hz a été proposée pour distinguer la présence d'une EH de grade I évaluée par l'échelle de WH avec une sensibilité et spécificité de 100% dans la publication princeps, mais le CFF n'a qu'une sensibilité de 37% pour distinguer les patients atteints d'une EHM sur une série récente de 860 patients[69]. Malgré cette faible sensibilité, le CFF est souvent recommandé comme test diagnostique[14] ou de screening chez les patients cirrhotiques, parfois avec des valeurs seuils plus élevées[70].

Figure 4. Dispositif permettant la réalisation du CFF

6.3. Tests neuropsychologiques

L'EHM est caractérisée sur le plan neuropsychologique par un déficit de l'attention, de la mémoire de travail, ainsi que par des anomalies des fonctions exécutives telles que le contrôle inhibiteur et la vitesse psychomotrice[71]. Le langage est relativement préservé. Le *gold-standard* pour mettre en évidence des déficits dans ces champs cognitifs est l'examen neuropsychologique spécialisé réalisé par un neuropsychologue. Cette option est toutefois longue et couteuse et n'est pas standardisée. Différents tests, informatisés ou non, ont donc été développés pour le diagnostic de l'EHM.

6.3.1. PHES

Le *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES), développé spécifiquement pour faire le diagnostic d'EHM[71], réalisable avec un papier et un stylo, consiste en une batterie de cinq tests : le *Number Connection Test* (NCT), aussi appelé *Trail Making Test* (TMT) dans ses formes A et B, le *Serial Dotting Test* (SDT), le *Digit Symbol Test* (DST) et le *Line Tracing Test* (LTT) (Annexe 1.2). Ils évaluent principalement l'attention, des fonctions psychomotrices comme la vitesse d'exécution et la précision, et dans une moindre mesure les fonctions visuo-spatiales. Les normes pour chacun de ces tests sont dérivées de comparaison à des sujets contrôles sains, ajustés sur l'âge et le niveau d'éducation. La somme des déviations standards à chaque test (entre +1 et -3) constitue le score du PHES, considéré comme pathologique le plus souvent s'il est $\leq$ -4 par certains auteurs (mais avec un choix de valeur seuil par comparaison à des données électroencéphalographiques et non des tests neuropsychologiques plus complets), ou $\leq$ -5 par certains autres auteurs[72]. C'est peu coûteux pouvant être effectué au lit du patient par un clinicien (après une formation) avec une bonne reproductibilité. Il est cependant difficilement envisageable en consultation chez tous les malades cirrhotiques ou présentant une maladie chronique du foie. De plus, il n'est pas validé dans tous les pays. Ainsi, il n'a été validé que récemment aux Etats Unis[73] et la validation est en cours en France (travail en cours d'écriture). Enfin, comme les autres tests neuropsychologiques, il est influencé par l'âge, le niveau d'éducation et le niveau socio-culturel. Tout comme le CFF, le PHES semble avoir une assez bonne sensibilité et spécificité pour distinguer l'EH de grade I et supérieur (73% et 89% respectivement), mais ces dernières chutes à 49% et 73% respectivement pour la distinction des patients avec ou sans EHM[69].

6.3.2. Autres tests neuropsychologiques

De nombreux autres tests neuropsychologiques ont été utilisés et peuvent être utilisés pour le diagnostic d'EHM, avec une valeur diagnostique variable : le *Continuous Reaction Time* (CRT), mesurant le temps de réaction à des stimulations auditives ou motrices, l'*Inhibitory Control Test* (ICT)[74], test informatisé mesurant la mémoire de travail, le SCAN test, test informatisé qui mesure la vitesse et la précision de la reconnaissance et de la mémorisation d'une suite de symboles de complexité croissante, ou encore le test de Stroop dans sa version pour *smartphone*.

Le Mini Mental State Examination (MMSE) (Annexe 1.3) a lui aussi était étudié dans ce contexte et bien qu'il ait été corrélé au PHES ou au développement d'une EHC, il ne permettrait pas de faire le diagnostic d'EHM[75,76]. En outre, des questionnaires spécifiques destinés aux aidants ont été proposés pour aider au diagnostic d'EHM[77].

6.4. Examens paracliniques

6.4.1. Ammoniémie

Comme nous l'avons vu, l'hyperammoniémie joue un rôle central dans la physiopathologie de l'EH et l'association entre ammoniémie et EH est clairement prouvée dans l'EH de type A[78]. Toutefois, l'utilisation du dosage de l'ammoniémie dans le diagnostic de l'EH de type B et C reste controversée. Bien que certaines études retrouvent une corrélation de l'ammoniémie (qu'elle sot veineuse ou artérielle) avec la sévérité de l'EH, du grade 0 au grade 4 de WH[79,80],

d'autres auteurs ne retrouvent pas cette corrélation[81,82]. Il existe ainsi de larges zones de chevauchement des valeurs d'ammoniémie entre les patients cirrhotiques avec et sans EHC, et entre les sujets contrôles et les patients cirrhotiques. Plusieurs explications ont été avancées. La multiplicité des mécanismes conduisant à l'EH explique probablement en grande partie ces disparités. De plus, certains auteurs suggèrent que la variable d'intérêt n'est pas l'ammoniémie sanguine, mais l'ammoniaque intra-cérébral. La seconde dépend certes de la première, mais aussi de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à l'ammoniémie, qui reste mal comprise mais qui semble accrue dans l'EH[83,84]. Enfin, certaines limites techniques liées au dosage, peuvent aussi entrer en ligne de compte. En effet, le dosage doit être réalisé à jeun et en l'absence de contraction musculaire dans la région drainée par la veine prélevée. Puis, une fois prélevé, le tube doit être acheminé immédiatement dans la glace au laboratoire, où le dosage doit être réalisé rapidement. Un tube resté sur la paillasse ou transporté avec délai peut engendrer une ammoniémie faussement élevée. Dans notre expérience personnelle, l'ammoniémie pourrait toutefois avoir sa place dans le diagnostic de l'EH et ce même au stade d'EHM[85] (Annexe 4).

6.4.2. EEG

Les modifications de l'EEG lors de l'EH ont été décrites dès 1957 par Parsons-Smith et ont été très tôt montrées comme corrélées à la sévérité de l'atteinte. Schématiquement, avec une EH de sévérité croissante, on voit d'abord apparaître un ralentissement de la fréquence du rythme de veille (rythme alpha (8-12 Hz) postérieur principalement), au détriment d'ondes dans la bande de fréquence thêta (4-8 Hz), en bouffées puis continues. Puis sur ce ralentissement de la fréquence de fond se greffent des ondes delta (1-3 Hz), souvent amples et à prédominance antérieure, réactives aux stimulations, pouvant prendre la forme d'ondes triphasiques (d'une périodicité de 1,6 à 3 Hz et parfois à tort interprétée comme des grapho-éléments de nature épileptique) (Figure 5). Celles-ci sont spécifiques d'une encéphalopathie métabolique (mais pas uniquement hépatique). Enfin, lorsque l'EH est très sévère, l'EEG peut montrer une activité delta diffuse, aréactive, voire prendre un aspect isoélectrique au stade terminal de la maladie. Ces constatations ont conduit à une classification de l'EH proposée par Parsons Smith dès 1957[12], adaptée par Amodio en 1999[86].

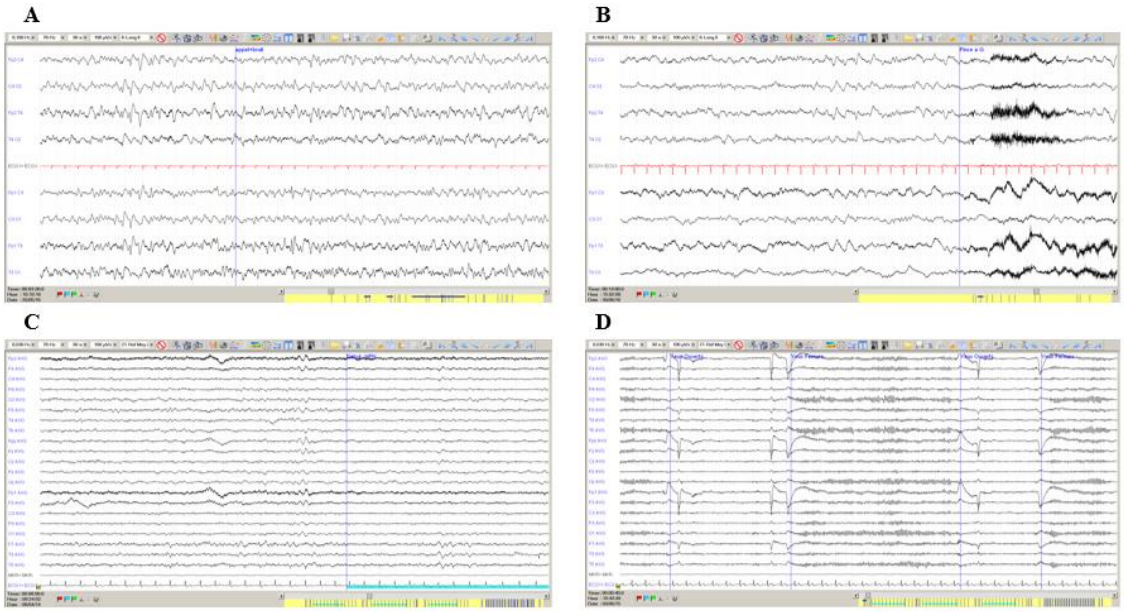


Figure 5. Différents stades EEG de l'EH
Ligne supérieure : EEG 8 électrodes, en montage longitudinal. En (A), ralentissement du rythme de fond avec ondes triphasiques diffuses à prédominance antérieure, réactives à la stimulation auditive ; en (B) quelques ondes triphasiques en bouffées à prédominance antérieure, réactives à la stimulation nociceptive ;
Ligne inférieure : EEG 21 électrodes, en montage référentiel moyen. En (C), quelques ondes thêta diffuses non spécifiques en bouffées ; en (D) EEG normal avec rythme de fond alpha bien spatialisé, avec une réaction d'arrêt à l'ouverture des yeux.

Cependant, l'analyse visuelle est sujette à une variabilité inter-observateur importante, notamment dans les stades précoces, où les anomalies spécifiques sont rarement présentes. Des analyses semi-quantitatives[87] et spectrales se sont ainsi développées[88]. Ainsi, il a été montré que la fréquence dominante moyenne était significativement plus faible (7,8 Hz vs 8,7 Hz) chez 50 patients cirrhotiques ayant une EHM par comparaison à 50 patients cirrhotiques indemnes d'encéphalopathie. De même, la puissance relative du spectre dans la bande thêta (4-8 Hz) est augmentée aux dépens d'une diminution de la puissance du spectre dans la bande alpha (8-12 Hz)[89]. Dans cette étude, un traitement par lactulose de 3 semaines entraînait une amélioration significative de la fréquence moyenne dominante. Certains auteurs ont également proposé des analyses entièrement automatisées, basées sur des algorithmes complexes[90], ou sur un indice de décomposition spatio-temporelle du rythme de fond, permettant de différencier les patients cirrhotiques ayant une EHM de ceux n'en ayant pas[91]. Ces analyses ne sont toutefois pas disponibles en pratique quotidienne et les EEG ne sont que rarement interprétés en fonction de ces différentes classifications par les électro physiologistes en dehors d'un contexte de recherche.

Que l'analyse soit visuelle ou spectrale, les anomalies EEG sont corrélées à la sévérité de l'EH, à la sévérité de la maladie hépatique et ont même une valeur pronostique concernant le développement d'une EHC et la mortalité[92].

6.4.3. IRM

L'IRM cérébrale s'est imposée comme la technique d'imagerie de référence pour l'exploration du cerveau. Elle permet avant tout d'éliminer de nombreux diagnostics différentiels, mais elle peut également en cas d'EH mettre en évidence des signes spécifiques en lien avec l'accumulation de substances habituellement métabolisées par le foie.
En séquences IRM standards et notamment en séquence T1 sans injection de gadolinium, il est possible d'observer des hypersignaux des NGC[93] (Figure 6). Ces hypersignaux, attribués à la surcharge en manganèse[94], ont été proposés par certains comme des éléments du diagnostic d'EH. Il apparaît cependant qu'ils seraient le signe de l'existence d'un shunt porto-systémique plutôt que de celui d'EH car ils sont mal corrélés à l'état neurologique[95]. Ils peuvent en revanche disparaitre lentement avec l'amélioration de la fonction hépatique, notamment après transplantation. La séquence T1 peut également mettre en évidence une atrophie cérébrale, plus marquée chez les patients ayant un antécédent d'EHC, et même en cas d'EHM, et cela d'autant plus que la cirrhose est alcoolique. Cette atrophie pourrait en partie expliquer l'irréversibilité de l'atteinte cognitive après une TH.

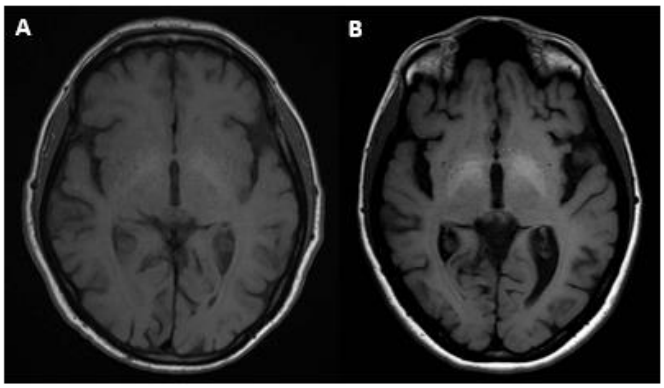


Figure 6. Hypersignal T1 des NGC
IRM cérébrale en coupe axiale passant par les NGC de deux patients cirrhotiques, avec en (A) un signal normal des NGC et en (B) un hypersignal, notamment du striatum.

En revanche, la spectroscopie ^{1}H par résonance magnétique (SRM), qui quantifie le contenu métabolique tissulaire d'un voxel déterminé, permet de mettre en évidence un profil métabolique associé à l'EH[96]. Il est ainsi possible de mettre en évidence en présence d'une EH,

le plus souvent à l'aide d'un voxel dans la couronne rayonnante, une élévation du pic de glutamine (Glx)/glutamate (Glu), produit en réponse à l'augmentation de la concentration intracérébrale d'ammoniaque ainsi qu'une diminution du pic de choline (Cho) et surtout de celui du myo-inositol (mIns), osmole actif extrudé du cytoplasme astrocytaire, afin de garder stable l'équilibre osmotique[97,98] (Figure 7). Les pics de N-acétyl-aspartate (NAA) et de créatine (Cr) sont normaux. Certaines études ont retrouvé une bonne corrélation entre l'ammoniémie sanguine et le massif de Glx-Glu[99]. Il a, de plus, été montré qu'une charge orale d'acide aminée était associée à une élévation du massif de Glx-Glu et une baisse du mIns, en même temps qu'une diminution des performances cognitives[100]. Les anomalies spectroscopiques sont réversibles en quelques semaines après la résolution d'un épisode d'EHC, après une TH ou même après un traitement médical de l'EH, parallèlement à l'amélioration clinique[101]. Il pourrait exister un profil légèrement différent en cas d'HPNC, où il n'y aurait pas de baisse de Cho[102]. Cette dernière serait alors spécifique de l'insuffisance hépatocellulaire. Il n'y a cependant très peu de données dans cette dernière circonstance.

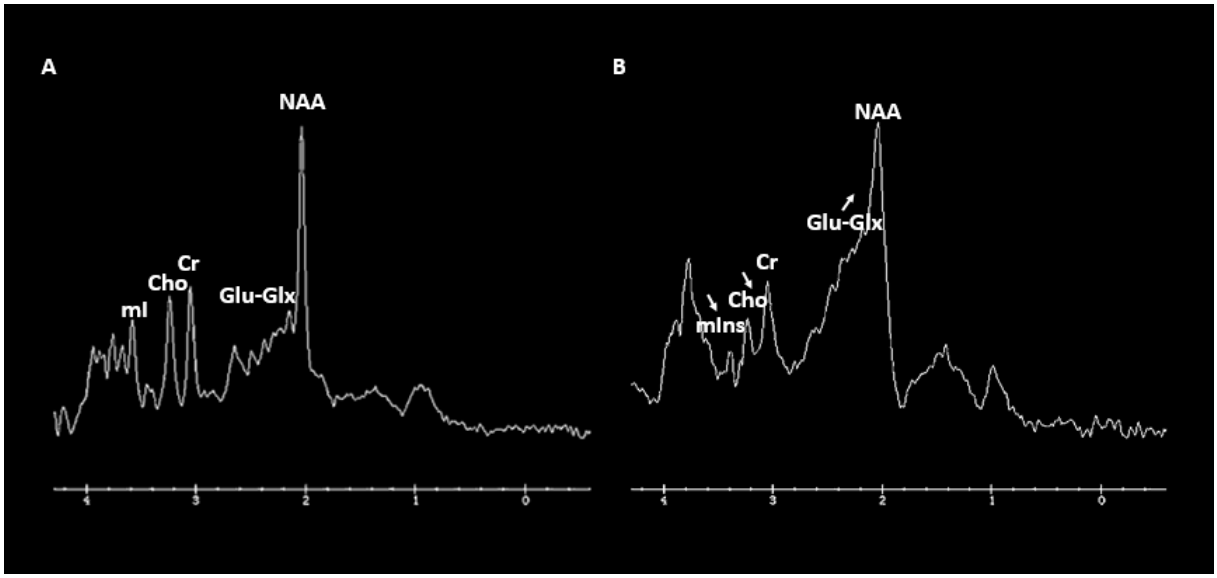


Figure 7. Profils de ^{1}H-spectroscopie normal et évocateur d'EH
^{1}H-spectroscopie à temps court dans la couronne rayonnante chez deux patients cirrhotiques, en (A), un profil spectrocopique normal, et en (B), un profil spectroscopique évocateur d'encéphalopathie hépatique, avec une augmentation du massif glutamate-glutamine (Glu-Glx), un diminution du ration choline/créatine (Cho/Cr) et du ratio myo-inositol/créatine (mIns/Cr), avec une relative stabilité du N-Acétyl aspartate (NAA) et de la créatine (Cr).

D'autres marqueurs biologiques ou neurophysiologique comme l'onde P300 lors de la réalisation de potentiels évoqués auditifs ont été décrit dans l'EH, mais leurs validités et leurs places pour le diagnostic ne sont pas consensuelles[103].

6.5. Recommandations et approches multimodales

En 2014, les sociétés savantes d'hépatologie européennes (EASL) et américaines (AASL) ont émis conjointement des recommandations sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'EH lors de la maladie hépatique chronique (type B et C).

Ces recommandations insistent sur le fait que l'EH est un diagnostic d'exclusion, qui ne doit être retenu qu'après l'exclusion des autres causes de dysfonction cérébrale. Ces dernières sont nombreuses et dépendent largement de la présentation clinique de l'EH et donc de sa gravité. Il faut ainsi être vigilant aux pathologies associées à la prise d'alcool (intoxication alcoolique aigue, sevrage, encéphalopathie de Gayet-Wernicke-Korsakoff, ou encore atteinte carentielle ou toxique liée à l'alcool), aux maladies neurodégénératives ou vasculaires, à la prise de toxiques et plus rarement aux encéphalites infectieuses et/ou dysimmunes. Les examens afin

d'exclure ces diagnostics différentiels ne sont toutefois pas détaillés et sont laissés à l'appréciation du clinicien en fonction du contexte.

L'utilisation d'au moins deux tests est recommandée, parmi les tests psychométriques (PHES, CRT, ICT, SCAN ou test de Stroop) et électro physiologiques (CFF ou EEG), en fonction de l'expérience du clinicien, de la population et des normes disponibles dans chaque pays. Ces recommandations insistent sur la mauvaise corrélation de ces tests entre eux et attestent que le diagnostic final est un diagnostic d'autorité d'expert. Les experts se sont accordés sur l'absence de valeur diagnostique ou pronostique de l'ammoniémie, mais conseillent toutefois, de manière étonnante, une remise en cause du diagnostic en présence d'une ammoniémie normale. Enfin, l'IRM cérébrale et notamment la SRM ne sont pas intégrées ni même mentionnées dans les recommandations.

Comme nous l'avons vu, il existe peu de concordance entre les différents tests psychométriques[39], ce qui peut être attribué au caractère multifactoriel de la physiopathologie et des atteintes cognitives, qui sont explorées différemment par ces tests.

Une approche multimodale, basée sur la combinaison de différents examens, cliniques et paracliniques, semble donc tout à fait appropriée pour le diagnostic de l'EH[104]. Une telle approche avait été préconisée dès 1977 par Conn, qui avait développé le *Portosystemic Encephalopathy Index*, qui regroupait une évaluation de la vigilance et de la présence d'un asterixis, combiné à la réalisation du *Trail Making Test* et aux résultats de l'EEG et de l'ammoniémie artérielle[87]. Plus récemment, un algorithme, appelé HESA a été proposé, mais il ne fait appel qu'à la clinique et n'est en fait qu'une modification du score de WH[42]. Actuellement, les examens complémentaires ne sont donc utilisés qu'au cas par cas, sans s'intégrer dans une démarche diagnostique validée.

OBJECTIF DE LA THESE

Evaluer l'apport des différents éléments cliniques et des différents examens complémentaires, et leur combinaison, dans le diagnostic d'EH.

MATERIEL ET METHODES

Cette étude rétrospective a été réalisée au sein du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, France.

1. Patients

Nous avons évalué l'ensemble des patients vus en consultation d'hépato-neurologie entre le 15 février 2013 et le 1er avril 2016. Cette consultation s'intègre dans le cadre du groupe d'étude sur l'encéphalopathie hépatique, *Brain-Liver Pitié-Salpêtrière Study Group (BLIPS)*. Les patients sont adressés pour un avis concernant une EH par des médecins du groupe hospitalier mais également par des médecins de la plupart des centres d'hépatologie d'Ile-de-France (Beaujon, Paul Brousse, Henri Mondor, Cochin, …).

1.1. Critères d'inclusion :

- Patient majeur
- Evalué en consultation d'hépato-neurologie pour un diagnostic d'EH

1.2. Critères d'exclusion :

- Diagnostic final ne permettant pas de trancher entre la présence ou l'absence d'une EH (catégorie « EH incertaine », cf. infra).

1.3. Evaluation clinique

Tous les patients ont été évalués de manière standardisée par le Pr Dominique Thabut et le Dr Nicolas Weiss.

Les données suivantes ont été recueillies concernant les caractéristiques des patients, de la maladie hépatique et de la prise en charge thérapeutique:

- Caractéristiques des patients:
  - âge
  - sexe
  - niveau d'étude (en années d'étude depuis le début de la scolarisation en primaire)
  - statut professionnel : en activité, retraité ou ne travaillant pas (cette dernière catégorie regroupant les patients en invalidité, en arrêt maladie et au chômage).

- Histoire de la maladie hépatique:
  - étiologie de la maladie hépatique chronique : cirrhose, HPNC
  - étiologie de la cirrhose : virale, alcoolique, NASH, autre ou mixte
  - scores de Child-Pugh et MELD pour les patients cirrhotiques
  - étiologie de l'HPNC : EHPVO, HPI, Budd-Chiari, hyperplasie nodulaire régénérative, agénésie du tronc porte
  - présence d'une HTP (attestée par la présence d'une ascite, de varices œsophagiennes et un antécédent éventuel de rupture de varices)
  - antécédents d'épisodes d'EHC préalable
  - complications de la maladie hépatique: CHC, infection spontanée du liquide d'ascite, hépatite alcoolique aigue (HAA)

- Prise en charge thérapeutique :
  - prise d'un traitement de l'EH: lactulose, rifaximine, autre
  - antécédent de pose de TIPS
  - antécédent de TH

Les plaintes des patients et/ou celle rapportées par l'entourage ont été relevées:

- perte de la mémoire
- troubles du comportement
- ralentissement psychomoteur
- troubles du sommeil et somnolence diurne
- autre

L'ensemble des patients ont bénéficié d'une évaluation neurologique standardisée. Celle-ci est en cours de validation et comprenait la recherche d'un/d'une :

- *flapping tremor* ou *asterixis*
- déficit moteur
- réflexes ostéo-tendineux (ROT)
- syndrome pyramidal (ROT vifs, diffusés, polycinétiques, signe de Babinski et de Hoffman)
- déficit sensitif
- nerf crânien
- syndrome extrapyramidal
- syndrome cérébelleux
- désorientation temporo-spatiale
- ralentissement psychomoteur
- apraxie : mime de l'utilisation d'une brosse à dent, d'un peigne et d'un marteau pour enfoncer un clou, mime de gestes réalisés par l'examinateur (pouce-Vème doigt, le pouce d'une main vient toucher l'auriculaire de l'autre main ; anneaux intriqués Ier et IIème doigts et Ier et Vème doigts). L'impossibilité de réaliser ces manœuvres ou la nécessité de plus de 3 essais étaient considérés comme un échec
- syndrome frontal : épreuve d'applaudissement (il est demandé au patient, après lui avoir montré, de taper 3 fois, et 3 fois seulement, le plus vite possible dans ces mains), désinhibition, imitations, comportements d'utilisation

Après la réalisation de l'interrogatoire et de l'examen clinique chaque patient était classé selon la classification de WH par consensus.

1.4. Evaluation neuropsychologique

Après l'évaluation clinique, les patients bénéficiaient, au besoin, d'une évaluation neurophysiologique. Celle-ci comportait la réalisation d'un *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Annexe 1.3), d'une *Montreal Cognitive Assesment* (MOCA) (Annexe 1.4) et d'un PHES (cf supra, Annexe 1.2). Le MMSE et la MOCA étaient interprétés en fonction des normes validées. Le PHES n'étant pas encore validé avec des normes françaises, l'interprétation des résultats a été réalisée grâce aux normes espagnoles ajustées sur l'âge et le niveau d'étude.

Dans le cadre de cette évaluation, les patients pouvaient également bénéficier de la réalisation du *Critical Flicker Frequency* test (CFF), réalisé à l'aide de (*Schuhfried test system*) et pour lequel la moyenne d'au moins cinq mesures consécutives était retenue. Une valeur inférieure à 39 Hz était considérée comme pathologique.

2. Examens complémentaires diagnostiques

2.1. Dosage de l'ammoniémie

Les dosages d'ammoniémies veineuses étaient prescrits sur l'hôpital ou en ville. S'ils étaient réalisés en ville, le patient se voyait remettre une ordonnance lui demandant de faire pratiquer 3 dosages successifs, à une semaine d'intervalle, le matin à jeun, afin de réduire la variabilité du dosage. La valeur retenue était celle réalisée à l'hôpital ou la moyenne des 3 mesures si réalisés en ville. Une valeur supérieure à 50 µmol/L était considérée comme anormale.

2.2. Electroencéphalographie (EEG)

Les EEG étaient réalisés dans le service de neurophysiologie (Pr Lionel Naccache) selon les modalités habituelles. Brièvement, un enregistrement de 21 électrodes était réalisé sur 20 minutes, avec la réalisation de manœuvres d'ouverture et fermeture des yeux, d'hyperpnées et d'une stimulation lumineuse intermittente. Pour des raisons logistiques, un petit nombre de patient a bénéficié d'un EEG au lit avec 8 électrodes (lorsque la consultation avait lieu alors que le patient était hospitalisé) ne comportant que les manœuvres d'ouverture fermeture des yeux ou des stimulations auditives et nociceptives (Annexe 2.1).

Deux analyses successives des EEG ont été réalisées, la première était une analyse brute en utilisant les comptes rendus d'EEG rendus au moment de la réalisation de l'examen et une seconde analyse après relecture par un neurophysiologiste confirmé (Dr Gilles Huberfeld) et un neurologue, en aveugle du diagnostic.

A partir des comptes rendus, les EEG ont été classés comme suit : tracé évocateur d'une EH, tracé retrouvant des anomalies non spécifiques, tracé retrouvant des anomalies évocatrices d'une autre pathologie, ou enfin tracé normal.

Les données recueillies lors de la relectures étaient : fréquences maximales et minimales du rythme de fond, fréquence dominante du rythme de fond, spatialisation du rythme de fond (bonne si le rythme de fond restait localisé aux électrodes postérieures, occipitales et pariétales, moyennes lorsqu'il existait une diffusion vers les électrodes centrales, et mauvaise si le rythme de fond diffusait jusqu'en frontal), présence d'ondes lentes thêta et delta antérieures, présence d'ondes triphasiques ébauchées ou certaines, présence d'anomalies épileptiques intercritiques, de crises épileptiques ou d'un foyer lésionnel. De plus, les EEG étaient classés selon 3 classifications validées, celles de Conn[87], d'Amodio[86] et celle de Spehlman[105] (Annexe 1.5).

2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les patients bénéficiaient d'une IRM cérébrale 3 ou 1,5 Tesla selon des modalités habituelles. Elles étaient réalisées dans le service de neuroradiologie (Pr Didier Dormont). En plus des séquences standards, le « protocole EH » comprenait une séquence de SRM dont le voxel était placé dans la couronne rayonnante et qui déterminait les pics respectifs de Glu, Glx, Cho, mIns, Cr et NAA. Les détails plus spécifiques sont disponibles en (Annexe 2.2).

Deux analyses successives ont été réalisées, la première était une analyse brute en utilisant les comptes rendus disponibles au moment de la réalisation de l'examen et une seconde analyse après relecture de l'ensemble des SRM.

Sur la base des comptes rendus d'examens, les données suivantes étaient recueillies : la présence d'un profil SRM évocateur d'EH et la présence d'un hypersignal T1 des NGC.

Dans un deuxième temps, nous avons repris les images de SRM à temps court acquises et sauvegardées lors des IRM et avons mesurés, grâce aux outils de mesure du logiciel *Carestream*®, les pics de Cho, mIns, Glx/Glu, NAA et Cr. Les ratios suivants étaient calculés : NAA/Cr, Chol/Cr, mIns/Cr, Glx/Cr et Glu/Cr.

3. Diagnostic d'EH

En l'absence de gold-standard pour le diagnostic d'EH, le diagnostic final retenu a été celui du consensus entre les 2 experts (Pr Dominique Thabut et Dr Nicolas Weiss). Celui-ci tenait compte de l'ensemble des éléments anamnestiques, des données de l'examen clinique, des tests neuropsychologiques, des résultats des examens complémentaires et de l'évolution des malades. L'ensemble des patients a été classé par consensus en : 1) EH confirmée, 2) absence d'EH, 3) EH incertaine.

4. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en médiane et écart-interquartile pour les variables quantitatives et en valeur absolue et pourcentage du groupe dont ils sont issus pour les variables qualitatives. Les variables qualitatives étaient comparées en utilisant un test du Khi-2 ou un test des probabilités exactes de Fisher si nécessaire et les variables quantitatives par les tests non paramétriques de Wilcoxon.

L'intérêt diagnostique des différents éléments a été évalué pour les éléments anamnestiques, l'examen clinique, les tests neuropsychologiques et les examens complémentaires au moyen de valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). Des courbes *Receiver-operating-characteristic* (ROC) ont été construites et les aires sous la courbes (*area under the ROC*, AUC) calculées. Les facteurs ayant une VPN > 70% ont été combinés afin de déterminer leur valeur diagnostique.

Une analyse multivariée par régression logistique pas-à-pas avec comme variable d'intérêt le diagnostic d'EH confirmé a été utilisée en utilisant 2 modèles distincts. Dans le modèle 1 étaient inclus tous les facteurs statistiquement significatifs en univariée et dans le modèle 2, étaient inclus la présence d'un shunt et tous les examens complémentaires statistiquement significatifs en univariée. L'ensemble des tests statistiques étaient bilatéraux. Les valeurs de p inférieur à 0,05 ont été considérées comme significatives. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé en utilisant le logiciel JMP 10.0.1. (SAS Institute, CA, Etats-Unis).

RESULTATS

Entre février 2013 et avril 2016, 65 patients ont été vus au moins une fois en consultation d'hépato-neurologie. Parmi ceux-ci, 32 patients (57 %) présentaient un diagnostic final d'« EH confirmée », 24 patients (43%) un diagnostic « absence d'EH » et 9 patients présentaient une « EH incertaine ». Ainsi, 56 patients ont été inclus et retenus pour l'analyse. Les caractéristiques des 9 patients présentant une « EH incertaine » sont données en Annexe 3.1. Les diagnostics retenus chez les patients « absence d'EH » sont donnés en Annexe 3.2.

1. Evaluation clinique

1.1. Caractéristiques des patients, histoire de la maladie hépatique et prise en charge

Les caractéristiques des patients sont présentées dans la Table 1. Brièvement, sur l'ensemble de la population, l'âge était de 57 ans [49-63] et il y a avait une majorité d'hommes (61%). Ni l'âge, ni le sexe ni le niveau d'étude n'étaient différents entre les patients qui présentaient ou non une EH.

La maladie hépatique sous-jacente était une cirrhose chez 44 patients (79%) et une HPNC chez 12 patients (21%). Les étiologies de la maladie hépatique sont présentées dans les Table 2 et 3. La comparaison entre les patients cirrhotiques et non cirrhotiques est disponible en Annexe 3.3.

Les patients présentant une EH avaient, par rapport aux patients n'en présentant pas, un TP plus bas et un INR plus haut, étaient plus fréquemment porteur d'un TIPS (p= 0,028), ou plus généralement d'un shunt porto-systémique (p= 0,0061), avaient plus fréquemment un traitement médical de l'EH déjà institué lors de la première consultation (p= 0,023) (Table 1). Chez les patients cirrhotiques, les patients présentant une EH avaient plus souvent un score de Child-Pugh B-C (p= 0,0057).

Par contre, l'existence préalable d'un épisode d'EH n'était pas plus fréquente chez les patients présentant une EH. A noter, les 5 patients ayant bénéficié d'une TH n'avaient pas d'EH.

	Population totale *n= 56*	**EH confirmée** *n= 32*	**Absence d'EH** *n= 24*	**p**
DONNEES DEMOGRAPHIQUES				
Age (années)	57 [49-63]	58 [46-64]	57 [50-63]	0,80
Sexe ratio (Homme/Femme)	1,5	1,3	2	0,43
Niveau d'études (années)	14 [11-17]	14 [10-17]	14 [11-18]	0,67
Statut professionnel **En activité** **Retraité** **Non**	 18 (33) 11 (20) 27 (47)	 7 (23) 7 (23) 18 (54)	 11 (46) 4 (17) 9 (37)	0,19
MALADIE HEPATIQUE				
Cirrhose **HPNC**	44 (79) 12 (21)	22 (69) 10 (31)	22 (92) 2 (8)	0,052
DONNEES BIOLOGIQUES				
Bilirubine (µmol/L)	26 [18-42]	31 [22-41]	21 [14-46]	0,18
Albumine (g/L)	35 [29-39]	33 [28-36]	37 [31-40]	0,14
TP (%)	65 [58-78]	61 [57-66]	77 [58-90]	**0,0080**
INR	1,4 [1,2-1,5]	1,4 [1,3-1,5]	1,2 [1,1-1,5]	**0,039**
Créatinine (µmol/L)	70 [57-83]	62 [56-81]	75 [63-92]	0,065
COMPLICATIONS				
HTP **Ascite** **VO** **RVO**	49 (89) 35 (64) 48 (86) 15 (27)	27 (86) 21 (67) 27 (83) 6 (19)	22 (92) 14 (61) 21 (89) 9 (37)	0,68 0,72 0,68 0,19
Episode d'EHC préalable	20 (36)	12 (38)	8 (33)	0 ,75
Infection liquide d'ascite	3 (5)	0 (0)	3 (13)	0,073
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE				
TIPS	13 (23)	11 (34)	2 (8)	**0,028**
Shunt (TIPS et chirurgical)	16 (29)	14 (44)	2 (8)	**0,0061**
TH	5 (9)	0 (0)	5 (21)	**0,011**
Traitement de l'EH	21 (38)	16 (50)	5 (21)	**0,023**
Lactulose	20 (36)	15 (47)	5 (21)	**0,041**
Rifaximine	7 (13)	5 (16)	2 (8)	0,69
Autre	2 (4)	2 (6)	0 (0)	0,50

Table 1. Données démographiques et concernant la maladie du foie

Abréviation. *EH : encéphalopathie hépatique ; EHC : encéphalopathie hépatique clinique ; HPNC : hypertension portale non-cirrhotique ; HTP : hypertension portale ; TH : transplantation hépatique ; TIPS : Transhepatic Intrajugular Portosystemic Shunt ; VO : varices œsophagiennes ; RVO : rupture de varices œsophagiennes.*

	Patients présentant une cirrhose *n= 44*	**EH confirmée** *n= 22*	**Absence d'EH** *n= 22*	**p**
Etiologie				
Alcoolique	16 (35)	10 (44)	6 (27)	0,28
NASH	4 (9)	2 (9)	2 (9)	1,00
Virale	10 (23)	4 (19)	6 (27)	0,72
Mixte	11 (26)	5 (24)	6 (27)	0,79
Autre	3 (7)	1 (5)	2 (9)	1,00
Child-Pugh	7 [6-9]	7 [7-9]	6 [5-8]	0,082
Child-Pugh **A** **B** **C**	 14 (33) 27 (60) 3 (7)	 2 (10) 20 (90) 0 (0)	 12 (55) 7 (30) 3 (15)	**0,0057**
MELD	10 [7-12]	11 [9-12]	8 [7-13]	0,25
CHC	8 (18)	3 (14)	5 (23)	0,70
HAA	2 (5)	1 (5)	1 (5)	1,00

Table 2. Etiologie et sévérité des cirrhoses

Abréviations. *CHC : carcinome hépatocellulaire ; EH : encéphalopathie hépatique ; EHC : encéphalopathie hépatique clinique; HAA : hépatite alcoolique aiguë ; MELD : Model for End-stage Liver Disease ; NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis.*

	Patients présentant une HPNC *n= 12*	**EH confirmée** *n= 10*	**Absence d'EH** *n= 2*	**p**
Etiologie				
Budd-Chiari	4 (33)	4 (40)	0 (0)	0,52
EHPVO	4 (33)	3 (30)	1 (50)	1,00
HPI	2 (16)	1 (10)	1 (50)	0,32
HNR	1 (9)	1 (10)	0 (0)	1,00
Agénésie du tronc porte	1 (9)	1 (10)	0 (0)	1,00

Table 3. Etiologie des HPNC

Abréviations. *EH : encéphalopathie hépatique ; EHC : encéphalopathie hépatique clinique; EHPVO : Extra Hepatic Portal Vein Obstruction ; HPI : hypertension portale idiopathique ; HNR : hyperplasie nodulaire régénérative.*

1.2. Plaintes rapportées par les patients

La majorité des patients, 49 (88%), présentaient des plaintes dans la vie quotidienne à la première consultation (Figure 8A). Les 7 autres étaient adressées pour bilan précédent la pose d'un TIPS. Ces plaintes, exprimées par le patient lui-même ou par son entourage, étaient souvent multiples et la plainte la plus fréquente était une plainte mnésique, chez 32 patients (57%). Les différentes plaintes exprimées par les patients ou leur entourage et leur répartition sont détaillées dans la Figure 8A.

La répartition des plaintes des patients ne différait pas entre les patients ayant un diagnostic d'EH et ceux n'en ayant pas, hormis pour la catégorie autre, qui rassemblait les symptômes atypiques, qui était significativement associée à l'absence d'EH, p= 0,041 (Figure 8B).

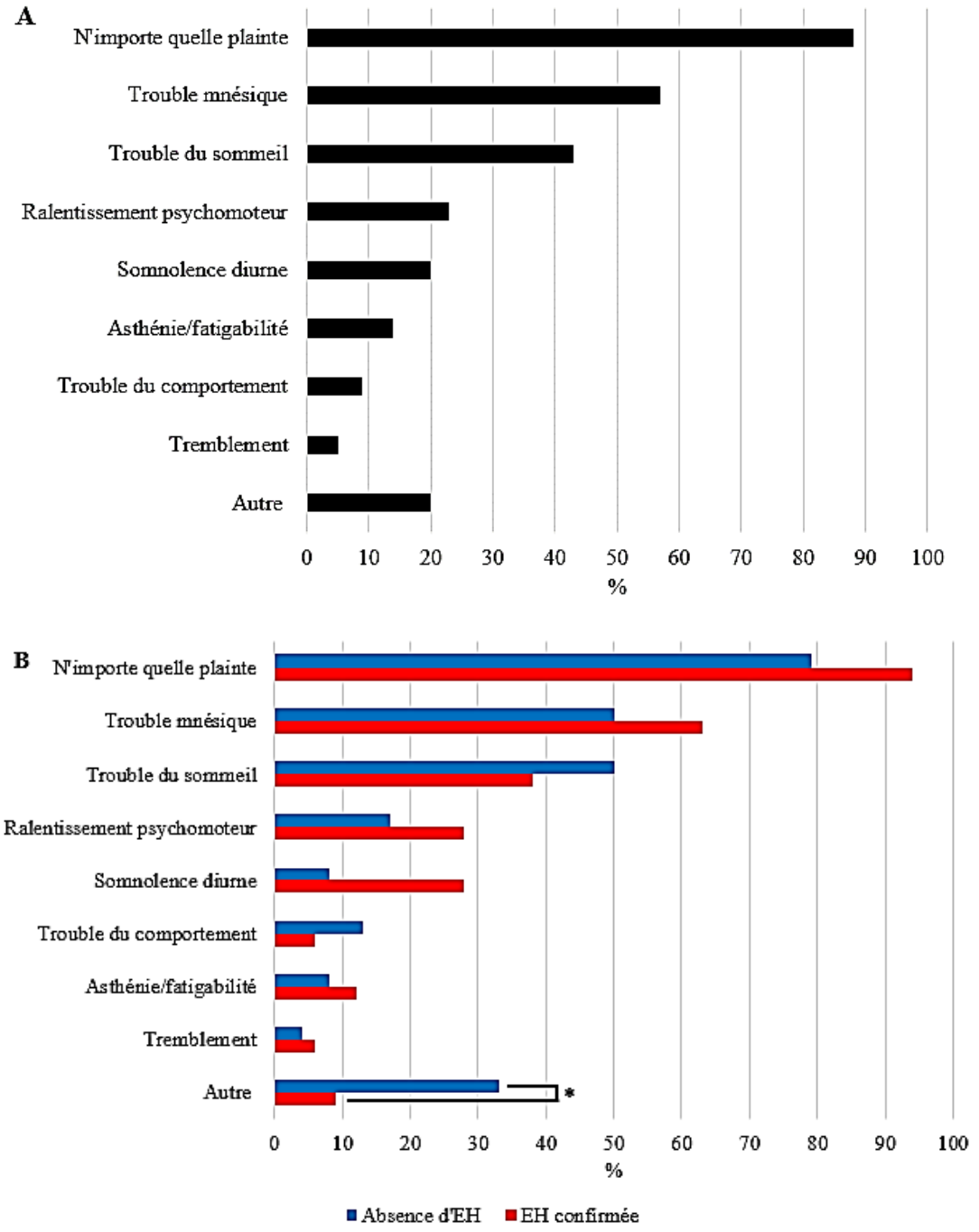


Figure 8. Plaintes des patients à la première consultation
(A) Dans la population totale, (B) chez les patients avec EH (rouge) et sans EH (bleu). * signale un test significatif au risque alpha de 5%.
Abréviations. *EH : encéphalopathie hépatique.*

1.3. Examen clinique

La Figure 9A montre la répartition des différentes anomalies cliniques retrouvées à l'examen neurologique standardisé dans l'ensemble de la population. L'anomalie la plus fréquente était une exagération des réflexes ostéo-tendineux chez 25 patients (47%), accompagnée d'un syndrome pyramidal chez 5 patients (9%). Une apraxie était retrouvée chez 22 patients (41%), dans 80% des cas caractérisée par un échec à la manœuvre des anneaux et plus rarement de la manœuvre I-V (37%). Quinze patients (28%) présentaient un syndrome frontal et 14 patients (26%) un ralentissement psychomoteur. Un déficit sensitif et/ou moteur, un syndrome extrapyramidal ou encore une anomalie à l'examen des paires crâniennes étaient rarement retrouvés, respectivement chez 3 (5%), 3 (5%) et 2 (4%) patients. Aucun syndrome cérébelleux n'a été mis en évidence.

Aucune des anomalies à l'examen clinique n'était significativement associée au diagnostic d'EH même s'il existait une tendance pour le syndrome frontal (p= 0,064) (Figure 9B).

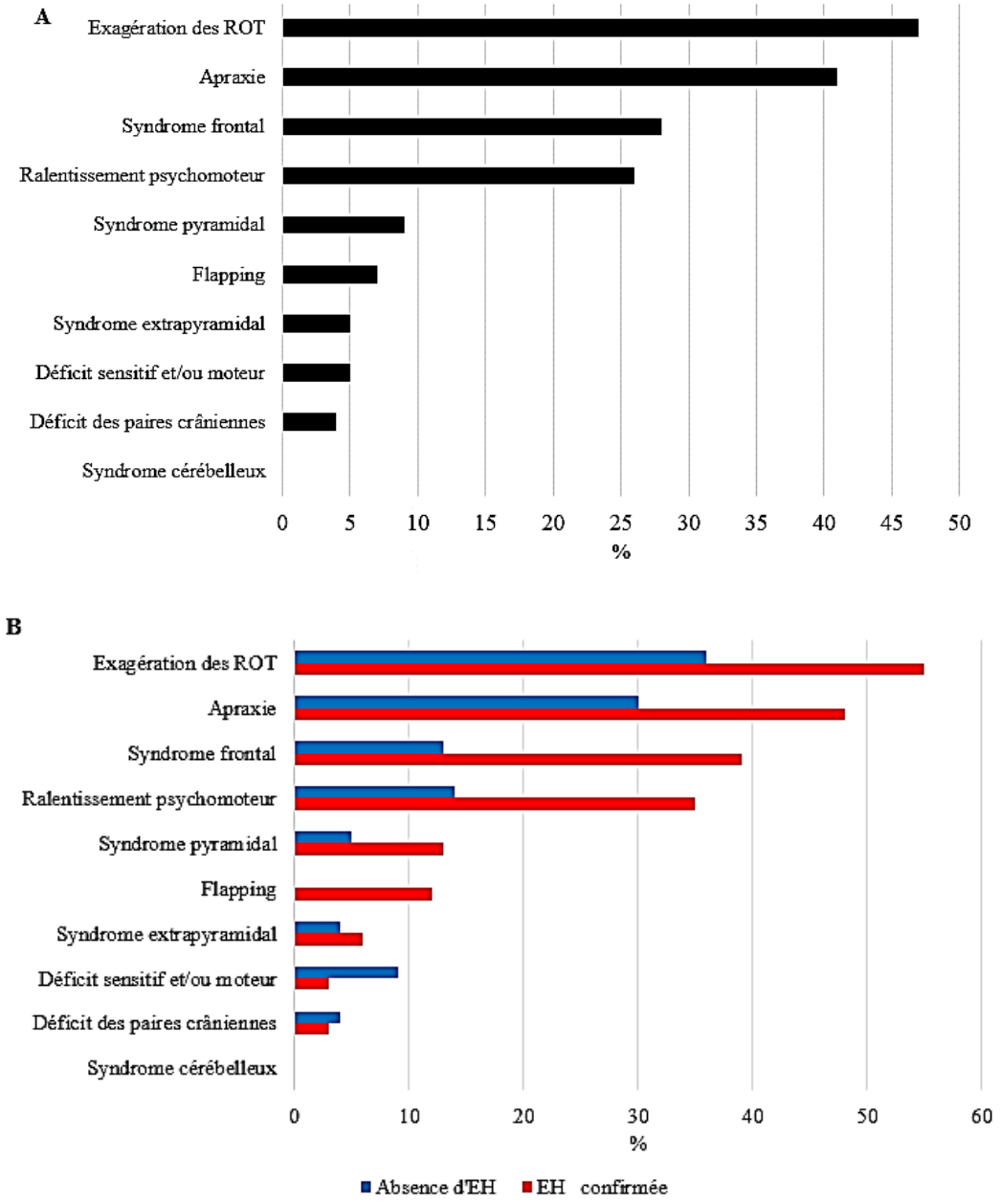


Figure 9. Anomalies de l'examen clinique à la première consultation
(A) Dans la population totale, (B) chez les patients avec EH (rouge) et sans EH (bleu).
Abréviations. *EH : encéphalopathie hépatique ; ROT : réflexes ostéo-tendineux.*

1.4. Tests neuropsychologiques

Les résultats aux tests neuropsychologiques sont montrés dans la Figure 10 et la Table 4. Le MMSE et la MOCA ont été réalisés chez 32 (57%) et 26 (46%) patients respectivement. Les scores médians étaient de 28 [22-29] et 27 [20-29]. Le PHES a été réalisé chez 22 patients (39%), avec un score médian de -2 [-3 - 1]. Sur les 22 patients ayant eu un PHES, seuls 5 (23%) avait un score ≤ -4, habituellement retenu pour le diagnostic d'EHM. Le CFF a été réalisé chez 30 patients (54%). Sa valeur médiane était de 41,3 Hz [34,6-47,1].

Il n'existait aucune différence aux résultats des différents tests entre les patients présentant une EH ou ceux n'en présentant pas. Ainsi, les patients présentant une EH avaient un PHES à -2 [-4 - -1] et un CFF à 41,5 Hz [33,9-47,2] alors que ceux n'en présentant pas avaient des scores médians au PHES de -2 [-3 - 2] et de 41,3 Hz [35,4-46,9] au CFF (p= 0,59 pour le PHES et p= 1,00 pour le CFF respectivement). Les scores MMSE et MOCA ne différaient pas entre les deux groupes.

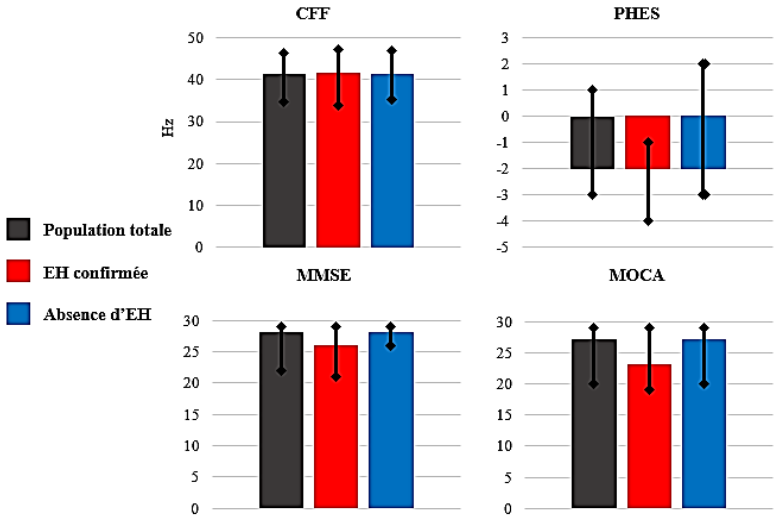


Figure 10. Résultats des examens neuropsychologiques et du CFF
Dans la population totale (gris) et chez les patients ayant une EH confirmée (rouge) ou une absence d'EH (bleu).
Abréviations. *CFF: Critical Flicker Frequency test; MMSE: Mini Mental State Examination; MOCA: Montreal Cognitive Assessment; PHES: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.*

	Population totale *n= 56*	**EH confirmée** *n= 32 (57)*	**Absence d'EH** *n= 24 (43)*	**p**
MMSE *n= 32 (57)*	28 [22-29]	26 [21-29]	28 [26-29]	0,22
MOCA *n= 26 (46)*	27 [20-29]	23 [19-29]	27 [20-29]	0,56
PHES *n= 22 (39)*	-2 [-3 - 1]	-2 [-4 - -1]	-2 [-3 - 2]	0,59
LTT temps (s)	100 [89-128]	102 [91-120]	100 [67-140]	0,84
LTT erreurs	0 [0-7]	0 [0-5]	1 [0-16]	0,43
SDT temps (s)	44 [34-59]	35 [29-47]	55 [36-75]	0,078
TMT A temps (s)	45 [29-58]	34 [27-54]	49 [32-68]	0,21
TMT A erreurs	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0,59
TMT B temps (s)	96 [57- 128]	68 [55- 116]	109 [60-139]	0,16
TMT B erreurs	0 [0-3]	1 [0-2]	0 [0-3]	0,87
DST temps (s)	120 [120-120]	120 [84-120]	120 [120-120]	0,20
DST erreurs	56 [34-63]	59 [32-78]	54 [32-61]	0,57
CFF (Hz) *n= 30 (54)*	41,3 [34,6-47,1]	41,5 [33,9-47,2]	41,3 [35,4-46,9]	1,00

Table 4. Résultats des examens neuropsychologiques et du CFF
Abreviations. *CFF: Critical Flicker Frequency test; DST: Digit Symbol Test; LTT: Line Tracing Test; MMSE: Mini Mental State Examination; MOCA: Montreal Cognitive Assessment; PHES: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; SDT: Serial Dotting Test; TMT: Trail Making Test.*

2. Examens complémentaires

Quarante-sept patients (84%) ont bénéficié d'au moins un examen parmi, le dosage d'ammoniémie, l'électroencéphalogramme et l'IRM cérébrale. Ces examens ont été réalisés chez, 39 (70%), 21 (38%) et 42 (75%) patients, respectivement.

2.1. Ammoniémie

L'ammoniémie médiane était de 55 µmol/L [38-83] (Figure 11), avec une ammoniémie supérieure ou égale au seuil de 50 µmol/L chez 24 (62%) des patients, dont 10 patients chez qui elle était supérieure à 75 µmol/L.

Elle était significativement plus élevée dans le groupe « EH confirmée », 69 µmol/L [54-111], que dans le groupe « absence d'EH », 41 µmol/L [33-52], p= 0,0004. Une ammoniémie supérieure ou égale à 50 µmol/L était ainsi associée au diagnostic d'EH, p< 0,0001 (Figure 10).

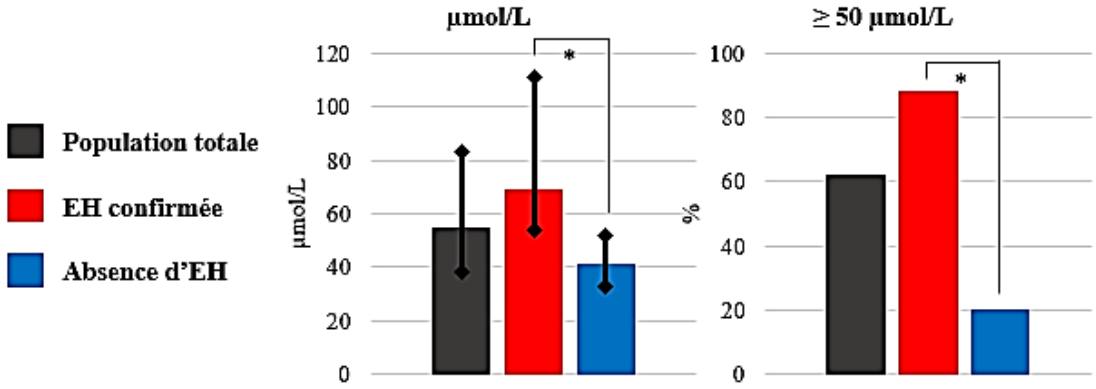


Figure 11. Ammoniémie dans les différentes populations
La population totale est représentée en gris, les patients avec une EH confirmée en rouge et ceux n'en ayant pas en bleu.
Abréviations. *EH : encéphalopathie hépatique.*

2.2. Electroencéphalogramme (EEG)

Les résultats de l'analyse des EEG sont présentés dans la Table 5. L'EEG a été réalisé chez 21 (38%) patients, 16 chez des patients ayant une EH confirmée et 5 chez des patients n'ayant pas d'EH.

2.2.1. Analyse selon les comptes rendus

Tous les EEG réalisés chez les patients n'ayant pas d'EH avait été interprétés comme normaux. Sur les 16 EEG réalisés chez les patients ayant une EH confirmée, aucun ne montrait un tracé spécifique d'encéphalopathie métabolique, 8 montraient un ralentissement léger non spécifique, 6 étaient interprétés comme normaux et 2 montraient d'autres anomalies (l'un des figures épileptiques inter critiques, et l'autre un ralentissement focal).

2.2.2. Analyse selon la relecture des EEG

Ni la fréquence du rythme de fond (maximale, moyenne ou minimale), ni sa spatialisation ne différaient significativement entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative quant à la présence d'ondes thêta. Bien que des ondes delta et des ondes triphasiques n'aient été retrouvées que chez les patients ayant une EH, cette différence n'était pas statistiquement significative. Il n'y avait pas non plus de différence significative dans la répartition des différentes catégories, quelle que soit la classification utilisée.

	Population totale *n= 21*	**EH confirmée** *n= 16*	**Absence d'EH** *n= 5*	**p**
ANALYSE SELON LES COMPTES RENDUS				
Encéphalopathie métabolique	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0
Ralentissement	8 (38)	8 (38)	0 (0)	0,11
Autre	2 (10)	2 (9)	0 (0)	1,00
Normal	11 (52)	6 (38)	5 (100)	**0,035**
ANALYSE SELON LA RELECTURE				
Rythme de fond				
Fréquence maximale (Hz)	9,5 [8,5-11,0]	9,5 [8,1-10,8]	9,5 [8,8 - 11,3]	0,48
Fréquence moyenne (Hz)	8,0 [7,0-9,0]	8,0 [7,0-9,0]	8,0 [7,7-10,0]	0,32
Fréquence minimale (Hz)	7,0 [6,0-8,0]	7,0 [5,3-7,9]	7,5 [6,5-9,0]	0,26
Spatialisation				
Bonne	10 (48)	6 (38)	4 (80)	0,61
Moyenne	9 (43)	8 (50)	1 (20)	0,34
Mauvaise	2 (9)	2 (12)	0 (0)	1,00
Grapho-éléments				
Présence d'ondes thêta	14 (67)	11 (69)	3 (60)	1,00
Présence d'ondes delta	4 (19)	4 (25)	0 (0)	0,53
Présence d'ondes triphasiques	3 (14)	3 (19)	0 (0)	1,00
Figures épileptiques intercritiques	2 (10)	2 (13)	0 (0)	1,00
Crises	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0
Classifications				
Amodio[86]				
1	9 (43)	6 (38)	3 (60)	0,61
>1	12 (57)	10 (62)	2 (40)	
Conn[87]				
0	10 (48)	7 (44)	3 (60)	0,64
1-2	11 (52)	9 (56)	1 (40)	
Spehlman[105]				
0	3 (14)	3 (19)	0 (0)	0,55
1-2	18 (86)	13 (81)	5 (100)	

Table 5. Analyse des EEG
Abréviations. *EH : encéphalopathie hépatique.*

2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Quarante-deux patients (75%) ont eu une IRM cérébrale. Les résultats d'IRM sont disponibles dans la Table 6.

2.3.1. Analyse selon les comptes rendus

L'IRM cérébrale a retrouvé un hypersignal des NGC en séquence T1 chez 27 (64%) patients, et un profil de ^{1}H-spectroscopie par résonance magnétique en faveur d'une EH chez 29 patients (71%).

Chez les patients ayant eu une IRM, la présence d'un profil spectroscopique évocateur d'une EH étaient significativement associé au diagnostic d'EH, présent chez 27 (96%) des patients présentant une EH confirmée contre seulement 2 (15%) des patients sans EH (p< 0,0001). La présence d'un hypersignal T1 des NGC était également fortement associée à l'EH, présent chez 25 (86%) des patients EH confirmée contre 2 (15%) des patients sans EH (p< 0,0001).

2.3.2. Analyse selon la relecture de la SRM

Après relecture de la SRM (Table 6), la présence d'une EH étaient associée à une augmentation des ratios Glx/Cr et Glu/Cr significativement plus élevés dans le groupe « EH confirmée » par rapport au groupe « absence d'EH » (p= 0,0024 et 0,0002), une diminution du ratio mIns/Cr (p= 0,0001) et une tendance à la diminution du ratio Cho/Cr chez les patients ayant une EH confirmée (p= 0,057).

Le ratio NAA/Cr était également plus élevé chez les patients ayant une EH, p= 0,014.

Comparaison du profil SRM chez les patients ayant une EH confirmée vs. Absence d'EH				
	Population totale *n= 42*	**EH confirmée** *n= 29 (70)*	**Absence d'EH** *n= 13 (30)*	**p**
ANALYSE SELON LES COMPTES RENDUS				
Hypersignal T1 NGC	27 (64)	25 (86)	2 (15)	**<0,0001**
Profil SRM d'EH	29 (71)	27 (96)	2 (15)	**<0,0001**
ANALYSE SELON LA RELECTURE				
NAA/Cr	1,59 [1,50-1,66]	1,62 [1,54-1,74]	1,51 [1,44-1,57]	**0,014**
Glu/Cr **Glx/Cr**	0,75 [0,68-0,81] 0,85 [0,79-0,93]	0,79 [0,73-0,85] 0,88 [0,82-1,02]	0,67 [0,61-0,72] 0,78 [0,66-0,85]	**0,0002** **0,0024**
Cho/Cr	0,84 [0,81-0,89]	0,82 [0,79-0,86]	0,89 [0,82-0,98]	0,057
mIns/Cr	0,63 [0,56-0,74]	0,59 [0,55-0,64]	0,77 [0,68-0,93]	**0,0001**

Table 6. Analyse des IRM

Abréviation. *Cho : choline; Cr : créatine-phosphocréatine ; EH : encéphalopathie hépatique; Glu : glutamate ; Glx : glutamine ; mIns : myo-inositol ; NAA : N-acétyl-aspartate ; NGC : noyaux gris centraux ; SRM : spectroscopie par résonance magnétique.*

3. Valeur diagnostique des différents éléments

3.1. Analyse univariée

La Table 7 montre les caractéristiques (sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives, négatives et AUC des courbes ROC) des différents éléments anamnestiques, cliniques, neuropsychologiques et résultats des examens complémentaires.

	Sensibilité	**Spécificité**	**VPP**	**VPN**	**AUC**
Syndrome frontal	39%	87%	80%	51%	0,63
Apraxie	48%	70%	68%	50%	0,59
CFF < 39 Hz	39%	67%	64%	42%	0,50
PHES ≤ -4	27%	82%	60%	53%	0,57
MMSE ≤ 24	47%	92%	90%	48%	0,63
MOCA ≤ 22	70%	50%	47%	73%	0,57
Ammoniémie > 50 µmol/L	88%	73%	84%	79%	0,84
EEG	50%	100%	100%	38%	0,75
Hypersignal T1 NGC	86%	85%	93%	73%	0,85
Profil SRM d'EH	96%	85%	93%	92%	0,91

Table 7. Performances diagnostiques des différents éléments amenant au diagnostic d'EH
Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives, négatives et AUC des courbes ROC.
Abréviations. *AUC : Area Under the Curve ; CFF : Critical Flicker Frequency ; EEG : électroencéphalogramme ; EH : encéphalopathie hépatique ; MMSE : Mini Mental State Examination ; MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; NGC : noyaux gris centraux ; PHES : Psychometric Hepatic Encephalopathy Score ; SRM : spectroscopie par résonance magnétique. ; VPN ; valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.*

Les courbes ROC des différents éléments anamnestiques, cliniques, neuropsychologiques et des examens complémentaires ayant amené au diagnostic d'EH sont montrées dans la Figure 12. Le profil d'EH en SRM avait l'aire sous la courbe la plus élevée avec une AUC= 0,91, devant la présence d'un hypersignal T1 des NGC avec une AUC= 0,85 et une hyperammoniémie > à 50 µmol/L avec une AUC= 0,84. Ces trois examens complémentaires étaient les seuls à disposer d'une VPN > 70%.

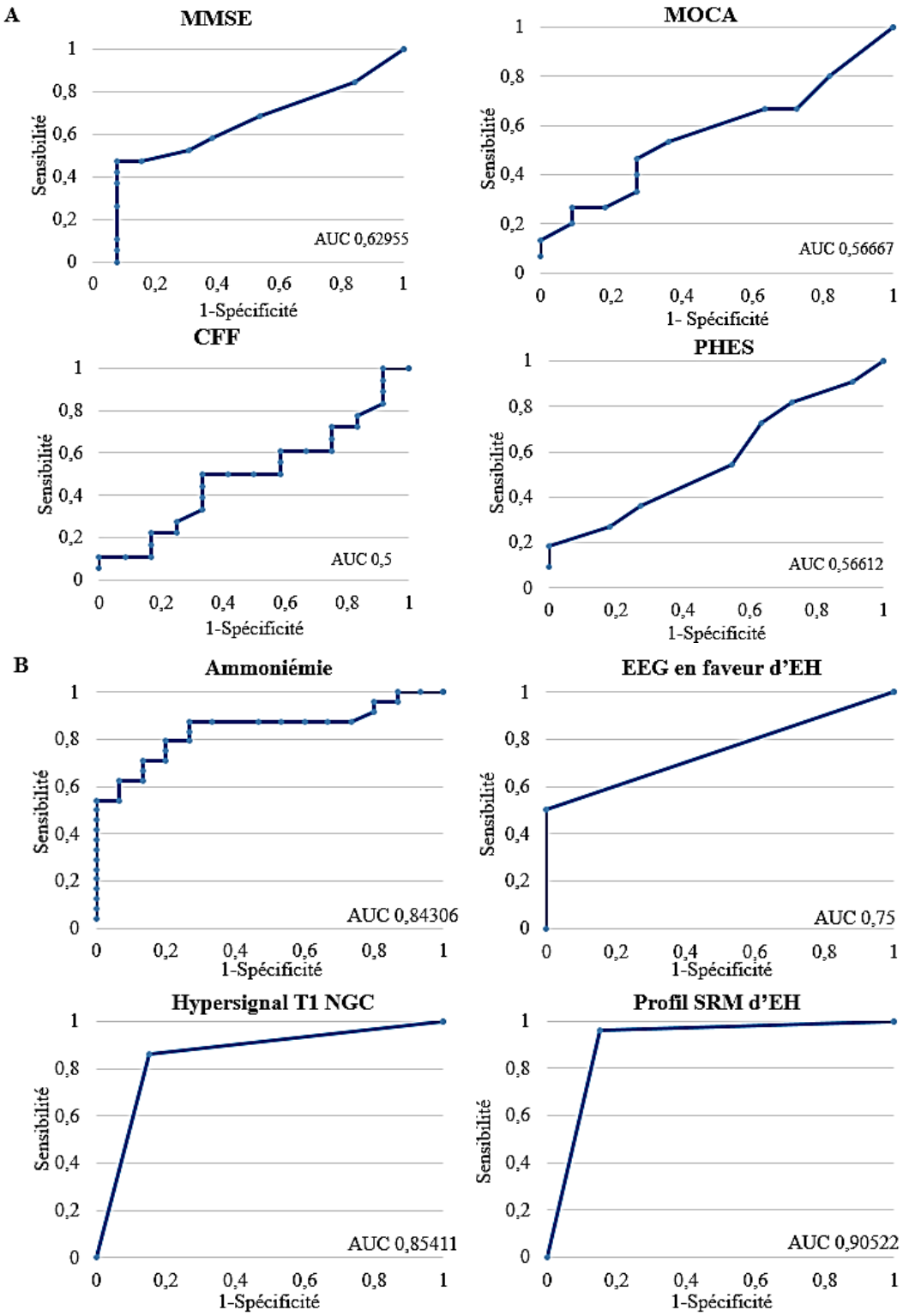


Figure 12. Courbes ROC des différents examens pour le diagnostic d'EH
En (A) les examens neuropsychologiques (MMSE, MOCA, PHES) et le CFF et en (B) les examens complémentaires (ammoniémie, EEG et IRM en séquence T1 et SRM).
Abréviations. *AUC : Area Under the Curve ; CFF : Critical Flicker Frequency ; EH : encéphalopathie hépatique ; MMSE : Mini Mental State ; MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; NGC : noyaux gris centraux ; PHES : Psychometric Hepatic Encephalopathy Score ; SRM : spectroscopie par résonance magnétique.*

En combinant les différents examens, seules les combinaisons associant un dosage d'ammoniémie supérieur à 50 µmol/L et au moins un des paramètres IRM, hypersignal T1 des NGC ou profil d'EH à la SRM, avaient des AUC supérieures à 0,85 et des VPN supérieures à 70% (Table 8).

	Sensibilité	**Spécificité**	**VPP**	**VPN**	**AUC**
Ammoniémie > 50 µmol/L et hypersignal T1 NGC	78%	100%	100%	71%	0,89
Ammoniémie > 50µmol/L et profil SRM d'EH	82%	100%	100%	75%	0,91
Hypersignal T1 des NGC et profil SRM d'EH	86%	100%	100%	76%	0,93
Ammoniémie > 50 µmol/L et hypersignal T1 NGC et profil SRM d'EH	77%	100%	100%	71%	0,89

Table 8. Performances des différentes combinaisons d'examens pour le diagnostic d'EH
Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives, négatives et AUC des courbes ROC.
Abréviations. *AUC : Area Under the Curve ; EH : encéphalopathie hépatique ; NGC : noyaux gris centraux ; SRM : spectroscopie par résonance magnétique. ; VPN ; valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.*

3.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, dans le modèle 1, incluant tous les facteurs statistiquement significatifs en univariée (INR, présence d'un shunt, TH, traitement préalable par lactulose, ammoniémie supérieure à 50 µmol/L, hypersignal T1 des NGC et profil SRM d'EH), la régression pas-à-pas permettait de retenir l'ammoniémie supérieure à 50 µmol/L et le profil SRM d'EH dans le modèle explicatif. Les 2 étaient statistiquement associés au diagnostic d'EH confirmée (ammoniémie supérieure à 50 µmol/L, p= 0,0026 et profil SRM d'EH, p< 0,0001 ; AUC= 0,98).

Dans le modèle 2, incluant la présence d'un shunt et tous les examens complémentaires statistiquement significatifs en univariée (ammoniémie supérieure à 50 µmol/L, hypersignal T1 des NGC et profil SRM d'EH), la régression pas-à-pas permettait de retenir la présence d'un shunt, l'ammoniémie supérieure à 50 µmol/L et le profil SRM d'EH dans le modèle explicatif. Les 3 étaient statistiquement associés au diagnostic d'EH confirmée (présence d'un shunt, p= 0,0171, ammoniémie supérieure à 50 µmol/L, p= 0,0026 et profil SRM d'EH, p< 0,0001 ; AUC= 0,99).

DISCUSSION

Dans cette étude incluant 56 patients, 32 patients (57 %) présentaient un diagnostic final d'« EH confirmée » et 24 patients (43%) un diagnostic d'« absence d'EH ». Quarante-quatre patients (79%) avaient une cirrhose et 12 patients (21%) une HPNC. Parmi les éléments anamnestiques, seuls la présence d'un shunt (TIPS ou chirurgical) et l'absence de TH étaient associés à l'EH. Bien que le syndrome frontal et l'apraxie aient été plus fréquents chez les patients EH, aucune anomalie à l'examen clinique n'était significativement associée au diagnostic d'EH. De même, aucun des tests neuropsychologiques n'y était associé, ni le MMSE, ni la MOCA, ni le PHES, ni le CFF. Quarante-sept patients (84%) ont bénéficié d'au moins un examen parmi le dosage d'ammoniémie, l'électroencéphalogramme et l'IRM cérébrale. Alors qu'une ammoniémie supérieure ou égale à 50 µmol/L, un hypersignal des NGC en séquence T1 et un profil de SRM en faveur d'une EH étaient tous associés au diagnostic d'EH ($p< 0,0001$), l'EEG ne l'était pas. Cela restait vrai même après relecture et après les avoir classés selon des classifications spécifiquement dédiés à l'EH. En analyse univariée, le profil d'EH en SRM avait l'aire sous la courbe la plus élevée pour le diagnostic d'EH (AUC= 0,91), devant la présence d'un hypersignal T1 des NGC (AUC= 0,85) et d'une hyperammoniémie > à 50 µmol/L (AUC= 0,84). En combinant les différents examens, seules les combinaisons associant un dosage d'ammoniémie supérieure à 50 µmol/L et au moins un des paramètres IRM, hypersignal T1 des NGC ou profil d'EH à la SRM, avaient des AUC supérieures à 0,85 et des VPN supérieures à 70%. En analyse multivariée, à la fois dans le modèle 1, incluant tous les facteurs statistiquement significatifs en univariée, et le modèle 2, incluant la présence d'un shunt (TIPS ou chirurgical) et tous les examens complémentaires statistiquement significatifs en univariée, l'ammoniémie supérieure à 50 µmol/L et le profil SRM d'EH étaient associées de manière indépendante au diagnostic d'EH.

La grande majorité des patients vus en consultation présentait au moins une plainte, rapportée par le patient lui-même ou bien par son entourage. Des symptômes atypiques rendaient peu probable le diagnostic. Les autres symptômes, notamment la plainte mnésique, très fréquente, n'étaient pas associés au diagnostic d'EH. Ceci peut en partie s'expliquer par le caractère non spécifique des signes mais également par la grande diversité des mécanismes pouvant rendre compte d'une plainte de type mnésique (atteinte hippocampique comme dans la maladie d'Alzheimer, atteinte dysexécutive, lésionnelle ou fonctionnelle comme dans la dépression, le syndrome d'apnée du sommeil, …) ou encore d'une asthénie par exemple. Bien que non associés au diagnostic d'EH, ces plaintes étaient présentes chez 94% des patients présentant une EH et donc chez une majorité des patient présentant une EHM. Très peu d'études se sont intéressées à la plainte du patient, qui est pourtant probablement l'un des liens entre altération des performances cognitives et altérations de la qualité de vie, clairement démontrée dans l'EH[61,106]. Récemment, un questionnaire pour les patients et leurs aidants a été proposé par Bajaj *et al.*[77] et certains auteurs ont même proposé un score diagnostic incluant le *Sickness Impact Profile*[107]. Nous pensons que la recherche systématique de plaintes fréquentes comme cela peut être fait dans une consultation mémoire dédiée principalement aux maladies neurodégénératives devrait être réalisée chez l'ensemble des patients cirrhotiques et ayant une HPNC. Ceci pourrait permettre de sélectionner une population de patients chez lesquels une EH devrait être recherché. Cela est fait de manière subjective par les hépatologues ayant une expérience clinique importante de ces patients mais pas de manière objective ou standardisée. De plus, nous avons pu observer chez plusieurs patients, notamment ceux ayant un haut niveau d'étude, que la plainte était plus sensible que l'altération aux tests neuropsychologiques, et même que le CFF ou le PHES.

Bien que souvent recommandés pour le diagnostic d'EHM, les valeurs de sensibilité et de spécificité du CFF et du PHES étaient extrêmement mauvaises dans notre population (une sensibilité et une spécificité de 39% et de 67% pour le CFF et de 27% et 87% respectivement

pour le PHES). Cette faible sensibilité pour le diagnostic de l'EHM a été rapportée au préalable. Ainsi, récemment, une étude sur une large population de patients cirrhotiques a retrouvé des sensibilités de 34% pour le CFF et de 30% pour le PHES[69]. L'utilisation des normes espagnoles, en absence de données normatives françaises, a pu contribuer également à ce résultat[108]. En effet, nous avons eu très peu de patients ayant un score ≤ -4. De plus, nos patients avaient fréquemment un niveau d'étude assez élevé, avec 14 années d'études en médiane. L'établissement de données normatives pour la population française est actuellement en cours dans l'équipe (article en préparation).

Plus largement, nous avons observé une mauvaise spécificité du CFF, avec de nombreux patients n'ayant pas d'EH qui présentaient des performances inférieures au seuil. La plupart des études évaluant les performances diagnostiques de ces tests, CFF et PHES, s'intéressent à des populations entières de cirrhotiques, sans présélectionner ceux présentant une plainte cognitivo-comportementale[68,109], le but étant de dépister les patients présentant une EHM, compte-tenu de la morbi-mortalité qui y est associée. Notre population était constituée de patients adressés spécifiquement en consultation, le plus souvent en raison d'une plainte, afin de savoir si celle-ci est secondaire à une EHM ou à une autre pathologie. Ce *case-mix* a donc pu participer aux mauvais chiffres de sensibilité et de spécificité de ces 2 tests dans la mesure où les fonctions exécutives et la vitesse psychomotrice peuvent être altérées dans d'autres circonstances, comme le syndrome anxio-dépressif, la démence débutante ou des séquelles d'agressions cérébrales aigües antérieures. Les mêmes remarques peuvent s'appliquer au MMSE et à la MOCA, qui ne sont ni sensibles ni spécifiques, mais qui avaient cependant des performances diagnostiques équivalentes voire supérieures au CFF et au PHES dans notre étude.

Nous avons retrouvé une association entre l'ammoniémie et le diagnostic d'EH en analyse univariée et multivariée. De plus, les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN étaient élevées. Bien que toujours débattu, l'intérêt du dosage d'ammoniémie a été démontré à de nombreuses reprises[79,80,110,111]. Son augmentation suite à une charge protéique est d'ailleurs considéré comme un des meilleurs tests pour prédire le risque de survenue d'une EH[112]. La plupart des études ne retrouvant pas cette association sont des études où les tests neuropsychologiques CFF et PHES étaient utilisés pour définir le diagnostic d'EHM[82]. Or, comme nous l'avons vu plus haut leurs sensibilité et spécificité est faible. Une corrélation de l'ammoniémie et du pic Glu/Glx au niveau de la SRM a d'ailleurs été largement démontrée[113]. Enfin, les recommandations actuelles s'accordent sur le fait qu'une ammoniémie normale doit faire remettre en doute le diagnostic d'EH[14]. Les difficultés de la méthode de prélèvement, des conditions d'acheminement et de mesure contribuent, de plus, largement à des variations de l'ammoniémie.

La plupart des EEG ont été interprétés comme normaux ou ne montrent que des altérations minimes dans notre étude. Cela va à l'encontre des données de la littérature qui ont suggéré l'intérêt de l'EEG et des analyses spectrales et automatisées[86,90]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la plupart de ces études incluaient des patients dans le cadre de protocole de recherche et non dans le cadre de la « vrai vie ». Il est cependant à noter que tous les EEG des patients « absence d'EH » étaient interprétés comme normaux. La fréquence dominante était plus faible chez les patients ayant une EH mais sans que cette différence soit significative. Vu les difficultés à obtenir des EEG, un manque de puissance ne peut être écarté vu le faible nombre de patients ayant pu en bénéficier.

L'IRM cérébrale et notamment la SRM a été proposée depuis plus d'une dizaine d'année en raison de sa très bonne spécificité. Celle-ci ne s'est cependant jamais imposée comme outil diagnostique dans l'EH et il n'existe pas d'étude démontrant son utilisation et sa valeur diagnostique dans la « vraie vie » en dehors d'une population incluse dans le cadre de la recherche. Nous avons pu mettre en évidence dans notre étude une sensibilité de 96%, une spécificité de 85%, une VPP de 93% et une VPN de 92%. Ceci permettait au profil SRM d'EH

d'avoir une AUC sous la courbe ROC de 0,91. Différentes études ont retrouvé une corrélation entre l'ammoniémie sanguine et le massif de Glx/Glu[99]. Il a, de plus, été montré qu'une charge orale d'acide aminée était associée à une élévation du massif de Glx/Glu et une baisse du mIns, en même temps qu'une diminution des performances cognitives[100]. Ainsi, la SRM partage avec l'ammoniémie un rationnel physiopathologique dans l'EH. Enfin, dans notre étude, certains patients ont bénéficié de plusieurs IRM avec SRM et l'évolution clinique était corrélée à l'évolution de la SRM (données non montrées). Cette réversibilité des anomalies SRM a préalablement été décrites après la résolution d'un épisode d'EHC, après une TH ou même après un traitement médical de l'EH, parallèlement à l'amélioration clinique[101]. Quelques études ont proposé que le profil décrit dans l'EH puissent être retrouvé chez des patients cirrhotiques non encéphalopathes[114,115]. Ces études sont cependant débattues et concernent des patients dont la possibilité d'une EHM a été mal évaluée.

Par ailleurs, notre étude a retrouvé une association entre la présence d'un hypersignal T1 des NGC et la présence d'une EH. Bien que discuté dans la littérature, l'existence d'un hypersignal T1 est corrélé à l'importance des shunts spontanés porto-systémiques, et du dépôt de manganèse[95], mais ne serait pas, selon certains auteurs, corrélée à l'état clinique[116]. Beaucoup d'études datent cependant d'avant les années 2000, date à laquelle existait peu de consensus quant au diagnostic des formes modérées d'EH, *i.e.* EHM. Il est possible que l'hypersignal T1 des NGC soit une covariable du profil de SRM ; en effet, ces 2 paramètres sont corrélés dans notre étude (donnée non montrée) et seul le profil en SRM est statistiquement significatif en analyse multivariée. Il a pu être démontré que les hypersignaux T1 des NGC étaient corrélés aux niveaux d'ammoniémie[95]. Ce résultat est cependant intéressant car l'association diagnostique de l'ammoniémie et de l'hypersignal T1 des NGC pourrait être particulièrement utile, si validé, dans les centres ne disposant pas facilement de la SRM. Les AUC de cette association étant très proche de celle de la SRM (cf supra).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant l'expression clinique ou la présentation paraclinique entre les patients présentant une EH cirrhotiques et les patients ayant une EH dans le cadre d'une HPNC. Ceci est en accord avec la conception admise, et reprise dans les dernières recommandations d'une physiopathologie largement partagée entre les EH de type B et C. Nous n'avons notamment pas retrouvé de différence du profil SRM, avec une diminution de Cho dans les deux groupes en présence d'EH contrairement à ce qui avait été retrouvé par Yadav *et al*., mais dans une population d'EHPVO uniquement[117]. Il est à noter cependant que notre population d'HPNC était relativement faible.

Dans notre étude, le diagnostic d'EH a été confirmé chez 49% des patients adressés en consultation. La population de l'étude était constituée à la fois de patients cirrhotiques, mais aussi de patients présentant une HPNC, avec une prévalence de l'EH respectivement de 48% et 83%. La grande majorité des patients présentaient une EHM, puisqu'une seule EHC a été diagnostiquée. Ces résultats sont cohérents avec ceux de nombreuses études, qui retrouvent une prévalence de l'EHM chez le patient cirrhotique de 10-85%. La variabilité importante s'expliquant surtout par des méthodes diagnostiques différentes, mais aussi par une définition non univoque de l'EH entre ces études, notamment concernant les EHM, liée à l'évolution des concepts. Notre prévalence de l'EHM est proche de celles des études les plus récentes[60,111]. La prévalence de l'EHM chez les patients présentant une HPNC semble élevée dans notre étude en comparaison avec d'autres études, où la prévalence rapportée est de 35-45%[55]. Mais plusieurs caractéristiques de notre population expliquent probablement cette haute prévalence. D'une part, notre étude n'inclus pas uniquement des patients présentant une EHPVO, mais également responsable d'HPNC, avec notamment près d'un tiers de patients ayant un syndrome de Budd-Chiari. D'autre part, 8 patients sur les 12 avaient bénéficié de la pose d'un TIPS et/ou de la réalisation d'un shunt porto-systémique chirurgical, qui est un facteur de risque reconnu de développer une EH et qui est associé à la présence d'une EH dans notre étude. Enfin, notre étude portait sur une population adressée par leur praticien pour la recherche spécifique d'une

EH, suggérant que certains éléments avaient pu faire suspecter l'existence d'une EHM chez ces patients, rendant la probabilité à priori de l'EH plus élevée chez ces patients.

La principale limite de cette étude est le diagnostic d'EH. En effet, il n'existe pas de gold-standard pour le diagnostic d'EH, ni même pour éliminer les diagnostics différentiels. Aussi, le diagnostic d'EH a été posé sur le consensus de l'avis de deux experts, comme cela est recommandé[14]. Ceux-ci prenaient en compte les différents éléments à leur disposition (éléments anamnestiques, éléments cliniques, tests neuropsychologiques et examens complémentaires) afin de donner un jugement. Il n'est pas impossible que leur confiance dans certains examens plutôt que d'autres ait pu introduire un biais, notamment concernant le profil SRM d'EH. Il est cependant important de préciser qu'un certain nombre de patients ayant été classés comme EH certaine ont bénéficié d'un traitement de l'EH. 88% de ces malades se sont améliorés (données en Annexe 3.4). L'évolution favorable sous un traitement de l'EH a souvent été proposée comme une confirmation a posteriori du diagnostic. Même s'il n'est pas impossible que certains de ces malades aient présenté des évolutions spontanément favorables sans avoir d'EH, nous pensons que l'amélioration sous traitement plaide en faveur du diagnostic d'EH. Ainsi, 14 patients ont bénéficié d'une seconde IRM (données non montrées), 9 présentaient une amélioration du profil en SRM, 8 chez des patients EH confirmé et 1 chez un patient sans EH. Tous les patients ayant présenté une amélioration des paramètres en SRM, présentaient une amélioration clinique. Certains patients présentaient néanmoins une amélioration clinique sans amélioration du profil SRM. Enfin, notre centre possède une grande expérience de la SRM et les profils d'EH ne semble retrouvés que dans l'EH ou les anomalies innées du métabolisme, cycle de l'urée, responsable d'une hyperammoniémie (parfois qualifiés d'EH de type D).

De manière plus générale, nous pensons que la définition et la recherche actuelle d'une EHM par des examens peu spécifiques et peu sensibles n'est pas suffisante et qu'un renversement de paradigme, fondé sur l'existence de troubles neurologiques/neuropsychologiques associés à la mise en évidence d'examens complémentaires anormaux dont le rationnel physiopathologique est démontré (ammoniémie et SRM) devraient conduire à une définition plus robuste et spécifique de l'EH et donc *in fine* à l'amélioration de la prise en charge des patients. Un parallèle peut être ainsi être fait avec l'avènement des biomarqueurs amyloïdes et tau dans la maladie d'Alzheimer, dont la détection en PET-TDM ou dans le liquide céphalorachidien permet d'attribuer des symptômes neurocognitifs non spécifiques à la maladie.

CONCLUSION

Notre étude préliminaire semble montrer que la combinaison de données anamnestiques (présence d'un shunt, TIPS ou chirurgical), du dosage d'ammoniémie et des données IRM (hypersignaux T1 des NGC ou profil SRM d'EH) au sein d'une approche multimodale puisse être une aide au diagnostic en approchant différentes facettes complémentaires de la physiopathologie de l'EH afin d'attribuer spécifiquement des plaintes ou altérations cognitivo-comportementales à une EH.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tsochatzis, E. A., Bosch, J. & Burroughs, A. K. Liver cirrhosis. *The Lancet* **383,** 1749–1761 (2014).
2. Lim, S. S. *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* **380,** 2224–2260 (2012).
3. Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D.-C. & Roudot-Thoraval, F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J. Hepatol.* **58,** 593–608 (2013).
4. Bustamante, J. *et al.* Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* **30,** 890–895 (1999).
5. Khanna, R. & Sarin, S. K. Non-cirrhotic portal hypertension–Diagnosis and management. *J. Hepatol.* **60,** 421–441 (2014).
6. Plessier, A., Rautou, P.-E. & Valla, D.-C. Management of hepatic vascular diseases. *J. Hepatol.* **56,** S25–S38 (2012).
7. Mínguez, B. *et al.* Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* **43,** 707–714 (2006).
8. Amodio, P. The liver, the brain and nitrogen metabolism. *Metab. Brain Dis.* **24,** 1–4 (2009).
9. Adams, R. D. & Foley, J. M. The neurological disorder associated with liver disease. *Res. Publ. - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* **32,** 198–237 (1953).
10. Sherlock, S., Summerskill, W. H. J., White, L. & Phear, E. Portal-systemic encephalopathy neurological complications of liver disease. *The Lancet* **264,** 453–457 (1954).
11. Fazekas, J. F., Ticktin, H. E. & Shea, J. G. Effect of 1-glutamic acid on metabolism of patients with hepatic encephalopathy. *Am. J. Med. Sci.* **234,** 145–149; passim (1957).
12. Parsons-Smith, B. G., Summerskill, W. H. J., Dawson, A. M. & Sherlock, S. The electroencephalograph in liver disease. *The Lancet* **270,** 867–871 (1957).
13. Rikkers, L., Jenko, P., Rudman, D. & Freides, D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* **75,** 462–469 (1978).
14. Vilstrup, H. *et al.* Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL. *Alex. Va. Am. Assoc. Study Liver Dis.* (2014).
15. Lockwood, A. H. *et al.* The Dynamics of Ammonia Metabolism in Man. *J. Clin. Invest.* **63,** 449–460 (1979).
16. Watanabe, A. *et al.* Alterations in neutral amino acid transport across the blood-brain barrier in hepatic failure. *Res. Exp. Med. Z. Für Gesamte Exp. Med. Einschl. Exp. Chir.* **183,** 11–18 (1983).
17. Seery, J. P. & Taylor-Robinson, S. D. The application of magnetic resonance spectroscopy to the study of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* **25,** 988–998 (1996).
18. Palomero-Gallagher, N. & Zilles, K. Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: A review. *Arch. Biochem. Biophys.* **536,** 109–121 (2013).
19. Schliess, F., Görg, B. & Häussinger, D. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol. Chem.* **387,** (2006).
20. Shawcross, D. L. *et al.* Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J. Hepatol.* **54,** 640–649 (2011).
21. Merli, M. *et al.* Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J. Hepatol.* **59,** 243–250 (2013).
22. Shawcross, D. L., Davies, N. A., Williams, R. & Jalan, R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J. Hepatol.* **40,** 247–254 (2004).
23. Nieto, J. C. Cytokine production in patients with cirrhosis and *TLR4* polymorphisms. *World J. Gastroenterol.* **20,** 17516 (2014).
24. Tsiaoussis, G. I. Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: Current concepts in pathophysiology and clinical implications. *World J. Hepatol.* **7,** 2058 (2015).
25. Albillos, A., Lario, M. & Álvarez-Mon, M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J. Hepatol.* **61,** 1385–1396 (2014).
26. Bajaj, J. S. *et al.* Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *AJP Gastrointest. Liver Physiol.* **302,** G168–G175 (2012).
27. Watanabe, A., Shiota, T., Okita, M. & Nagashima, H. Effect of a branched chain amino acid-enriched nutritional product on the pathophysiology of the liver and nutritional state of patients with liver cirrhosis. *Acta Med. Okayama* **37,** 321–333 (1983).
28. Nguyen, J. H. *et al.* Matrix metalloproteinase-9 contributes to brain extravasation and edema in fulminant hepatic failure mice. *J. Hepatol.* **44,** 1105–1114 (2006).
29. Sørensen, M. Update on cerebral uptake of blood ammonia. *Metab. Brain Dis.* **28,** 155–159 (2013).
30. Lockwood, A. H., Weissenborn, K. & Butterworth, R. F. An image of the brain in patients with liver disease. *Curr. Opin. Neurol.* **10,** 525–533 (1997).
31. Weiss, N., Junot, C., Rudler, M. & Thabut, D. Hepatic vs. drug-induced encephalopathy in cirrhotic patients? *Liver Int.* **36,** 1233–1234 (2016).

32. Quinn, M. *et al.* Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig. Liver Dis.* **46,** 527–534 (2014).
33. Butterworth, R. F. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy and Brain Edema in Acute Liver Failure. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **5,** S96–S103 (2015).
34. Clemmesen, J. O., Larsen, F. S., Kondrup, J., Hansen, B. A. & Ott, P. Cerebral herniation in patients with acute E liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* **29,** 648–653 (1999).
35. Prabhakar, S. & Bhatia, R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* **22 Suppl 2,** S54-58 (2003).
36. Ferenci, P. Hepatic encephalopathy—Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* **35,** 716–721 (2002).
37. Bajaj, J. S. *et al.* Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy - an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement: Review: ISHEN consensus statement for hepatic encephalopathy trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **33,** 739–747 (2011).
38. Reuben, A. *et al.* Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and 2013: An Observational Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* **164,** 724 (2016).
39. Montagnese, S. Covert hepatic encephalopathy: Agreement and predictive validity of different indices. *World J. Gastroenterol.* **20,** 15756 (2014).
40. Thomsen, K. L., Macnaughtan, J., Tritto, G., Mookerjee, R. P. & Jalan, R. Clinical and Pathophysiological Characteristics of Cirrhotic Patients with Grade 1 and Minimal Hepatic Encephalopathy. *PLOS ONE* **11,** e0146076 (2016).
41. Córdoba, J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* **54,** 1030–1040 (2011).
42. Hassanein, T. I., Hilsabeck, R. C. & Perry, W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig. Dis. Sci.* **53,** 529–538 (2008).
43. Amodio, P., Montagnese, S., Gatta, A. & Morgan, M. Y. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* **19,** 253–267 (2004).
44. Strauss, E. & da Costa, M. F. The importance of bacterial infections as precipating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* **45,** 900–904 (1998).
45. Sanyal, A. J. *et al.* Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* **20,** 46–55 (1994).
46. Bajaj, J. S., Sanyal, A. J., Bell, D., Gilles, H. & Heuman, D. M. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2010). doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04257.x
47. Riggio, O. *et al.* Incidence, Natural History, and Risk Factors of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt With Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Grafts. *Am. J. Gastroenterol.* **103,** 2738–2746 (2008).
48. Das, A., Dhiman, R. K., Saraswat, V. A., Verma, M. & Naik, S. R. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **16,** 531–535 (2001).
49. Patidar, K. R. *et al.* Covert Hepatic Encephalopathy Is Independently Associated With Poor Survival and Increased Risk of Hospitalization. *Am. J. Gastroenterol.* **109,** 1757–1763 (2014).
50. Bajaj, J. S., Etemadian, A., Hafeezullah, M. & Saeian, K. Testing for Minimal Hepatic Encephalopathy in the United States: An AASLD Survey. *Hepatology* **45,** 832–833 (2007).
51. Siramolpiwat, S. *et al.* Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology* **59,** 2276–2285 (2014).
52. Sharma, P., Sharma, B. C., Puri, V. & Sarin, S. K. Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Extrahepatic Portal Vein Obstruction. *Am. J. Gastroenterol.* **103,** 1406–1412 (2008).
53. Goel, A. *et al.* Cerebral oedema in minimal hepatic encephalopathy due to extrahepatic portal venous obstruction: Cerebral oedema in extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int.* **30,** 1143–1151 (2010).
54. Watanabe, A. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **15,** 969–979 (2000).
55. Bissonnette, J. *et al.* Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension: LIVER FAILURE/CIRRHOSIS/PORTAL HYPERTENSION. *Hepatology* **64,** 224–231 (2016).
56. Sharma, P., Agrawal, A., Sharma, B. C. & Sarin, S. K. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: A randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose: Lactulose in acute variceal bleed. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **26,** 996–1003 (2011).
57. Guevara, M. *et al.* Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration: Risk factors for hepatic encephalopathy. *Liver Int.* **30,** 1137–1142 (2010).
58. Iwasa, M. *et al.* Factors contributing to the development of overt encephalopathy in liver cirrhosis patients. *Metab. Brain Dis.* (2016). doi:10.1007/s11011-016-9862-6
59. Stewart, C. A., Malinchoc, M., Kim, W. R. & Kamath, P. S. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* **13,** 1366–1371 (2007).

60. Patidar, K. R. *et al.* Covert Hepatic Encephalopathy Is Independently Associated With Poor Survival and Increased Risk of Hospitalization. *Am. J. Gastroenterol.* **109,** 1757–1763 (2014).
61. Prasad, S. *et al.* Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* **45,** 549–559 (2007).
62. Marchesini, G. *et al.* Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* **120,** 170–178 (2001).
63. Bajaj, J. S. *et al.* Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* **47,** 596–604 (2007).
64. Wein, C., Koch, H., Popp, B., Oehler, G. & Schauder, P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* **39,** 739–745 (2004).
65. Bajaj, J. S., Hafeezullah, M., Hoffmann, R. G. & Saeian, K. Minimal Hepatic Encephalopathy: A Vehicle for Accidents and Traffic Violations. *Am. J. Gastroenterol.* **102,** 1903–1909 (2007).
66. Cadranel, J.-F. *et al.* Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity&quest. *Am. J. Gastroenterol.* **96,** 515–518 (2001).
67. Ferrara, J. & Jankovic, J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J. Neurol.* **256,** 320–332 (2009).
68. Kircheis, G. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* **35,** 357–366 (2002).
69. Kircheis, G., Hilger, N. & Häussinger, D. Value of Critical Flicker Frequency and Psychometric Hepatic Encephalopathy Score in Diagnosis of Low-Grade Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology* **146,** 961–969.e11 (2014).
70. Greinert, R., Ripoll, C., Hollenbach, M. & Zipprich, A. Stepwise diagnosis in covert hepatic encephalopathy: critical flicker frequency and MELD-score as a first-step approach. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2016). doi:10.1111/apt.13721
71. Weissenborn, K., Jochen C. Ennen, Hans Schomerus, Norbert Ruckert & Hartmut Hecker. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* **34,** 768–773 (2001).
72. Gupta, D., Ingle, M., Shah, K., Phadke, A. & Sawant, P. Prospective comparative study of inhibitory control test and psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis and prognosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in the Indian subcontinent: Comparison of ICT and PHES for MHE. *J. Dig. Dis.* **16,** 400–407 (2015).
73. Allampati, S. *et al.* Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy using stroop encephalapp: a multicenter US-based, norm-based study. *Am. J. Gastroenterol.* **111,** 78–86 (2016).
74. Bajaj, J. S. *et al.* Inhibitory Control Test for the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology* **135,** 1591–1600.e1 (2008).
75. Corrias, M. *et al.* Covert Hepatic Encephalopathy: Does the Mini-Mental State Examination Help? *J. Clin. Exp. Hepatol.* **4,** 89–93 (2014).
76. Koziarska, D. *et al.* Mini-Mental State Examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterol.* **13,** 107 (2013).
77. Bajaj, J. S. *et al.* Overt hepatic encephalopathy: development of a novel clinician reported outcome tool and electronic caregiver diary. *Metab. Brain Dis.* **31,** 1081–1093 (2016).
78. Drolz, A. *et al.* Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med.* **39,** 1227–1237 (2013).
79. Ong, J. P. *et al.* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.* **114,** 188–193 (2003).
80. Kramer, L. *et al.* Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* **31,** 30–34 (2000).
81. Tan, H. H. *et al.* Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study. *Singapore Med. J.* **50,** 255 (2009).
82. Li, S.-W. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J. Gastroenterol.* **19,** 8745 (2013).
83. Lockwood, A. H. Factors that affect the uptake of ammonia by the brain : the blood-brain pH gradient. *Brain Res.* **181,** 259–266 (1980).
84. Lockwood, A. H., Yap, E. W. & Wong, W. H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **11,** 337–341 (1991).
85. Hermann, B., Weiss, N. & Thabut, D. Letter: stepwise diagnosis in covert hepatic encephalopathy - do not forget ammonia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **44,** 906–907 (2016).
86. Amodio, P. *et al.* Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin. Neurophysiol.* **110,** 1134–1344 (1999).
87. Conn, H. O. *et al.* Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* **72,** 573–583 (1977).
88. Van der Rijt, C. C., Schalm, S. W., de Groot, G. H. & de Vlieger, M. Objective measurement of hepatic encephalopathy by means of automated EEG analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **57,** 423–426 (1984).

89. Singh, J., Sharma, B. C., Maharshi, S., Puri, V. & Srivastava, S. Spectral electroencephalogram in liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy: Minimal hepatic encephalopathy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **31,** 1203–1209 (2016).
90. Amodio, P. *et al.* The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: Comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin. Neurophysiol.* **117,** 2243–2251 (2006).
91. Montagnese, S., Jackson, C. & Morgan, M. Y. Spatio-temporal decomposition of the electroencephalogram in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* **46,** 447–458 (2007).
92. Marchetti, P. *et al.* Electroencephalography in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* **141,** 1680–1689.e2 (2011).
93. Pujol, A. *et al.* Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* **43,** 65–69 (1993).
94. Pomier-Layrargues, G., Spahr, L. & Butterworth, R. F. Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet Lond. Engl.* **345,** 735 (1995).
95. Fukuzawa, T. *et al.* Magnetic resonance images of the globus pallidus in patients with idiopathic portal hypertension: A quantitative analysis of the relationship between signal intensity and the grade of portosystemic shunt. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **21,** 902–907 (2006).
96. Chavarria, L. & Cordoba, J. Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy in Hepatic Encephalopathy. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **5,** S69–S74 (2015).
97. Alonso, J., Córdoba, J. & Rovira, A. Brain Magnetic Resonance in Hepatic Encephalopathy. *Semin. Ultrasound CT MRI* **35,** 136–152 (2014).
98. Kreis, R., Farrow, N. & Ross, B. D. Diagnosis of hepatic encephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet Lond. Engl.* **336,** 635–636 (1990).
99. Mardini, H., Smith, F. E., Record, C. O. & Blamire, A. M. Magnetic resonance quantification of water and metabolites in the brain of cirrhotics following induced hyperammonaemia. *J. Hepatol.* **54,** 1154–1160 (2011).
100. Shawcross, D. L. Low myo-inositol and high glutamine levels in brain are associated with neuropsychological deterioration after induced hyperammonemia. *AJP Gastrointest. Liver Physiol.* **287,** G503–G509 (2004).
101. Haseler, L. J. *et al.* Proton MR Spectroscopic Measurement of Neurometabolites in Hepatic Encephalopathy during Oral Lactulose Therapy. *Am. J. Neuroradiol.* **19,** 1681–1986 (1998).
102. Yadav, S. K. *et al.* Brain MR Imaging and 1H-MR Spectroscopy Changes in Patients with Extrahepatic Portal Vein Obstruction from Early Childhood to Adulthood. *Am. J. Neuroradiol.* **31,** 1337–1342 (2010).
103. Amodio, P. *et al.* P300 latency for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: Evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Dig. Liver Dis.* **37,** 861–868 (2005).
104. Montagnese, S., Amodio, P. & Morgan, M. Y. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab. Brain Dis.* **19,** 281–312 (2004).
105. Cadranel, J. F. *et al.* Flumazenil therapy for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind pragmatic randomized, placebo study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **7,** 325–329 (1995).
106. Groeneweg, M. *et al.* Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatol. Baltim. Md* **28,** 45–49 (1998).
107. Nabi, E. *et al.* Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy Without Specialized Tests. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **12,** 1384–1389.e2 (2014).
108. Weissenborn, K. PHES: One label, different goods?! *J. Hepatol.* **49,** 308–312 (2008).
109. Amodio, P. *et al.* Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J. Hepatol.* **49,** 346–353 (2008).
110. Vierling, J. M. *et al.* Fasting Blood Ammonia Predicts Risk and Frequency of Hepatic Encephalopathy Episodes in Patients With Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **14,** 903–906.e1 (2016).
111. Sharma, P., Sharma, B. C., Puri, V. & Sarin, S. K. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* **47,** 67–73 (2007).
112. Ditisheim, S. *et al.* A capillary blood ammonia bedside test following glutamine load to improve the diagnosis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* **11,** 134 (2011).
113. Weissenborn, K. *et al.* Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *Gut* **56,** 1736–1742 (2007).
114. Geissler, A. *et al.* Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatol. Baltim. Md* **25,** 48–54 (1997).
115. Rovira, A., Grivé, E., Pedraza, S., Rovira, A. & Alonso, J. Magnetization Transfer Ratio Values and Proton MR Spectroscopy of Normal-appearing Cerebral White Matter in Patients with Liver Cirrhosis. *Am. J. Neuroradiol.* **22,** 1137–1142 (2001).
116. Tarasów, E. *et al.* MR and 1H MR spectroscopy of the brain in patients with liver cirrhosis and early stages of hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology.* **50,** 2149–2153 (2003).
117. Yadav, S. K. *et al.* Brain MR Imaging and 1H-MR Spectroscopy Changes in Patients with Extrahepatic Portal Vein Obstruction from Early Childhood to Adulthood. *Am. J. Neuroradiol.* **31,** 1337–1342 (2010).

ANNEXES

Annexe 1. Scores, classifications et tests neuropsychologiques

1.1. West Haven (WH) (adapté de[14])

WH		Description	Critères suggérés pour le diagnostic	Commentaire
0	**Pas d'EH**	Pas de signe d'EH Pas d'histoire d'EH	Réalisation de tests psychométriques normaux	
	EHM	Altération aux tests psychométriques ou neuropsychologiques testant les fonctions exécutives, sans modification clinique.	Résultats anormaux à des tests psychométriques et/ou neuropsychologiques sans manifestations cliniques.	Pas de critère consensuel. Fonction de l'expertise locale.
I	**EHC**	Déficit attentionnel et/ou très léger trouble de vigilance Euphorie ou anxiété Trouble du calcul (addition ou soustraction) Altération des rythmes circadiens	Déclin cognitif et/ou comportemental par rapport à l'état antérieur à l'examen clinique (exprimé par le patient ou son entourage).	Critères habituellement non reproductibles
II		Apathie ou léthargie Désorientation spatiale Modification de la personnalité par rapport à un état antérieur Comportements inappropriés Dyspraxie Asterixis	Désorientation temporelle (>= 3 parmi date, jour de la semaine, mois, saison ou année) +- autres symptômes	Critères variables mais reproductibles dans une certaine mesure
III		Somnolence à stupeur, mais réponse à la stimulation Ou confusion avec désorientation importante et troubles du comportement	Désorientation spatiale (>= 3 parmi : pays, région, ville, lieu) +- autres symptômes	Critères plutôt reproductibles
IV		Coma	Pas de réponse aux stimuli, même douloureux	Habituellement reproductible

1.2. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)

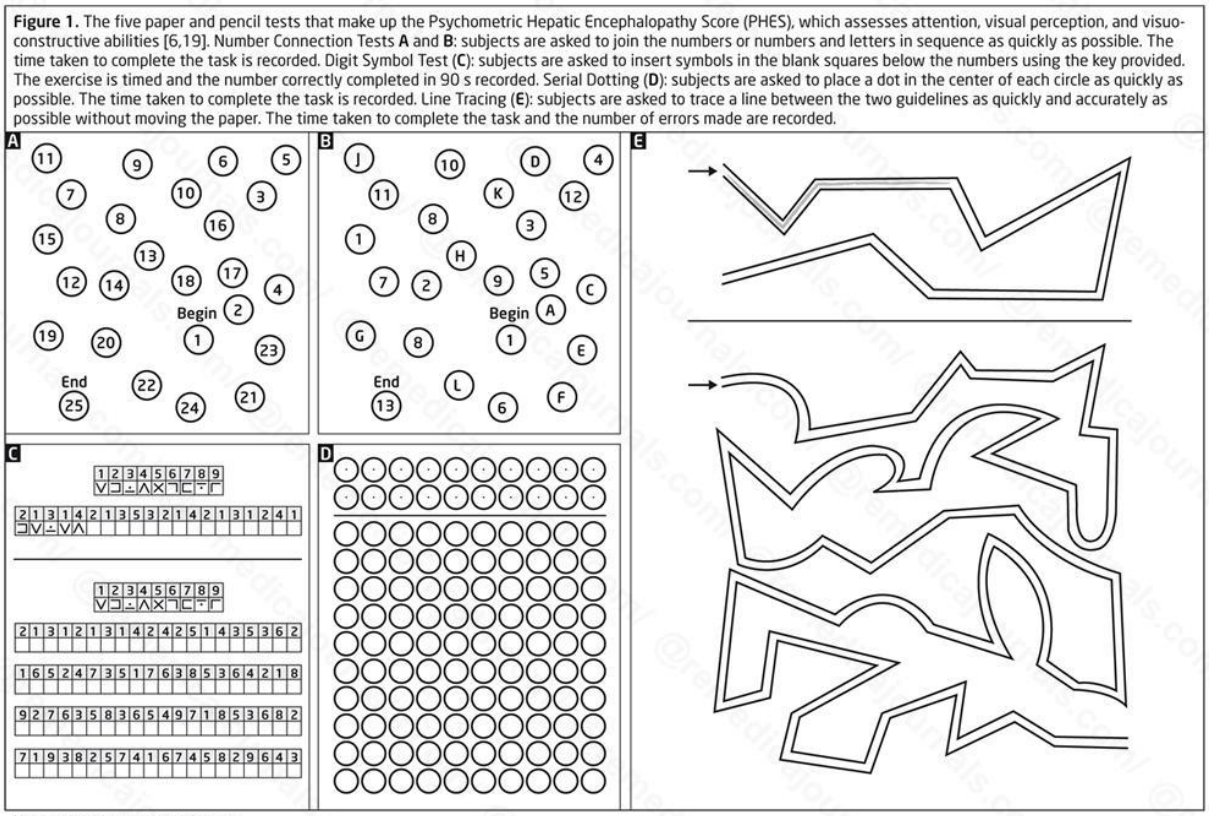


Figure 1. The five paper and pencil tests that make up the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), which assesses attention, visual perception, and visuo-constructive abilities [6,19]. Number Connection Tests **A** and **B**: subjects are asked to join the numbers or numbers and letters in sequence as quickly as possible. The time taken to complete the task is recorded. Digit Symbol Test (**C**): subjects are asked to insert symbols in the blank squares below the numbers using the key provided. The exercise is timed and the number correctly completed in 90 s recorded. Serial Dotting (**D**): subjects are asked to place a dot in the center of each circle as quickly as possible. The time taken to complete the task is recorded. Line Tracing (**E**): subjects are asked to trace a line between the two guidelines as quickly and accurately as possible without moving the paper. The time taken to complete the task and the number of errors made are recorded.

Image courtesy of Remedica Journals
http://www.remedicajournals.com/CML-Gastroenterology/BrowseIssues/Volume-29-Issue-4/Article-Hepatic-Encephalopathy-in-Patients-with-Cirrhosis

1.3. Mini Mental State Examination (MMSE)

Orientation /10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?
Si la réponse est incomplète ou incorrecte, posez les questions sans réponse dans l'ordre suivant :
1. En quelle année sommes nous ? 2. En quelle saison ?
3. En quel mois ? 4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?
Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit ùo nous nous trouvons
6. Quel est le nom de l'hopital ou nous sommes ? 7. Dans quelle ville se rrouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est situé cette ville ?
9 Dans quelle province ou région est situé ce département ? 10. A quel étage sommes nous ?

Apprentissage /3

Je vais vous dire trois mots, je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare	Citron	Fauteuil
12. Fleur	Clé	Tulipe
13. Porte	Ballon	Canard

Répétez les 3 mots

Attention et calcul /5

Voulez-vous comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14.	93
15.	86
16.	79
17.	72
18.	65

Voulez-vous épelez le mot MONDE à l'envers ?: E.D.N.O.M (non côté)

Rappel/3

Pouvez-vous me dire quels étaient les trois mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

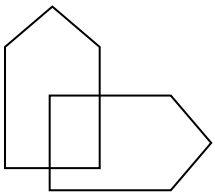
19. Cigare	Citron	Fauteuil
20. Fleur	Clé	Tulipe
21. Porte	Ballon	Canard

Langage/8

Montrez un crayon 22. Quel est le nom de cet objet ?
Montrez votre montre 23. Quel est le nom de cet objet ?
24. Ecoutez et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »
Posez une feuille de papier sur le bureau, montrez-la au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : 25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez la en deux,
27. Et jetez-la par terre.
Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet
28. Faites ce qui est écrit
29. « Ecrivez une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière »

Praxies constructives /1

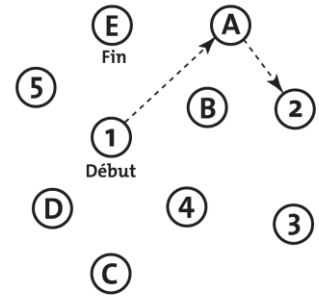
30. « Voulez-vous recopier ce dessin ?



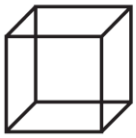
1.4. Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) NOM :
Version 7.1 **FRANÇAIS** Scolarité : Date de naissance :
Sexe : DATE :

VISUOSPATIAL / ÉXÉCUTIF — POINTS



Copier le cube



[ ] [ ]

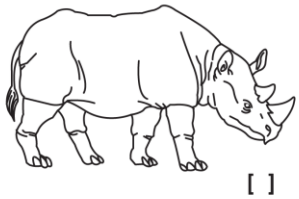
Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)

[ ] Contour [ ] Chiffres [ ] Aiguilles

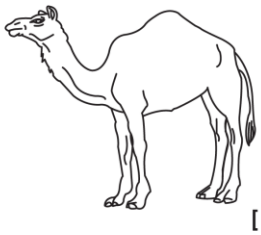
__/5

DÉNOMINATION

[ ]



[ ]



[ ]

__/3

MÉMOIRE Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.

	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE
1er essai					
2ème essai					

Pas de point

ATTENTION Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [ ] 2 1 8 5 4
Le patient doit la répéter à l'envers. [ ] 7 4 2 __/2

Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B __/1

Soustraire série de 7 à partir de 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 ou 5 soustractions correctes : **3 pts**, 2 ou 3 correctes : **2 pts**, 1 correcte : **1 pt**, 0 correcte : **0 pt** __/3

LANGAGE Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable . [ ] L'argument de l'avocat les a convaincus. [ ] __/2

Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [ ] ____ (N ≥ 11 mots) __/1

ABSTRACTION Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ] train – bicyclette [ ] montre - règle __/2

RAPPEL

	Doit se souvenir des mots	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
	SANS INDICES	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optionnel	Indice de catégorie						
	Indice choix multiples						

__/5

ORIENTATION [ ] Date [ ] Mois [ ] Année [ ] Jour [ ] Endroit [ ] Ville __/6

© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org Normal ≥ 26 / 30

TOTAL __/30
Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans

Administré par : _____

1.5. Classifications EEG

Classification	Stade	Description
Amodio 1999[86] Classification qualitative visuelle	**1**	EEG bien structuré, avec rythme alpha 8,5-13 Hz postérieur, réactif à l'ouverture des yeux.
	2	Alpha instable ou remplacé par un rythme rapide béta (13-20 Hz)
	3	Activité de fond alpha lente (8 Hz), perturbée par des ondes thêta diffuses.
	4	Activité de fond thêta diffuse, avec bouffées delta ample isolées.
	5	Sévère désorganisation de l'EEG, sans graphoélément normal. Thêta et/ou delta diffus, avec ou sans ondes triphasiques.
Conn 1977[87] Classification semi quantitative visuelle	**0**	Fréquence moyenne du rythme de fond : 8,5 à 12 Hz
	1	Fréquence moyenne du rythme de fond : 7-8 Hz
	2	Fréquence moyenne du rythme de fond : 3-4 Hz
	3	Fréquence moyenne du rythme de fond : 1-2 Hz
Spehlman[105] Classification qualitative visuelle	**0**	Normal
	1	Alpha prédominant mais irrégulier et fluctuant
	2	Thêta prédominant, bien réactif ; éventuelles bouffées delta et ondes triphasiques
	3	Delta prédominant variablement réactif et ondes triphasiques
	4	Delta monomorphe à 1-2 Hz, non réactif, continu (4a) ou discontinu (4b)
	5	Tracé isoélectrique

Annexe 2. Matériel et méthodes supplémentaires

2.1. Electroencéphalogramme (EEG)

2.1.1. Acquisition

Les acquisitions ont été réalisés selon le protocole du laboratoire d'EEG de la manière suivante :
- Les électrodes étaient placées selon le système international 20-10, avec les électrodes Fpz et Oz comme références. Lors des enregistrements, les impédances étaient maintenues < 20 kOhm.
- Les EEG standards, réalisés au laboratoire d'électrophysiologie, comportaient un enregistrement de 21 électrodes pendant une durée de 20 minutes. Le tracé comprenait une période d'enregistrement au repos yeux fermés, avec des épisodes d'ouverture et fermeture des yeux, puis trois hyperpnées de 120 secondes, suivies par une stimulation lumineuse intermittente de 0.5 Hz à 30Hz, puis enfin une nouvelle période de repos.
- Les EEG réalisés au lit (car demandés en urgence ou pour un patient ne pouvant pas se déplacer) comportaient 8 électrodes. Des épreuves de stimulation étaient réalisées par le technicien, en fonction du niveau de vigilance et de coopération du patient. Il s'agissait soit d'ouverture et fermeture des yeux, soit simplement de stimulations auditives (appel du nom et bruit) et nociceptives (pince des membres supérieurs droits et gauches).

2.1.2. Recueil de données

Nous avons classés dans un premier temps les résultats des EEG en quatre catégories, d'après les comptes rendus faits par les médecin séniors du service : tracé évocateur d'une encéphalopathie métabolique (correspondant le plus souvent à la présence d'ondes lentes triphasiques antérieures), tracé retrouvant des anomalies non spécifiques (le plus souvent un ralentissement non spécifique du rythme de fond), tracé retrouvant des anomalies évocatrices d'une autre pathologie, ou enfin tracé normal.

Par ailleurs, nous avons également effectués une double relecture (Dr Gilles Huberfeld, neurologue et électro physiologiste et Bertrand Hermann) de l'ensemble des EEG, en aveugle du diagnostic. Cette relecture a été réalisée à l'aide du logiciel BrainQuick SystemPLUS EVOLUTION de Micromed®. Nous avons alors colligé les informations suivantes : fréquences maximales et minimales du rythme de fond, fréquence dominante du rythme de fond, spatialisation du rythme de fond (bonne si le rythme de fond restait localisé aux électrodes postérieures, occipitales et pariétales, moyennes lorsqu'il existait une diffusion vers les électrodes centrales, et mauvaise si le rythme de fond diffusait jusqu'en frontal), présence d'ondes lentes thêta et delta antérieures, présence d'ondes triphasiques ébauchées ou certaines, présence d'anomalies épileptiques intercritiques, de crises épileptiques ou d'un foyer lésionnel. En outre, les EEG étaient côtés selon trois classifications, celle de Conn *et al.*[87], celle de Amodio *et al.*[86], et enfin celle de Spehlman[105] décrites en (Annexe 1.5).

2.2. Spectroscopie par résonance magnétique (SRM)

La spectroscopie par résonance magnétique est une technique non invasive qui permet de connaître la composition métabolique des tissus. Elle consiste à mesurer le temps de relaxation, le plus souvent du proton, dans un petit volume de tissue (appelé voxel) afin d'obtenir un spectre sur lequel les différents métabolites ont une fréquence spécifique. Cela permet d'identifier les métabolites présents dans le tissu et d'estimer leur concentration en fonction de l'aire sous la courbe du spectre. Les métabolites principaux mis en évidence sont le N-acétyl-aspartate, considéré comme un marqueur neuronal, la créatine, témoin du métabolisme énergétique cellulaire, la glutamine et le glutamate, substrat et précurseur des différents acides aminés impliqués dans la synthèse des neurotransmetteurs excitateur, la choline, marqueur de cellulaire constituant de la bicouche phospholipidique membranaire et le myo-inositol, métabolite astrocytaire osmotiquement actif (Figure 13). Dans certains cas pathologiques, un pic de lactate ou de lipide peut également être observé.

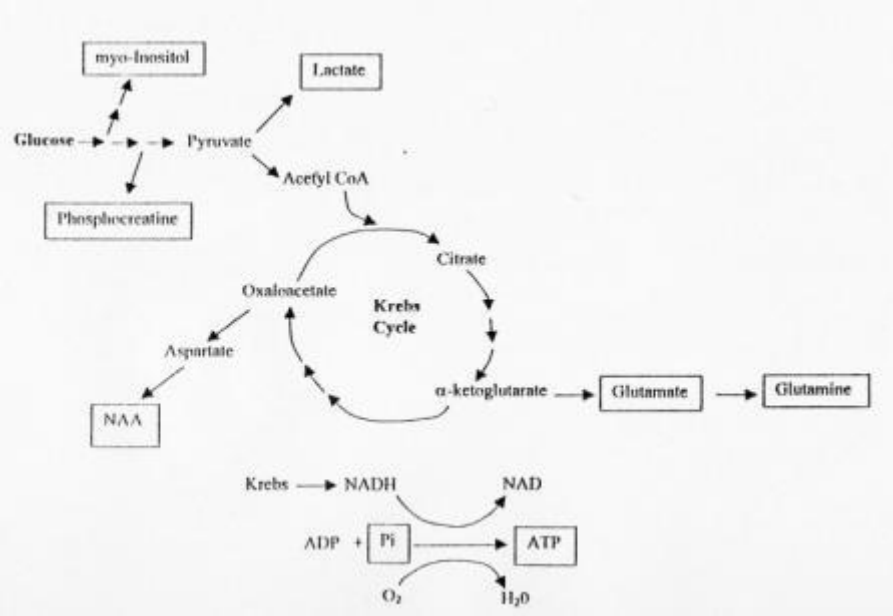


Figure Annexe 1. Place des différents métabolites visualisés en spectroscopie dans le métabolisme cellulaire

Les métabolites impliqués dans la physiopathologie de l'EH se retrouvent lors de la relaxation protonique à temps court, le plus souvent 28 ms, avec un voxel placé dans la couronne rayonnante. Les fréquences des différents métabolites sont alors les suivantes :

Métabolite	Fréquence de résonance en ppm
Choline (Cho)	3,22
Créatine (Cr)	3,03
Massif glutamate-glutamine (Glu-Glx)	2,2 à 2,4
Myo-inositol (mIns)	3,6
N-Acétyl Aspartate (NAA)	2,02

Nous avons mesuré les pics de NAA (2,02 ppm), Cr (3,03 ppm), Cho (3,22 ppm), mIns (3,6 ppm), Glu (2,4 ppm) et Glx (2,2 ppm) à l'aide de l'outil de mesure du logiciel *Carestream*®. Nous avons pu ainsi recalculer les ratios NAA/Cr, Cho/Cr, mIns/Cr, Glu/Cr et Glx/Cr.

Annexe 3. Résultats supplémentaires

3.1. Caractéristiques des patients « EH incertaine »

	EH incertaine *n= 9*
Données démographiques	
Age (années)	59 [55-67]
Sexe ratio H/F	3,5
Années d'études	11 [5-18]
Travail **Oui** **Retraité** **Non**	 3 (43) 2 (29) 2 (29)
Maladie du foie	
Cirrhose **HPNC**	7 (78) 2 (22)
Child B et C	9 (100)
MELD	10 [9-15]
HTP **Ascite** **VO** **RVO**	9 (100) 9 (100) 8 (88) 4 (43)
Episode d'EHC	4 (44)
Traitements	
TIPS	2 (22)
Shunt (TIPS + Chir)	2 (22)
Traitement de l'EH à la 1ère consultation	4 (44)
Symptômes	
Symptômes	8 (89)
Trouble mnésique	1 (11)
Trouble du sommeil	4 (44)
Ralentissement psychomoteur	3 (33)
Somnolence diurne	2 (22)
Trouble du comportement	3 (33)
Asthénie/fatigabilité	0 (0)
Tremblement	0 (0)
Autre	2 (22)

Examen clinique	
Déficit sensitivomoteur	1 (11)
ROT augmentés	4 (44)
Syndrome pyramidal	2 (22)
Syndrome extrapyramidal	0 (0)
Apraxie	4 (44)
Syndrome frontal	4 (44)
Anomalies à l'examen des paires crâniennes	0 (0)
Ralentissement psychomoteur	2 (22)
Flapping tremor	0 (0)
Tests psychométriques	
CFF (Hz) *n=3*	31,0 [29,4-50,3]
MMSE n=5	26 [19-29]
MOCA	25 [17-28]
PHES	0 [-1-0]
Diagnostic initial	
EHM probable **EHM possible** **Pas d'EH**	3 (33) 5 (56) 1 (11)

Table Annexe 1. Caractéristiques des patients « EH incertaine »
Abréviations. *EH : encéphalopathie hépatique ; H : homme ; F : femme ; EHC : EH clinique ; EHM : EH minimale ; HPNC : hypertension portale non-cirrhotique ; MELD : Model for End-stage Liver Disease; HTP : hypertension portale ; VO : Varices œsophagiennes ; RVO Rupture de varices œsophagiennes ; CHC : carcinome hépatocellulaire ;; TIPS : Transhepatic Intrajugular Portosystemic Shunt.*

3.2. Diagnostics des patients « Absence d'EH »

Les diagnostics retenus dans le groupe « absence d'EH » étaient les suivant :
- manifestations cognitives d'un syndrome dépressif et/ou d'une anxiété chez cinq patients,
- démence dégénérative débutante chez trois patients,
- séquelles d'EH post-transplantation chez deux patients,
- psychose et/ou un trouble de la personnalité chez deux patients,
- séquelles d'agression cérébrale aigue antérieure chez deux patients (un arrêt cardio-circulatoire et une méningo-encéphalite),
- manifestations en lien avec une consommation de toxique chez deux patients (alcool pour l'un et cannabis pour l'autre),
- symptômes atypiques de résolution spontanée, probablement d'origine fonctionnelle chez un patient,
- trouble des apprentissages chez une jeune patiente,
- aucun trouble chez 5 patients adressés dans le cadre d'une évaluation neurologique systématique avant pose de TIPS (4 patients) ou TH (1 patient),

- aucun trouble chez un patient adressé dans le cadre d'une évaluation à distance d'un épisode d'EHC.

3.3. Caractéristiques des EH cirrhotiques et secondaires à une HPNC

Population totale *n = 32*	**Cirrhotiques** *n= 22*	**Non cirrhotiques** *n= 10*	**p**
Données démographiques			
Age (années) *	61 [54-64]	44 [33-58]	**0,018**
Sexe ratio H/F	1,4	1	0,63
Années d'études	14 [9-17]	16 [12-17]	0,15
Travail **Oui** **Retraité** **Non**	 2 (9) 6 (29) 13 (62)	 5 (50) 1 (10) 4 (40)	NA
Complications			
HTP **Ascite** **VO** **RVO**	17 (81) 12 (75) 15 (83) 4 (22)	8 (100) 2 (40) 5 (83) 1 (13)	0,55 0,28 1,00 1,00
Episode d'EH patente	10 (45)	2 (20)	0 ,25
Traitements			
TIPS	6 (27)	5 (50)	0,21
Shunt (TIPS + Chir)	6 (27)	8 (80)	**0,0045**
Traitement de l'EH	12 (55)	4 (40)	0,44
Symptômes			
Symptômes	20 (90)	10 (100)	1,00
Trouble mnésique	13 (59)	7 (70)	0,70
Trouble du sommeil	9 (41)	3 (30)	0,70
Ralentissement psychomoteur	7 (32)	2 (20)	0,68
Somnolence diurne	6 (27)	3 (30)	1,00
Trouble du comportement	0 (0)	2 (20)	0,09
Asthénie/fatigabilité	4 (18)	2 (20)	1,00
Tremblement	1 (5)	1 (10)	0,53
Autre	2 (9)	1 (10)	1,00
Examen clinique			
Déficit sensitivomoteur	1 (5)	0 (0)	1,00
ROT augmentés	11 (52)	6 (60)	1,00
Syndrome pyramidal	4 (19)	0 (0)	0,28

Syndrome extrapyramidal	1 (5)	1 (10)	1,00
Apraxie	12 (57)	3 (30)	0,25
Syndrome frontal	7 (33)	5 (5)	0,38
Anomalies des paires crâniennes	1 (5)	0 (0)	1,00
Ralentissement psychomoteur	9 (42)	2 (20)	0,26
Flapping tremor	2 (9)	2 (20)	0,57
Tests psychométriques			
CFF (Hz)	41,3 [32,9-47,6]	41,6 [35,0-47,2]	0,93
MMSE	23 [21-30]	28 [23-29]	0,27
MOCA	22 [16-26]	29 [19-30]	0,10
PHES	-3 [-7 ; -1]	1 [-2; 2]	0,067
Examens complémentaires			
Bilirubine (µmol/L)	29 [20-29]	42 [27-63]	0,14
Albumine (g/L)	32 [28-35]	40 [35-41]	**0,012**
TP	61 [56-66]	60 [58-70]	0,82
INR	1,4 [1,3-1,5]	1,5 [1,3-2,3]	0,59
Créatinine	64 [56-81]	61 [51-74]	0,43
Ammoniémie			
Ammoniémie médiane	69 [54-115]	67 [93-51]	0,56
Ammoniémie ≥ 50 µmol/L	14 (88)	7 (88)	1,00
EEG			
Encéphalopathie métabolique **Non spécifique** **Autre** **Normal**	0 (0) 7 (70) 1 (10) 2 (20)	0 (0) 1 (17) 1 (17) 4 (67)	NA
IRM			
Hypersignal T1 NGC	16 (80)	9 (100)	0,28
Profil SRM évocateur d'EH	19 (95)	8 (100)	1,00
NAA/Cr	1,61 [1,52-1,68]	1,66 [1,58-1,77]	0,29
Glu/Cr **Glx/Cr**	0,79 [0,72-0,85] 0,87 [0,82-1,01]	0,75 [0,80-0,85] 0,9 [0,86-1,05]	0,74 0,42
Cho/Cr	0,82 [0,78-0,85]	0,86 [0,81-0,87]	0,18
mIns/Cr	0,58 [0,53-0,66]	0,59 [0,58-0,64]	0,43

Table Annexe 2. Caractéristiques des EH cirrhotiques et non cirrhotiques

Abréviations. *CHC : carcinome hépatocellulaire ; Cho : choline ; Cr : créatine-phosphocréatine ; EH : encéphalopathie hépatique ; EHC : EH clinique ; F : femme ; Glu : glutamate ; Glx : glutamine ; H : homme ; HTP : hypertension portale ; MELD : Model for End-stage Liver Disease; ; mIns : myo-inositol ; NA : non applicable ; NAA : N-acétyl-aspartate ; NGC :*

noyaux gris centraux ; RVO Rupture de varices œsophagiennes ; SRM : spectroscopie par résonance magnétique ; TIPS : Transhepatic Intrajugular Portosystemic Shunt ; VO : Varices œsophagiennes.

3.4. Evolution

Un traitement de l'EH a été introduit chez 23 patients (21 du groupe EH confirmée, contre 2 dans le groupe absence d'EH). Il s'agissait de lactulose chez 12 patients, de rifaximine chez 14 patients et d'un autre traitement chez 5 autres patients. A l'issu du diagnostic, le traitement a aussi été diminué chez 4 patients.

Dix patients (27%) ont présenté une amélioration spontanée de leurs symptômes sans traitement, parmi lesquels 5 ne présentaient pas d'EH et 4 avaient une EH confirmée. Seize patients présentant une EH confirmée ont été revus en consultation après l'introduction d'un traitement, 14 (88%) ont rapporté une amélioration de leurs symptômes sous traitement.

Quatorze patients ont eu au moins deux IRM cérébrales, 12 dans le groupe EH et 2 chez des patients sans EH. Une seule de ces IRM a montré la disparition de l'hypersignal T1 des NGC, conjointement à une amélioration clinique chez un patient chez qui un traitement de l'EH avait été introduit. L'amélioration du profil spectroscopique (diminution du pic de Glu et/ou augmentation de la Cho ou du mIns par rapport à une IRM précédente) a été constatée chez 8 patients sur 12 (67%) dans le groupe EH, contre 1 patient sur 2 (50%) dans le groupe sans EH, p= NS.

Un épisode d'EHC est survenu chez 9 patients dans le suivi. Six (21%) dans le groupe EH et 3 (13%) dans le groupe absence d'EH, p= 0,42

Six patients ont bénéficié d'un TIPS, et 9 d'une TH, tandis que 6 ont été inscrit sur liste d'attente de transplantation. Un seul patient est décédé au cours du suivi.

Annexe 4. Publication

Letter: stepwise diagnosis in covert hepatic encephalopathy – do not forget ammonia

B. Hermann*,†, N. Weiss*,† & D. Thabut*,‡

*Brain Liver Pitié-Salpêtrière Study Group, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, France.

†Unité de Réanimation Neurologique, Fédération de Neurologie, Pôle des Maladies du Système Nerveux, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, France.

‡Unité de Soins Intensifs d'Hépato-gastroentérologie, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, France.

E-mail: dominique.thabut@aphp.fr

doi:10.1111/apt.13760

Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 904–913
© 2016 John Wiley & Sons Ltd

Sirs, We read with great interest the article by Greinert *et al.*[1] In this paper, the authors proposed a stepwise approach for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy (CHE). The aim was to screen patients who should undergo the gold standard Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), using the measurements of critical flicker frequency (CFF) and MELD score. This paper suggests that PHES testing could be avoided in patients either with a MELD score of >24 and critical flicker frequency <43 Hz or <24 and >43 Hz, respectively, with a diagnostic accuracy for CHE of 81%. While we agree with this kind of approach and the value of the critical flicker frequency in this setting, we would like to emphasise that this clinical approach is probably helpful in hospitalised patients with high MELD scores. However, the diagnosis of CHE is also useful in out-patients with low MELD scores, because CHE has a negative prognostic value and because of an impaired quality of life which can be improved with specific treatments. In that regard, we would like to suggest the potential role of blood ammonia as a first-line test in a stepwise approach.

First, ammonia plays a major role in the complex pathophysiology of hepatic encephalopathy and could correlate with the severity of hepatic encephalopathy.[2] High levels of ammonia predicts the occurrence of overt hepatic encephalopathy,[3, 4] as does the presence of CHE and it was recently shown that ammonia levels were higher in patients with CHE than in patients without hepatic encephalopathy.[5, 6] It could therefore be a useful test, more specific that psychometric testing or CFF to pre-select patients. Moreover, it is a simple blood test that could be performed simultaneously with INR, creatinine and bilirubin measurements used to calculate the MELD score. Although its positive predictive value for the diagnosis of CHE may not be optimal, partially due to logistic problems in the measurement that can be solved by taking several precautions, the negative predictive value seems to be high and especially adapted to pre-select patients (where an emphasis is put on the low false-negative rate). The 2014 EASL/AASLD guidelines indeed recommend to reconsider the diagnosis of hepatic encephalopathy in the presence of normal ammonia.[7]

In our experience (personal data), out of a cohort of 51 cirrhotic patients admitted to our out-patient clinics to confirm or rule out the diagnosis of CHE (made using psychometric tests in our practice), only 8% displayed a MELD score >24, making the Greinert's algorithm not really useful in this context. However, when replacing MELD score by ammonia, and considering that a CFF >43 Hz and plasma ammonia <50 µmol/L would rule out the diagnosis of CHE, 87% of our patients were correctly classified.

Hence, we suggest that Greinert's algorithm should be used in hospitalised patients, whereas in patients with low MELD scores, ammonia values could help to rule out CHE.

ACKNOWLEDGEMENT

Declaration of personal and funding interests: None.

REFERENCES

1. Greinert R, Ripoll C, Hollenbach M, Zipprich A. Stepwise diagnosis in covert hepatic encephalopathy: critical flicker frequency and MELD-score as a first-step approach. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **44**: 514–21.
2. 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.
3. Vierling JM, Mokhtarani M, Brown RS Jr, *et al.* Fasting blood ammonia predicts risk and frequency of hepatic encephalopathy episodes in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; **14**: 903–6 e1.
4. Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, *et al.* Factors contributing to the development of overt encephalopathy in liver cirrhosis patients. *Metab Brain Dis* 2016; doi:10.1007/s11011-016-9862-6.
5. Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, *et al.* Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 15756.
6. Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS ONE* 2016; **11**: e0146076.
7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al.* *Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL*. Alexandria, VA: American Association for the Study of Liver Disease, 2014.

© 2016 John Wiley & Sons Ltd

Titre en français
Intérêt d'une approche multimodale pour le diagnostic d'encéphalopathie hépatique

Résumé (français) :

Il n'existe pas de gold-standard pour le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique (EH), qui reste un diagnostic difficile et non consensuel. Nous avons étudié l'intérêt d'une approche diagnostique multimodale, combinant examen clinique, tests psychométriques et examens paracliniques.

Les patients adressés en consultation d'hépato-neurologie à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière étaient classés par consensus de 2 experts en EH confirmée ou absente après la réalisation d'un interrogatoire, d'un examen clinique, de tests psychométriques (*Critical Flicker Frequency, Psychometrice Hepatic Encephalopathy Score*) et d'examens complémentaires (ammoniémie (NH3), EEG, IRM avec spectroscopie (SRM)).

Cinquante-six patients ont été inclus entre février 2013 et avril 2016, 57 % avaient une EH confirmée et 43% n'avaient pas d'EH. Parmi les éléments cliniques, seuls la présence d'un shunt (TIPS ou chirurgical) et l'absence de transplantation hépatique étaient associés à l'EH. Un NH3 >50 µmol/L, un hypersignal T1 des noyaux gris centraux (HST1NGC) et un profil de SRM en faveur d'une EH étaient tous associés au diagnostic d'EH en analyse univariée (p<0,0001). Les meilleures performances diagnostiques étaient obtenues en combinant la présence d'un profil SRM d'EH avec un HST1NGC (AUC=0,93) ou avec l'existence d'un NH3 >50µmol/L (AUC=0,91). En analyse multivariée, la présence d'un shunt (TIPS ou chirurgical), d'un NH3 >50µmol/L et d'un profil SRM en faveur d'une EH étaient de manière indépendante associées au diagnostic d'EH.

Une approche multimodale fondée sur la combinaison de données cliniques, du dosage du NH3 et de l'IRM avec SRM semble une approche prometteuse pour le diagnostic d'EH.

Mots clés (français) :
Encéphalopathie hépatique ; Cirrhose ; Hypertension portale non cirrhotique ; Ammoniémie ; IRM ; Spectroscopie par résonance magnétique ; CFF ; PHES

Titre en anglais :
Multimodal approach for the diagnosis of hepatic encephalopathy

Abstract (english) :

There is no gold-standard for the diagnosis of hepatic encephalopathy (HE). We studied the interest of a multimodal approach combining clinical, neuropsychological and paraclinical tests.

Out-patients addressed in our center underwent a clinical examination, psychometric tests (Critical Flicker Frequency, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), ammonemia and cerebral MRI with spectroscopy (MRS). They were classified as having HE or not by consensus between two experts.

We included 56 patients between February 2013 and April 2016, 57% had an HE, whereas 43% hadn't. Among the clinical informations, only the presence of a portosystemic shunt (TIPS or surgical) and the absence of a previous hepatic transplantation were associated with HE. A venous ammonemia > 50 µmol/l, MRI T1 hypertensity of the basal ganglia and an MRS suggestive of HE were all statistically associated with the diagnosis in the univariate analysis (p<0,0001). The best diagnostic performance was achieved by combining MRS with MRI T1 hyperintensity (AUC=0,93) or ammonemia (AUC=0,91). In multivariate analysis, the presence of a shunt, an ammonemia > 50 µmol/L and an MRS suggestive of HE were independently associated with the diagnosis of HE.

A multimodal approach combining clinical data, ammonemia and cerebral MRI with MRS seems to have good accuracy for the diagnosis of HE.

Keywords (english) :
Hepatic encephalopathy, Cirrhosis, Non-cirrhotic portal hypertension, CFF, PHES, ammonemia, magnetic resonance spectroscopy

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06