

Troubles de conscience chez le cirrhotique

B. Palmier, E. Meaudre, H. Boret, P.E. Gaillard, E. Kaiser, E. Cantais

Département d'anesthésie-réanimation-urgences, hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, boulevard Sainte-Anne, 83800 Toulon Naval, France

POINTS ESSENTIELS

- Un trouble de conscience de survenue brutale, chez un cirrhotique, doit faire penser à une lésion intracérébrale expansive et faire pratiquer une tomodensitométrie cérébrale pour avis neurochirurgical.
- Un trouble de conscience, chez un cirrhotique, est le plus souvent d'origine métabolique et on évoque la survenue d'une encéphalopathie hépatique (EH) dont l'astérisis est évocateur mais pas du tout spécifique.
- La forme clinique la plus fréquente d'EH chez le cirrhotique est d'apparition progressive, liée aux effets délétères d'un shunt portosystémique chronique par hypertension portale.
- La pathogénie de l'EH chez le cirrhotique n'est pas encore claire. Il existe une augmentation de la production intestinale de produits azotés, dont l'ammoniac. Il existe surtout une surcharge et un dérèglement des fonctions astrocytaires avec, en particulier, une modification de l'expression de gènes codant pour des protéines neurotransmettrices dont certaines de type « benzodiazépine ».
- Le diagnostic d'EH repose sur l'association de signes de cirrhose, d'hypertension portale et l'existence d'une cause déclenchante. Ce diagnostic peut être difficile quand existe une complication neurologique de l'alcoolisme chronique.
- Les causes déclenchantes les plus fréquentes sont l'hémorragie digestive (rupture de varice œsophagienne), l'infection (infection spontanée du liquide d'ascite), l'effet médicamenteux (sédatif) et la réalisation récente d'une anastomose portosystémique intrahépatique.
- La prise en charge des fonctions vitales est prioritaire : il faut avant tout éviter la pneumopathie d'inhalation.
- Le traitement des pathologies circonstancielles ou déclenchantes n'a aucune spécificité: sucre, chirurgie, transfusion, endoscopie interventionnelle, antibiotiques...
- Le traitement complémentaire de l'EH associe des mesures de réduction de la production d'ammoniac intestinal à l'administration de flumazénil.
- L'EH chez le cirrhotique est réversible si la cause déclenchante est traitée précocement et que les fonctions hépatiques d'élimination et de synthèse sont préservées.

INTRODUCTION

La cirrhose est une fibrose nodulaire mutilante disséminée dans tout le parenchyme hépatique. La conséquence mécanique la plus évidente de cette maladie fibrosante est l'hypertension portale et la constitution en une dizaine d'années d'un shunt portosystémique. On dit que la cirrhose est décompensée quand survient une complication liée à cette évolution hépatique : ascite, rupture de varice œsophagienne, carcinome hépatocellulaire et encéphalopathie hépatique (EH) sont les plus fréquentes.

Attribuer un trouble de conscience à une EH chez un cirrhotique est aussi tentant que d'attribuer un trouble de conscience à une acidocétose chez un diabétique. Mais on connaît la fréquence de l'hémorragie intracrânienne chez le premier comme celle de l'accident vasculaire cérébral chez le second. C'est donc le trouble de conscience et son contexte qui concentreront d'abord toute notre attention.

DIAGNOSTIC

Examen neurologique et orientation selon le contexte

Dès le malade installé et déshabillé, on explore la réponse verbale, l'activité oculaire et motrice des quatre membres, spontanée et à la stimulation douloureuse, que l'on complète par l'observation de la ventilation, celle des mouvements oculaires à la rotation de la tête (à ne rechercher qu'en dehors d'un contexte traumatique rachidien cervical) et celle des réflexes pupillaires, ostéotendineux et cutanés plantaires.

On cote le trouble de vigilance qui commence avec un score de Glasgow à 12 sur 15 : absence d'ouverture spontanée des yeux : Y3 ; réponse confuse aux ordres simples : V4 ; et réponse motrice régionale : M5.

Le premier souci est d'évaluer la gravité neurologique qui est évidente au-dessous d'un score de Glasgow à 8 (absence de réponse verbale et ouverture des yeux nécessitant la stimulation douloureuse) car le réflexe de déglutition est alors probablement compromis ainsi que la protection des voies aériennes supérieures.

Le diagnostic sémiologique doit être impérativement et le plus vite possible confronté au contexte sur lequel on se renseigne en même temps qu'on examine.

Si le malade est arrivé accompagné, on pose des questions clés pendant l'examen : traumatisme récent ? infection récente ? prise de médicament récente ? cirrhose connue ? éthyliste connu ? diabète connu ? contexte d'intoxication (éthylisme ou CO en particulier) ? autre maladie ?

La notion qu'il s'agit d'un cirrhotique aide bien à répertorier le trouble de conscience. Retenons que, dans un tiers des cas, il sera plutôt d'origine lésionnelle et, dans deux tiers des cas, d'origine métabolique.

Trouble de conscience plutôt d'origine lésionnelle

La symptomatologie varie selon le stade de développement du processus. Quand une lésion neurologique hémorragique ou ischémique se développe, il existe souvent dès le début des signes unilatéraux : hémiparésie et syndrome pyramidal, comitialité focale, pupilles encore réactives et déviation conjuguée de la tête et des yeux ; il existe des mouvements stéréotypés de décortication à la stimulation douloureuse (M3 au score de Glasgow qui est alors toujours inférieur à 8). Quand d'emblée ou un peu plus tard le mésencéphale est comprimé, le réflexe photomoteur disparaît ainsi que la déviation conjuguée de la tête et des yeux, la stimulation douloureuse déclenche des phénomènes de décérébration (M2 au score de Glasgow) ou simplement une flexion des membres inférieurs (MI) ou rien du tout.

Dans un contexte traumatique (AVP piéton, chute dans l'escalier, rixe), on pense tout de suite à l'hématome extradural surtout si existent une plaie du scalp, la notion d'un intervalle libre, une mydriase et une hémiparésie avec syndrome pyramidal controlatéral, signes d'engagement temporal. L'hématome

sous-dural a une symptomatologie similaire mais moins franche et surtout il existe chez le cirrhotique des saignements sous-duraux aux dépens de collections chronicisées survenant pour des traumatismes passés inaperçus, d'évolution clinique progressive avec une obnubilation et une désorientation fluctuante dans la journée, souvent d'aggravation vespérale et nocturne. Les contusions hémorragiques sont souvent associées aux hématomes.

La brutalité d'installation de signes focalisés caractérise aussi les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (chez un malade hypertendu non ou mal traité) et ischémiques (terrain d'hypertension artérielle, de cardiopathie emboligène, de tabagisme et de diabète, fréquent et méconnu chez le cirrhotique). Une thrombophlébite cérébrale étendue donne des signes d'hypertension intracrânienne d'installation progressive et un déficit moteur bilatéral ou à bascule. Un syndrome cérébelleux aigu peut mimer une intoxication éthylique aiguë : station debout impossible, incoordination des membres qui sont hypotoniques, dysmétrie des mouvements, adiadococinésie, dysarthrie incohérente et secousses nystagmiques. L'imagerie cérébrale indiquera s'il s'agit d'un hématome du cervelet ou d'un accident ischémique vertébrobasilaire.

Devant un trouble de conscience fébrile, des signes méningés sont systématiquement recherchés mais ils sont difficiles à affirmer chez le cirrhotique et la raideur de la nuque manque dans un cas sur deux [1].

Dans tous ces cas, la conduite à tenir en urgence ne peut se concevoir sans TDM cérébrale.

Encéphalopathie métabolique

L'atteinte métabolique ou toxique se caractérise par un trouble de vigilance d'apparition plus progressive, des troubles moteurs bilatéraux qui ne sont pas forcément symétriques mais qui comportent des mouvements anormaux caractéristiques, des pupilles petites et réactives et une rotation conjuguée de la tête et des yeux même à un stade de coma profond.

Les changements dans l'activité intellectuelle du malade sont des signes fiables de l'installation d'une encéphalopathie métabolique : troubles de l'attention, de l'orientation, de la compréhension, de la perception, de l'affectivité et de la mémoire.

Le réflexe photomoteur est habituellement conservé. L'observation d'une déviation conjuguée de la tête et des yeux vers le bas est possible comme dans un coma lésionnel, comme sont possibles aussi des anomalies asymétriques (anisocorie, réactions de décortication ou de décérébration) orientant à tort vers une lésion focalisée.

En revanche sont évocateurs de toutes les encéphalopathies métaboliques l'association de mouvements anormaux de trois types :

- un tremblement grossier et irrégulier, diminuant au repos, évident aux doigts, membres supérieurs tendus, mais aussi intéressant la langue, la face et les membres inférieurs ;
- des myoclonies multifocales, secousses grossières de plusieurs groupes musculaires, en imposant pour des mouvements convulsifs, mais que l'on arrive à calmer en immobilisant le membre ;
- un astérixis décrit initialement dans le coma hépatique, qui est une succession de mouvements soudains de chute de la main, réalisant comme des battements palmaires d'où le terme de *flapping*, recherché les membres supérieurs étendus doigts écartés. Ce signe, interprété comme une succession de brèves interruptions du tonus musculaire, fait penser à la chute en avant brutale de la tête de quelqu'un qui somnole et qui la relève tout à coup en se réveillant. Il faut bien dire qu'en pratique il existe beaucoup de formes frustes avec simplement un léger tremblement irrégulier des doigts, une légère rotation du poignet et parfois de brusques secousses des doigts et dorsiflexions du poignet. Il existe des formes où l'astérixis

des mains, asynchrone, s'est étendu aux pieds, à la face et à la langue, réalisant comme un grand tremblement, confondu avec des myoclonies généralisées voire avec un état de mal convulsif.

Pour être évocateurs d'encéphalopathie métabolique, ces signes, et l'astérisis en particulier, ne sont spécifiques d'aucune étiologie particulière, et sont décrits aussi bien dans les hémorragies intracrâniennes que dans les empyèmes cérébraux, l'intoxication au CO ou le surdosage en psychotropes.

Parmi les encéphalopathies métaboliques, l'astérisis existe aussi bien dans les comas hypoglycémique, hypercapnique, urémique, acidocétosique, hyperosmolaire, nombre de comas toxiques que dans l'EH. C'est là encore, le contexte et quelques examens biologiques d'urgence très simples qui orienteront le diagnostic.

En 1998, une conférence internationale d'experts gastroentérologues [2] a proposé de retenir trois types étiologiques : un type A par défaillance hépatique aiguë, un type B par shunt portosystémique sans maladie hépatique intrinsèque, un type C par shunt portosystémique lié à une cirrhose ou une hypertension portale.

Sur le plan clinique, et pour simplifier, nous retiendrons qu'il existe :

- **une forme aiguë** (l'essentiel du type A) avec insuffisance hépatique aiguë par hépatite fulminante ou nécrose toxique. Le coma profond est d'apparition rapide avec ictère, convulsions et décérébration. Il existe une hypertension intracrânienne majeure et le pronostic est dépendant de la transplantation hépatique. Cette forme n'est pas celle habituelle du cirrhotique et lorsqu'une insuffisance hépatique grave est déclenchée par une complication de la cirrhose, le pronostic est catastrophique ;
- **une forme subaiguë** qui est celle qui nous intéresse ici, liée aux effets délétères chroniques du shunt portosystémique secondaire à la cirrhose. Dans tous les cas, l'EH est précipitée par une cause déclenchante, complication de la cirrhose ou cause iatrogène. Son début peut être difficile à préciser. C'est le plus souvent un syndrome confusionnel calme, avec agitation dans 10 à 20 % des cas. L'hyperventilation est constante avec alcalose ventilatoire ou mixte.

Il est admis de retenir une évolution en quatre stades [2] [3] [4] :

- stade I : euphorie ou dépression, légère confusion, monotonie de la voix, inversion du rythme nyctéméral, l'astérisis peut être absent ;
- stade II : léthargie et confusion franches, astérisis, ondes triphasiques à l'EEG ;
- stade III : seule une réponse verbale incohérente est obtenue, astérisis et ondes triphasiques à l'EEG ;
- stade IV : coma, seule réponse à la douleur, astérisis, activité delta à l'EEG.

Dès le stade II, on retrouve tout ou partie des signes décrits d'encéphalopathie métabolique, en particulier la conservation des réflexes pupillaires, la déviation conjuguée tête et yeux vers le bas, parfois même un *bobbing* oculaire, l'astérisis, un syndrome pyramidal ou extrapyramidal bilatéral et ces signes en foyer trompeurs de type hémiparésie, réaction stéréotypée unilatérale ou convulsion. Quand la cause déclenchante est bien traitée, l'épisode d'EH est réversible. En général, ces malades ont des fonctions hépatiques conservées mais ils peuvent, à cette occasion, les aggraver et il persiste souvent des troubles neuropsychiques discrets, détectables par des tests psychomoteurs adaptés. Ces troubles seraient d'ailleurs retrouvés chez plus de la moitié des cirrhotiques ;

- **une forme chronique** liée également à la cirrhose et constituée de troubles neurologiques irréversibles apparus progressivement : syndrome extrapyramidal, parfois un syndrome parkinsonien majeur, signes de

dégénérescence cérébelleuse, myélopathie transverse (paraparésie spastique avec syndrome pyramidal), démence [5].

Le diagnostic est facile quand ce tableau est corrélé à des signes de cirrhose. En France, les trois étiologies principales des cirrhoses sont l'alcoolisme, pour 70 % des cas, l'hépatite virale C et la stéatohépatite non alcoolique, suivis par l'hépatite virale B, l'hémochromatose, l'hépatite auto-immune et la cirrhose biliaire primitive.

Il existe probablement environ 150 000 malades souffrant de cirrhose éthylique en France, et un tiers de ces cirrhoses sont asymptomatiques, donc compensées mais méconnues et dont le diagnostic ne sera fait que tardivement à l'occasion de la première décompensation. La sévérité de la cirrhose est cotée par le score de Child Pugh détaillé par ailleurs [6].

L'examen clinique va donc rechercher :

- **des signes de cirrhose** (en particulier éthylique) et d'**hypertension portale**. Le *foetor hepaticus* est une odeur désagréable de l'haleine rappelant celle de la chair de poisson en décomposition (ammoniac). Des angiomes stellaires, un ictère conjonctival, des ongles blancs striés transversalement, une maladie de Dupuytren, une parotidose, une perte de la pilosité, une gynécomastie font penser à la cirrhose alcoolique. Les cirrhoses virales n'ont de signes particuliers que ceux de l'hypertension portale (ascite, gros foie, grosse rate, varicosités abdominales). Obésité, hypertension artérielle et diabète orientent vers une stéatohépatite non alcoolique, de plus en plus fréquente. Dans l'hémochromatose sont associés mélanodermie, koïlonychie, diabète et cardiomyopathie dilatée. La cirrhose auto-immune survient, dans 80 % des cas, chez la femme dans un contexte de maladie dysimmunitaire, thyroïdienne en particulier. Prurit, sclérodémie et hippocratisme digital caractérisent la cirrhose biliaire qui se produit chez la femme, dans 90 % des cas. La très rare maladie de Wilson intéresse le sujet jeune ; les troubles neuropsychiques sont précoces et il existe un anneau cornéen de Kayser-Fleischer vert ou brun ;

- **des signes d'une cause déclenchante** du trouble de conscience dans ce contexte.

Une fois éliminée l'hypoglycémie, les causes de l'EH subaiguë du cirrhotique regroupent essentiellement les circonstances de production ou d'apport excessif de substances azotées (dont l'ammoniac) qui empruntent le shunt portosystémique pour diffuser dans le cerveau :

- sang dans le tube digestif après une hémorragie gastro-intestinale (rupture de varice œsophagienne le plus souvent),
- toute infection, en particulier infection spontanée du liquide d'ascite, mais aussi urinaire, pulmonaire ou méningée,
- apport azoté alimentaire excessif,
- hyperazotémie de l'insuffisance rénale aiguë,
- toute hypokaliémie (par excès de diurétiques, par exemple) qui augmente l'ammoniémie veineuse rénale,
- toute alcalose et son hypokaliémie de transfert, en particulier celle liée à une déshydratation extracellulaire (diarrhée),
- constipation prolongée,
- hépatite alcoolique (rôle controversé de *Helicobacter pylori* qui augmenterait la production gastrique d'ammoniac),

· réalisation récente d'une anastomose portosystémique intrahépatique (TIPS pour *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), et on sait que 30 % de ces malades feront plusieurs épisodes d'EH [7].

Il existe aussi une action directe de médicaments qui sont mal métabolisés par le foie (anxiolytiques, analgésiques, corticoïdes, lévodopa et ses agonistes, antibiotiques) et dont les effets sont transitoirement exagérés et prolongés [8]. Des produits anesthésiques, curarisants au métabolisme hépatique, et antibiotiques donnés à dose normale peuvent précipiter une insuffisance hépatique aiguë chez le cirrhotique intubé et ventilé pour une infection grave.

Stratégie des examens complémentaires

Cette stratégie est simple et s'intègre dans la conduite à tenir en urgence.

Si le malade est connu de l'établissement son dossier est demandé.

Les fonctions vitales étant sécurisées, les premiers examens sont pratiqués en box ou en SAUV ; certains sont à lecture rapide et peuvent avoir une conséquence immédiate, d'autres seront exploités plus tard pour conforter ou infirmer un diagnostic.

Le malade est conditionné pour pouvoir bénéficier d'une TDM cérébrale en urgence. Le délai est adapté aux constatations d'examen clinique, le plus bref possible quand un hématome cérébral ou cérébelleux est suspecté.

- Examens à interprétation rapide :

- glycémie capillaire (hypoglycémie, hyperglycémie),
- température tympanique (contexte infectieux et hémocultures),
- hémoglobine capillaire (déglobulisation et commande de CGR),
- par un prélèvement artériel radial ou fémoral : pH, PaCO₂, PaO₂, HbCO, natrémie, kaliémie, lactatémie,
- radiographie pulmonaire au lit (foyer de pneumopathie, trouble de ventilation précoce par pneumopathie d'inhalation, épanchements pleuraux),
- après sondage urinaire : ECBU, bandelette (et pose d'une sonde urinaire pour mesure de la diurèse horaire quand la pression artérielle est instable).

- Examens à interprétation plus tardive :

- le reste du bilan pratiqué par voie artérielle et envoyé au laboratoire : première détermination de groupage ABO et Rhésus et recherche des ACI, ionogramme, calcémie, phosphorémie, azotémie, créatininémie, numération formule sanguine et plaquettes, TCA, TP et facteur V, albuminémie, bilirubinémie et CRP, enzymes hépatiques et musculaires, lipasémie, alcoolémie et toxiques associés. L'ammoniémie artérielle (normales de 18 à 70  mol/l) est un bon examen diagnostique quand le premier taux est supérieur à 70  mol/l. Certains ne le pratiquent plus en raison de ses contraintes de mesure (tube EDTA à transporter dans la glace), sa variabilité et son absence de parallélisme aux stades de l'EH ;
- ECG (troubles du rythme, troubles de repolarisation) ;
- échographie abdominale (ascite) ;

- ponction d'ascite (polynucléaires neutrophiles et culture) selon le contexte ;
- ponction lombaire (cytochimie, examen direct, culture) selon le contexte ;
- EEG selon le contexte (état de mal convulsif).

Le diagnostic formel de cirrhose n'est pas fait en urgence. Il sera beaucoup plus tardif, soit anatomopathologique soit reposant, de plus en plus actuellement, sur l'association d'analyses biologiques moins invasives, comme par exemple celle du Fibro-Test qui estime quantitativement la fibrose et l'inflammation (γ₂-macroglobuline, γ-GT et bilirubine totale augmentées, apolipoprotéine A1 et haptoglobine diminuées).

- **Il existe des diagnostics faciles** qui représentent la majorité des cas : hypoglycémie, contexte traumatique évident, cirrhose connue et facteur déclenchant d'encéphalopathie facile à affirmer (hémorragie digestive, ascite infectée, pneumopathie à pneumocoque, pose récente d'un TIPS), intoxication éthylique non compliquée ou intoxication au CO évidente.

- **Il existe des diagnostics plus difficiles** en particulier chez l'éthylique chronique dont la cirrhose est méconnue et qui présente une complication neurologique de l'éthylisme [9].

Les complications d'une intoxication éthylique massive peuvent être au premier plan avec hypotension, état de mal convulsif, pneumopathie d'inhalation hypoxémiant et hypoglycémie.

Il peut s'agir d'une manifestation de sevrage alcoolique avec installation en deux à trois jours d'un delirium tremens associant une grande désorientation temporo-spatiale hallucinatoire, des tremblements, une dysarthrie, une ataxie et des crises convulsives ; le malade est fébrile, tachycarde, hypotendu et déshydraté.

Il peut s'agir d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke dont le facteur déclenchant est une carence en vitamine B1. Un tiers de ces malades sont cirrhotiques et 80 % présentent une polynévrite des membres inférieurs. Le tableau, d'installation variable dans le temps, associe un syndrome confusionnel constant, des troubles oculomoteurs avec nystagmus, paralysie du VI et du regard conjuguée, un syndrome cérébelleux inconstant, parfois un syndrome hypertonique oppositionnel des membres et souvent une hypotension artérielle. Si on pense à prélever avant d'administrer la vitamine B1, le diagnostic sera affirmé par le dosage sérique de la vitamine B1, la pyruvicémie qui est augmentée et l'activité transcétolase sérique qui est diminuée. Non traitée, cette encéphalopathie est fatale. Lorsqu'elle est traitée avec retard, des séquelles neuropsychiques sont constantes, dont la plus célèbre est le syndrome de Korsakoff qui associe une amnésie antéro- et rétrograde, une anosognosie, des fabulations et fausses reconnaissances, les autres fonctions supérieures comme le langage et le jugement étant préservées.

Chez le grand alcoolique, une démyélinisation du corps calleux (diagnostic d'IRM) est responsable de l'encéphalopathie de Marchiafava-Bignami, dont la forme aiguë se présente comme un syndrome confusionnel avec troubles de conscience sévères, crises convulsives et hypertonie généralisée.

La myélinolyse centropontine (diagnostic d'IRM) est observée dans la moitié des cas chez l'éthylique chronique. Elle serait liée à la correction trop rapide d'une hyponatrémie et même plutôt à des à-coups d'hypernatrémie. Le malade est en quadriplégie flaccide, diplégie faciale, la parole et les réponses aux stimulations douloureuses sont absentes (*locked in syndrome*).

Des troubles de conscience sont parfois observés au sevrage de traitements prolongés par les barbituriques, opiacés ou benzodiazépines mais le contexte aide à y penser.

Un cirrhotique peut présenter plusieurs causes intriquées pour expliquer un trouble de conscience. Les

examens complémentaires décrits aident à procéder par élimination et on peut retenir en résumé :

- éliminer en premier une hypoglycémie, son traitement est facile ;
- suspecter une lésion intracérébrale expansive, son traitement est chirurgical ;
- une encéphalopathie métabolique peut aussi donner des signes focalisés ;
- le rôle diagnostique central de la TDM cérébrale ;
- toutes les encéphalopathies métaboliques ne sont pas une EH chez le cirrhotique;
- une EH est diagnostiquée par l'association de signes de cirrhose, d'hypertension portale et d'une cause déclenchante : hémorragie digestive, infection, médicament;
- les diagnostics différentiels de l'EH les plus difficiles sont représentés par les complications de l'alcoolisme chronique.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Le traitement commence, dans les premières minutes, par la stabilisation des fonctions vitales : oxygénation pour obtenir 94 % de SpO_2 , remplissage vasculaire par un HEA sur un cathéter périphérique pour obtenir 90 mmHg de PAS (110 mmHg chez le traumatisé crânien), désilet fémoral chez le malade en choc hémorragique. Le score de Glasgow est évalué après remontée de la pression artérielle et, si la protection des voies aériennes supérieures est décidée, on pratique par intubation oro-trachéale (étomidate, succinylcholine). Le respirateur est réglé, la sédation est minimale par midazolam seul : le but est de préparer le malade pour un transport, pour un examen, avant de le confier à l'anesthésiste ou au réanimateur de garde en ayant évité une pneumopathie d'inhalation de sombre pronostic.

Une surveillance électrocardioscopique a été installée de même qu'une prise de pression artérielle non invasive. Une pression artérielle invasive n'est nécessaire que chez le patient en choc hémorragique et plus tard pour les malades admis en réanimation, neurochirurgicaux ou choqués. Les sites de ponction artérielle et veineuse profonde seront préférentiellement fémoraux car la compression y est plus fiable en cas de trouble de l'hémostase, ce dont le cirrhotique est systématiquement suspect. Un sondage urinaire clos permet de prélever les urines, de surveiller la température et la diurèse horaire pour les premières 24 h.

Une sonde nasogastrique est parfois utile pour identifier une hémorragie digestive, après s'être assuré de la bonne protection des voies aériennes supérieures.

Les prélèvements étant faits, le malade reçoit les traitements immédiats et est conduit au scanner, au bloc ou en réanimation ; les principes thérapeutiques des pathologies circonstancielles et ceux de l'EH seront vus séparément.

Pathologies circonstancielles

Une hypoglycémie se traite par une perfusion de sérum glucosé à 30 % de 150 ml en 5 min.

Une urgence chirurgicale, neurologique ou abdominale, nécessite de confier le malade à l'équipe d'anesthésie au bloc opératoire.

Une hémorragie digestive est due, dans 60 à 80 % des cas, à la rupture d'une varice œsophagienne, puis, par ordre de fréquence, à un ulcère gastroduodénal (prise d'AINS, aspirine, corticoïdes, *Helicobacter*

pylori), une gastropathie d'hypertension portale, une rupture de varice cardiotubérositaire ou une œsophagite. Sa prise en charge est consensuelle et comporte, en traitement de première ligne pour l'hypertension portale, une endoscopie pour ligature quand l'état hémodynamique est stabilisé, associée à un traitement vasoactif à base de terlipressine (selon le poids entre 1 et 2 mg/kg en bolus i.v. toutes les 4 h). Mais la transfusion de concentrés de globules rouges a pu être débutée avant de confier le malade à l'anesthésiste, dès les premiers résultats (hémoglobine < 6 g/dl). L'amorce d'un choc hémorragique doit faire anticiper la commande d'autres produits sanguins labiles et prévenir l'hypothermie et l'acidose. La pose d'une sonde de tamponnement n'est qu'un ultime recours passant après la réalisation d'un TIPS. Avec cette stratégie et les progrès du traitement endoscopique, on a observé un recul de la mortalité de cette complication avec habituellement réversibilité complète de l'épisode d'EH.

Quand l'endoscopie identifie un ulcère, l'oméprazole 80 mg est d'emblée associé au traitement local et à une éradication de *Helicobacter pylori*. La chirurgie n'est envisagée qu'en cas d'échec de deux tentatives thérapeutiques endoscopiques.

Le premier traitement d'une acidocétose diabétique est l'insuline intraveineuse associée à la réhydratation. Dans l'acidocétose alcoolique, la glycémie est normale.

Une crise comitiale de type grand mal est fréquente au cours du sevrage, l'alcoolémie n'étant pas forcément nulle, mais surtout peut représenter un signe de localisation. Son traitement est consensuel depuis 10 ans et repose sur l'association de diazépam, 2 mg par minute jusqu'à cessation des convulsions, et de phénytoïne pour son effet d'action prolongée. Un état de mal convulsif réfractaire sera traité par thiopental après un bolus de 4 à 5 mg/kg et nécessite donc une intubation trachéale avec ventilation assistée.

Devant un delirium tremens évident, l'administration de diazépam, par 10 mg toutes les 5 min, ou de midazolam, par 2 mg toutes les 5 min, impose d'évaluer soigneusement la vigilance et la nécessité de protéger les voies aériennes supérieures.

Devant une intoxication alcoolique aiguë, on peut avoir à traiter immédiatement une hypoglycémie ou une convulsion ; seule l'agitation autorise à prescrire un neuroleptique sédatif, notamment la loxapine par ampoule de 50 mg. Certains préconisent l'injection de deux ampoules IVL de naloxone à titre diagnostique ; sans un relais au long cours de durée indéterminée, l'effet n'est que transitoire et beaucoup ne l'utilisent pas.

Lorsqu'un trouble de conscience est rapporté à une hépatite alcoolique aiguë, il est habituel de débiter une corticothérapie par 40 mg par jour de prednisolone.

La suspicion d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke nécessite après prélèvement l'administration de vitamine B1, 500 mg IVL.

L'infection bactérienne est systématiquement suspectée chez cet immunodéprimé permanent.

La fièvre n'est pas constante, l'hyperleucocytose non plus. Les prélèvements doivent donc être impératifs et rigoureux. Un traitement probabiliste est licite quand l'état hémodynamique est précaire, associant amoxicilline - acide clavulanique ou céphalosporine de 3^e génération à une fluoroquinolone, les aminosides étant évités en raison de leur toxicité rénale accrue.

Par exemple devant une ascite infectée (diagnostiquée sur un compte de plus de 250 polynucléaires neutrophiles par mm³, le germe n'étant pas indispensable au diagnostic), la céfotaxime, 2 g toutes les 12 h, est l'antibiotique de choix.

EH. Support physiopathologique

Les mécanismes pathogéniques ne sont pas encore clairement élucidés. Il n'y a pas un seul mécanisme mais sans doute l'intrication de plusieurs. Des attitudes thérapeutiques peuvent en découler. Les altérations sont périphériques et cérébrales [\[10\]](#) [\[11\]](#) [\[12\]](#).

À la périphérie, il y a avant tout augmentation de la production d'ammoniac dans l'intestin, shunt portosystémique, insuffisance hépatocellulaire qui abaisse la capacité de métabolisation des produits azotés, diminution de la masse musculaire par dénutrition et hyperactivité cytokinique qui réduit la synthèse de myosine et la capacité musculaire à métaboliser ammoniac et glutamine.

Dans le cerveau, la principale perturbation est initialement le taux élevé d'ammoniac que vont métaboliser les astrocytes, cellules cérébrales majoritaires. La conséquence en est un excès de production de glutamine cérébrale, considérée comme une osmole organique qui va tendre à garder de l'eau dans les cellules. Mais le rôle de l'ammoniac, connu depuis 1950, n'explique pas tout, même si plusieurs travaux récents continuent de l'impliquer fortement [\[11\]](#) [\[13\]](#) [\[14\]](#) [\[15\]](#).

Il existe ainsi une augmentation de la synthèse des acides aminés aromatiques aux dépens de celle des acides aminés à chaîne ramifiée (VAL, LEU et ILEU), conduisant à la synthèse de faux neurotransmetteurs tels que l'octopamine, qui remplacent la dopamine et la norépinéphrine.

Il existe aussi une synthèse anormale (qui pourrait être activée par l'ammoniac) de neurostéroïdes astrocytaires qui activent les récepteurs du système GABAergique, inhibiteur majeur de la neurotransmission, mais aussi des récepteurs à des benzodiazépines endogènes [\[16\]](#) [\[17\]](#).

Le rôle des perturbations astrocytaires est donc central (les neurones étant normaux dans l'EH), astrocytose dite de type II d'Alzheimer que les méthodes d'imagerie et d'exploration fonctionnelle modernes commencent à caractériser : IRM qui objective des hypersignaux T1 de structures de la base, comme le globus pallidus, qui seraient le siège d'un dépôt anormal en manganèse [\[18\]](#), spectroscopie en résonance magnétique qui suggère l'augmentation de synthèse de glutamine à partir de l'ammoniac, ce que confirment les études par tomographie d'émission de positrons et ammoniac marqué à l'azote 13. Récemment, on a montré qu'il existait, chez le cirrhotique, une forte expression de gènes codant pour des protéines neurotransmettrices, récepteurs périphériques de type benzodiazépines, isoformes de la monoamine oxydase et de la NO synthétase [\[10\]](#) [\[19\]](#). Même si les neurones restent normaux dans l'EH, ce sont les communications axonales entre astrocytes et neurones qui sont perturbées, donc la neurotransmission ainsi que la perfusion cérébrale ; l'autorégulation cérébrale des malades cirrhotiques serait préservée seulement lorsque la pression artérielle moyenne est conservée [\[20\]](#).

EH. Que proposer dans les 12 premières heures ?

On associe donc les mesures symptomatiques portant sur les fonctions vitales, en particulier hématose et maintien de 70 mmHg de pression artérielle moyenne, le traitement des pathologies circonstancielles, donc celui de la cause déclenchante, et quelques mesures s'inspirant des hypothèses pathogéniques évoquées.

Ces mesures visent d'abord à réduire la production d'azote et d'ammoniac, mais aucune n'est bien consensuelle même si elles sont largement réalisées en pratique [\[21\]](#).

La restriction azotée des premières heures ne semble avoir aucun effet et on peut prescrire 1,2 à 1,5 g/kg par jour d'azote au sein d'une ration calorique équilibrée de 30 kcal/kg par jour [\[22\]](#).

L'administration précoce de disaccharides non absorbés (lactulose ou lactilol) *per os* (30 à 120 ml par

jour), en sonde gastrique ou en lavement en cas d'iléus (300 ml dans de l'eau) dans le but d'obtenir trois selles molles par jour a toujours été controversée et une revue de la littérature récente portant sur 22 essais randomisés ne permet toujours pas de conseiller formellement cette pratique [23]. Il serait tout aussi efficace d'administrer de la néomycine (1 à 2 g), du métronidazole ou de la vancomycine dans le tube digestif. Certains associent l'injection i.m. de 1 mg de néostigmine, qui augmente le péristaltisme, à 2 l de solution de type polyéthylène glycol en sonde gastrique pour réduire la production et l'absorption des dérivés azotés intestinaux [24]. D'autres utilisent du benzoate de sodium qui réduit la production d'ammoniac rénal ou encore du L-ornithine aspartate pour améliorer l'incorporation azotée.

Il est possible qu'une expansion volémique initiale par de l'albumine réduise l'ammoniémie par augmentation de l'excrétion rénale d'ammoniac [25]. On sait que des substances toxiques liées à l'albumine peuvent être responsables d'insuffisance hépatique et d'ailleurs les techniques récentes de dialyse à l'albumine exploitent ses capacités à se lier et piéger ces substances (*molecular adsorbents recirculating system*), avec de bons résultats quand il s'agit de surdosages en anesthésiques comme le midazolam [26]. Cette technique a été utilisée dans une étude randomisée portant sur 18 malades cirrhotiques ayant une EH à l'occasion de l'acutisation de leur maladie sur un mode inflammatoire : l'amélioration de l'état de conscience est restée indépendante de l'ammoniémie comme de la pression artérielle et de la fonction rénale [27].

Il n'existe pas d'essai convaincant d'un bénéfice réel à perfuser des solutés à teneur augmentée en acides aminés à chaîne ramifiée, ni à administrer des agonistes dopaminergiques [28].

En revanche, l'effet du flumazénil, antagoniste des benzodiazépines est bien documenté. Une méta-analyse portant sur six essais contrôlés randomisés en double aveugle (641 malades cirrhotiques avec EH) montre que ce produit peut être administré en phase aiguë (1 à 2 mg en 5 à 10 min puis en général 1 mg par heure pendant 3 h) avec en moyenne 27 % d'amélioration clinique contre 3 % dans les groupes placebo [29] [30] [31].

Une indication de transfert en réanimation ou en unité de soins intensifs existe dès lors qu'une fonction vitale est à soutenir ou une surveillance intensive à assurer même quelques heures : nécessité de ventilation mécanique (intoxication, sédation à fortes doses), suites de neurochirurgie, hémorragie digestive avec transfusion massive, choc septique, insuffisance hépatique aiguë.

La première décompensation sous forme d'EH d'une cirrhose non alcoolique ou d'une cirrhose alcoolique avec sevrage avéré doit faire prendre contact ou orienter le malade dans un milieu spécialisé pour la transplantation hépatique.

CONCLUSION

La majorité des troubles de conscience chez le cirrhotique sont d'origine métabolique mais il ne faut jamais oublier d'éliminer une cause lésionnelle. Le contexte, l'examen clinique et quelques examens simples amènent à suspecter la survenue d'une EH pour laquelle il existe toujours une cause déclenchante et on pensera d'abord à une complication de la cirrhose.

Une fois les fonctions vitales prises en charge, le traitement associe celui de la cause déclenchante à des mesures de réduction de la production d'ammoniac et à l'administration de flumazénil. Dans ces conditions, l'EH est réversible tant que les fonctions hépatiques sont préservées. Le pronostic d'une décompensation chez le cirrhotique reste sévère : 50 % de mortalité à cinq ans.

RÉFÉRENCES

1 Pauwels A, Pines E, Abboura M, Chiche I, Lévy VG. Bacterial meningitis in cirrhosis: review of 16

cases. *J Hepatol* 1997 ; 27 : 830-4.

2 Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002 ; 35 : 716-21.

3 Quero Guillen JC, Carmona Soria I, Garcia Montes JM, Jimenez Saenz M, Herrieras Gutierrez JM. Hepatic encephalopathy: nomenclature, pathogenesis and treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2003 ; 95 : 135-42.

4 Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Drugs* 2000 ; 60 : 1353-70.

5 Kril JJ, Butterworth RF. Diencephalic and cerebellar pathology in alcoholic and nonalcoholic patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 1997 ; 26 : 837-41.

6 Moirand R, Deugnier Y. Prise en charge et surveillance de la cirrhose. *Encycl Méd Chir (Elsevier-Paris). Hépatologie*, 7-034-B-12. 2000 : 8 p.

7 Rousseau H, Joffre F, Vinel JP, Maquin P. Anastomose portosystémique intrahépatique transcutanée. *Encycl Méd Chir (Elsevier-Paris). Radiodiagnostic IV-Appareil digestif*, 33-665-A-40. 1994 : 10 p.

8 Durand F, Plessier A. Utilisation des médicaments chez le cirrhotique. *Encycl Méd Chir (Elsevier-Paris). Hépatologie*, 7-038-A-15. 2003 : 6 p.

9 Pomier-Layrargues G. Diagnostic des anomalies neurologiques au cours des hépatopathies chroniques. *Encycl Méd Chir (Elsevier-Paris). Hépatologie*, 7-014-C-15. 1999 : 4 p.

10 Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003 ; 2 : 122-30.

11 Jalan R, Shawcross D, Davies N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2003 ; 35 : 1175-81.

12 Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: update on molecular mechanisms. *Indian J Gastroenterol* 2003 ; 22 Suppl 2 : S11-S16.

13 Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, Redhead DN, Dejong CH, Hynd P, et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003 ; 37 : 1277-85.

14 Balata S, Damink SW, Ferguson K, Marshall I, Hayes PC, Deutz NE, et al. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology* 2003 ; 37 : 931-9.

15 Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 327-30.

16 Ahboucha S, Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular stand point. *Metab Brain Dis* 2004 ; 19 : 331-43.

17 Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004 ; 19 : 241-51.

- 18 Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 640-4.
- 19 Butterworth RF. Complications of cirrhosis. III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000 ; 32 (Suppl 1) : 171-80.
- 20 Strauss GI, Hansen BA, Herzog T, Larsen FS. Cerebral autoregulation in patients with end-stage liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 12 : 767-71.
- 21 Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005 ; 365 : 431-3.
- 22 Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004 ; 41 : 38-43.
- 23 Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomized trials. *BMJ* 2004 ; 328 : 1046-50.
- 24 Kiba T, Numata K, Saito S. Neostigmine and polyethylene glycol electrolyte solution for the therapy of acute hepatic encephalopathy with liver cirrhosis and ascites. *Hepatogastroenterology* 2003 ; 50 : 823-6.
- 25 Jalan R, Kapoor D. Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid. *Clin Sci (Lond)* 2004 ; 106 : 467-74.
- 26 Sen S, Ytrebo LM, Rose C, Fuskevaag OM, Davies NA, Nedredal GI, et al. Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein-bound drugs. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 496-501.
- 27 Sen S, Davies NA, Mookerje RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : 1109-19.
- 28 Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Dopamine agonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (4) : CD003047.
- 29 Laccetti M, Manes G, Uomo G, Lioniello M, Rabitti PG, Balzano A. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled study. *Dig Liver Dis* 2000 ; 32 : 335-8.
- 30 Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 361-72.
- 31 Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (2) : CD002798.