

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2013

THESE N°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance

du Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2013

Par

Mlle Fiona CHAUTANT

Née le 25 Juillet 1986 à St-Dié-des-Vosges

**EVALUATION DE L'UTILISATION DE LA
RIFAXIMINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE
L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE DU PATIENT
CIRRHOTIQUE AU CHU DE TOULOUSE.**

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

Madame le Docteur Véronique DUHALDE

JURY :

Président : Madame le Professeur Brigitte SALLERIN

1^{er} assesseur : Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

2^{ème} assesseur : Madame le Professeur Sylvie ROGEZ

3^{ème} assesseur : Madame le Docteur Brigitte BELLON

4^{ème} assesseur : Madame le Docteur Véronique DUHALDE

5^{ème} assesseur : Madame le Docteur Marie-Angèle ROBIC

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance

du Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2013

Par

Mlle Fiona CHAUTANT

Née le 25 Juillet 1986 à St-Dié-des-Vosges

**EVALUATION DE L'UTILISATION DE LA
RIFAXIMINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE
L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE DU PATIENT
CIRRHOTIQUE AU CHU DE TOULOUSE.**

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

Madame le Docteur Véronique DUHALDE

JURY :

Président : Madame le Professeur Brigitte SALLERIN

1^{er} assesseur : Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

2^{ème} assesseur : Madame le Professeur Sylvie ROGEZ

3^{ème} assesseur : Madame le Docteur Brigitte BELLON

4^{ème} assesseur : Madame le Docteur Véronique DUHALDE

5^{ème} assesseur : Madame le Docteur Marie-Angèle ROBIC

REMERCIEMENTS

Au Professeur Brigitte SALLERIN,

Vous avez accepté avec gentillesse de présider ce jury et je vous en remercie très sincèrement. Soyez assurée de mon profond respect.

Au Professeur Christophe BUREAU,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter spontanément la co-direction de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, votre implication et votre aide plus que précieuse tout au long de cette étude. Vous m'avez incitée à diffuser ce travail et je vous en remercie vivement. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Au Professeur Sylvie ROGEZ,

Vous avez accepté de faire partie de ce jury et de donner une appréciation sur cette thèse. Que mes remerciements les plus sincères vous soient exprimés par ce travail.

Au Docteur Brigitte BELLON,

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de l'équipe du pôle Digestif avec autant de sympathie et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Véronique DUHALDE,

Tu m'as fait le plaisir de me proposer ce travail et de plonger avec moi, pour la toute première fois, dans l'aventure d'une direction de thèse. Je t'en suis extrêmement reconnaissante, je ne pouvais espérer mieux ! J'espère que ce travail sera à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée. Merci pour ton aide et tes encouragements, même à distance !

Un grand merci pour ces 6 mois passés au pôle Digestif où tu m'as fait aimer la Pharmacie Clinique en conciliant rigueur, dynamisme et bonne humeur ! J'espère appliquer les mêmes « doctrines » dans ma pratique quotidienne.

Au Docteur Marie-Angèle ROBIC,

Je te remercie de t'être rendue disponible pour juger ce travail. J'ai beaucoup appris durant ces 6 mois dans le service des soins intensifs dont je garde un très bon souvenir.

A mon petit-frère, Victor

A tous nos moments de bonheur, aux vacances, à nos fous rires,
Il faut garder tout ça en tête,
A ton courage et ta force qui m'ont toujours poussée vers l'avant,
Je suis si fière de toi,
Tu me manques tellement mon loulou.

A ma maman,

Merci d'être comme tu es : forte, vraie, drôle, « tornadesque », modeste (?), unique !
Tu as toujours pris soin de moi et tu as su m'entourer de tout ton amour, à chaque instant.
Merci de m'avoir soutenue (et supportée parfois !) au cours de ces nombreuses années
d'études,
Il nous reste encore plein de belles choses à partager et du monde à rendre fier...

A mes grands-parents,

A tous ces bons souvenirs qui m'accompagnent.

A Manu,

Merci d'être à nos côtés et de prendre soin de maman,
Continue de nous faire rire avec tes blagues (toujours de très bon goût !) pour ma part je laisse
tomber !

A toute la clique : Victor « moi », Matthieu, Paul et Maud : merci pour tout...

Une pensée pour Zeph.

A mes amis et à toutes les personnes qui me sont chères,

Emilie, la plus vieille d'entre tous, sur les bancs de l'école Paul Elbel.

Dorothee, Sophie V, Audrey, Delph, Aurore, merci pour tous ces bons moments et tous ceux qu'il reste à venir ; à présent je vais pouvoir profiter sans culpabiliser !

Camille, Sophie C, Caro, en espérant vous revoir très vite.

Marion, en souvenir de cette 1^{ère} année mémorable à Limoges et de ton pêcher mignon pour les sous-pulls...! Promis je ne dirai plus jamais non ! Je te souhaite plein de bonheur pour cette nouvelle aventure.

Yamen, pour qui, bizarrement, la pizzeria du Futuroscope défie toute concurrence !

Liselotte, co-interne de choc, la seule avec qui l'on peut chanter Lady lay sans complexe!

Marlène, à présent nous allons à nouveau pouvoir tenter de conquérir le monde ... et les Suédois !

Allo, Anne-So ?

Sylvain, Isa, Charlène, Flavie, Laure, Sophie R, Olivia, Clément, Fanny, Sébastien, Michael, Aurélie, Béné ... pour tous ces bons moments partagés.

Sophie W, Hélène, maintenant plus d'excuses... (Dimanche prochain, quelle heure ?).

Charlotte, merci pour tout ce que tu m'as transmis avec toujours autant d'humour et ton précieux soutien.

Cécile, un grand merci pour toutes les connaissances partagées dans le domaine de la Gériatrie et au-delà. Merci pour ta compréhension et ton soutien durant ces 6 derniers mois.

Au Dr Philippe Cestac, je mesure l'immense chance que vous m'avez donnée en m'accueillant dans l'équipe de Gériatrie-Psychiatrie. Soyez assuré de ma profonde estime.

A toute l'équipe de la Sté, vous m'avez fait passer un semestre détonant !

A toute l'équipe de l'UF1, merci de m'avoir accueillie avec autant de sympathie !

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert (jusqu'au 8/10/2012)	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique (jusqu'au 28/02/2013)	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles IMMUNOLOGIE	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ODART Nicole (surnombre à compter du 19.12.2011)	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIostatistique
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES** :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<u>MAITRES DE CONFERENCES</u> :	
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<u>PROFESSEUR :</u>	
ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
<u>ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :</u>	
IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
Introduction	16
PARTIE 1 : Encéphalopathie hépatique et rifaximine, données générales	18
1. L'encéphalopathie hépatique	19
1.1 Histoire naturelle et épidémiologie	19
1.1.1 Cirrhose	19
1.1.2 Encéphalopathie hépatique.....	21
1.2 Classification	24
1.3 Physiopathologie	29
1.3.1 L'hyperammoniémie	29
1.3.1.1 <i>Origine de l'hyperammoniémie</i>	29
1.3.1.2 <i>Conséquences de l'hyperammoniémie</i>	32
1.3.2 L'inflammation.....	36
1.3.2.1 <i>Activation microgliale</i>	37
1.3.2.2 <i>Translocation bactérienne</i>	37
1.3.2.3 <i>Dysfonction des polynucléaires neutrophiles</i>	39
1.4 Conséquences de l'encéphalopathie hépatique	41
1.4.1 Conséquences neuropsychologiques	41
1.4.1.1 <i>Attention</i>	41
1.4.1.2 <i>Mémoire</i>	42
1.4.1.3 <i>Psychomotricité</i>	42
1.4.2 Altération de la qualité de vie	42
1.4.3 Accidents de la route	43
1.5 Diagnostic.....	44
1.5.1 Encéphalopathie hépatique minimale.....	44
1.5.1.1 <i>Explorations neuropsychologiques</i>	44
1.5.1.2 <i>Explorations neurophysiologiques</i>	47
1.5.1.3 <i>Imageries cérébrales</i>	48
1.5.1.4 <i>Recommandations internationales</i>	48
1.5.2 Encéphalopathie hépatique clinique.....	49

1.6 Encéphalopathie hépatique et anastomose porto-cave par voie transjugulaire (TIPS)	51
1.7 Traitements	53
1.7.1 Traitements des facteurs déclenchants	53
1.7.2 Traitements basés sur l'hypothèse ammoniacale	54
1.7.2.1 Diminuer la production/l'absorption d'ammoniac	54
1.7.2.2 Favoriser la détoxification extra-hépatique de l'ammoniac	60
2. La rifaximine	63
2.1 Caractéristiques pharmacologiques	63
2.1.1 Mécanisme d'action et spectre d'activité	63
2.1.2 Pharmacocinétique	64
2.1.2.1 Absorption	64
2.1.2.2 Distribution.....	64
2.1.2.3 Métabolisme et excrétion.....	65
2.1.3 Interactions médicamenteuses.....	65
2.2 Effets indésirables	65
2.3 Risque de résistance bactérienne.....	66
2.4 Indications, posologies et modalités de dispensation.....	66
2.4.1 Encéphalopathie hépatique.....	66
2.4.2 Autres indications.....	68
2.4.2.1 Diarrhées du voyageur	68
2.4.2.2 Syndrome de l'intestin irritable (SII).....	68
2.4.2.3 Maladie inflammatoire chronique intestinale	69
2.4.2.4 Infection à <i>Clostridium difficile</i> (ICD)	69
2.4.2.5 La maladie diverticulaire	70
2.5 Efficacité de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique	71
2.5.1 Encéphalopathie hépatique minimale.....	71
2.5.2 Encéphalopathie hépatique clinique.....	72
2.5.2.1 Rifaximine versus disaccharides non absorbables et autres antibiotiques.....	72
2.5.2.2 Place de la rifaximine dans la stratégie thérapeutique.....	72
2.5.2.3 Durabilité de la réponse	78
2.5.3 TIPS et encéphalopathie hépatique	78
PARTIE 2 : Evaluation de l'utilisation de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique du patient cirrhotique au CHU de Toulouse	79
Introduction	80
1. Matériels et méthodes	81

1.1 Schéma et objectifs de l'étude.....	81`
1.2 Population étudiée	81
1.3 Mode de recrutement.....	82
1.4 Déroulement de l'étude	82
1.5 Critères de jugement principaux	84
1.6 Facteurs associés à la réponse au traitement	84
1.7 Analyse statistique.....	84
2. Résultats	86
2.1 Analyse descriptive	86
2.1.1 Population étudiée	86
2.1.2 Prise en charge thérapeutique.....	87
2.1.3 Evènements d'encéphalopathie hépatique	89
2.1.4 Episodes infectieux	92
2.2 Analyse de l'efficacité du traitement par rifaximine.....	93
2.2.1 Analyse des critères de jugement	93
2.2.2 Apparition du premier épisode d'encéphalopathie hépatique	96
2.2.3 Disparition de l'EH persistante	97
2.2.4 Facteurs associés à la réponse au traitement	98
3. Discussion	101
3.1 Principaux résultats	101
3.1.1 Analyse descriptive	101
3.1.2 Analyse de l'efficacité du traitement	102
3.2 Limites.....	104
3.3 Points forts.....	104
Conclusion.....	105
BIBLIOGRAPHIE	106
LISTE DES PUBLICATIONS	122
SERMENT DE GALIEN.....	123

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Circulation hépatique	20
Figure 2 : Histoire naturelle des complications de la cirrhose alcoolique	22
Figure 3 : Catégories de l'encéphalopathie hépatique de type C	25
Figure 4 : Nouvelle classification de l'encéphalopathie hépatique	28
Figure 5 : Cycle de l'urée	30
Figure 6 : Ammoniac et réactions enzymatiques	30
Figure 7 : Métabolisme inter-organe de l'ammoniac	31
Figure 8 : Mécanisme de détoxification cérébral de l'ammoniac	33
Figure 9 : Voie du glutamate-NO-GMPc	34
Figure 10 : Interaction entre ammoniac, PBR, neurostéroïdes et GABA dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique.	35
Figure 11 : Neuroinflammation et encéphalopathie hépatique	37
Figure 12 : Relation entre alcool, intestin et foie	39
Figure 13 : Polynucléaires neutrophiles et neuro-inflammation	39
Figure 14 : Physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique	40
Figure 15 : Altération de la qualité de vie chez les patients en EHM, selon le SIP-score	43
Figure 16 : Les 5 tests du PHES	45
Figure 17 : Localisation du TIPS	51
Figure 18 : Ammoniac et nutrition	55
Figure 19 : Mécanisme d'action des disaccharides non absorbables	56
Figure 20 : Réaction induite par la L-ornithine-L-aspartate	62
Figure 21 : Pharmacocinétique de la rifaximine comparée à la néomycine et à la rifampicine	64
Figure 22 : Déroulement de l'étude	83
Figure 23 : Illustration graphique de l'analyse des critères de jugement pour l'ensemble de la cohorte et pour les sous-groupes « prévention de l'EH récidivante » et « traitement de l'EH persistante ».	94
Figure 24 : Courbe de Kaplan-Meier, probabilité de récurrence d'EH dans le sous-groupe « prévention de l'EH récidivante ».	96
Figure 25 : Courbe de Kaplan-Meier, probabilité de disparition de l'EH persistante dans le sous-groupe « prévention de l'EH récidivante ».	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : score de Child-Pugh	21
Tableau 2 : Classification de l'encéphalopathie hépatique	24
Tableau 3 : Les critères de West-Haven.....	26
Tableau 4 : Algorithme de gradation de l'encéphalopathie hépatique (HESA).....	27
Tableau 5 : Nouvelle classification de l'encéphalopathie hépatique	28
Tableau 6 : Diagnostic différentiel de l'encéphalopathie hépatique	50
Tableau 7 : Facteurs déclenchants et traitements correspondants	53
Tableau 8 : Activité antibactérienne de la rifaximine.	63
Tableau 9 : Rifaximine utilisée dans le traitement de l'EHC, analyse récente de la littérature	75
Tableau 10 : Principales caractéristiques de la population à l'inclusion.	87
Tableau 11 : Principales caractéristiques du traitement par rifaximine	89
Tableau 12 : Description des évènements d'encéphalopathie, dans l'ensemble de la cohorte	91
Tableau 13 : Facteurs précipitants des évènements d'EHC favorisés.....	91
Tableau 14 : Description des épisodes infectieux.	92
Tableau 15 : Analyse des critères de jugement pour l'ensemble de la cohorte et pour les sous-groupes « prévention de l'EH récidivantesé et « traitement de l'EH persistante ».....	93
Tableau 16 : Analyse des critères de jugement au sein d'un sous-groupe particulier : les patients TIPsés.....	96
Tableau 17 : Facteurs associés à la survenue d'encéphalopathie hépatique en présence de rifaximine, dans l'ensemble de la cohorte. Les variables qualitatives sont données en valeur absolue et pourcentage ; les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart- type.....	99
Tableau 18 : Facteurs associés à la survenue d'encéphalopathie hépatique en présence de rifaximine, dans le sous-groupe « prévention de l'EH récidivante ». Les variables qualitatives sont données en valeur absolue et pourcentage ; les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type.	100

LISTE DES ABREVIATIONS

ACG : American College of Gastroenterology
ADH : Anti-Diuretic Hormon
ALAT : Alanine-Aminotransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASAT : Aspartate-Aminotransférase
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CDR : Cognitive Drug Research
CFF : Critical Flicker Frequency
CHC : Carcinome Hépatocellulaire
CLDQ : Chronic Liver Disease Questionnaire
DST : Digit Symbol Test
EEG : Electroencéphalogramme
EH : Encéphalopathie Hépatique
EHC : Encéphalopathie Hépatique Clinique
EHM : Encéphalopathie Hépatique Minimale
FDA : Food and Drug Administration
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
GGT : Gamma Glutamyl Transférase
HTP : Hypertension Portale
ICD : Infection à *Clostridium difficile*
ICT : Inhibitory Control Test
ISHEN : International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen metabolism
ISLA : Infection Spontanée du Liquide d'Ascite
LOLA : L-ornithine-L-aspartate
LTT : Line Tracing Test
MELD : Model for End-Stage Liver Disease
NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis
NCT : Number Connection Test
PAL : Phosphatases alcalines
PBR : Peripheral Benzodiazepine Receptor

PHES : Psychometric Hepatic Encephalopathy Score

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PSE : Portosystemic Encephalopathy

RBANS : Repeatable Battery for the Assessment of Neurological Status

RNOS : Reactive nitrogen oxygen species

SDT : Serial Dotting Test

SII : Syndrome de l'intestin irritable

SIP : Sickness Impact Profil

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

TP : Taux de Prothrombine

VO : Varices Oesophagiennes

Introduction

L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique complexe survenant le plus souvent dans un contexte de dysfonction hépatique aiguë (hépatite fulminante) ou chronique. Les manifestations cliniques de l'encéphalopathie hépatique couvrent un large spectre allant de troubles mineurs des fonctions supérieures jusqu'au coma.

L'encéphalopathie hépatique associée à une dysfonction hépatique chronique intéressera uniquement notre travail. Il s'agit d'une des principales complications de la cirrhose. Elle se présente sous deux formes : l'encéphalopathie hépatique minimale (EHM), dépourvue de signes cliniques apparents, et l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC).

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'apparition de cette complication restent, cependant, encore incomplètement élucidés, expliquant le manque de solutions thérapeutiques efficaces. Au cours de la dernière décennie, des progrès considérables ont néanmoins été apportés, dans différents domaines, avec le développement de nouveaux outils. On note par exemple : la classification de l'encéphalopathie hépatique (1), l'évaluation des performances cognitives, le diagnostic de l'EHM, l'évaluation des conséquences de l'encéphalopathie hépatique sur la qualité de vie, l'imagerie cérébrale et l'évaluation de la circulation porto-systémique.

Pourtant, l'encéphalopathie hépatique constitue toujours une problématique majeure. Elle présente un fort retentissement sur la qualité de vie (2,3) et la survie des patients (4–7).

La prise en charge thérapeutique repose, en premier lieu, sur le traitement des facteurs précipitants, le cas échéant (infections, hémorragie, troubles hydro électrolytiques, ...), mais aussi, très largement, sur l'utilisation d'un disaccharide non absorbable, le lactulose.

Depuis 2010, un médicament, déjà autorisé sur le marché américain et dans certains pays européens, est apparu en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : la rifaximine. Il s'agit d'un antibiotique faiblement absorbé, dont l'efficacité, dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique, a été évaluée au cours de quelques études cliniques. Son efficacité a notamment été prouvée dans le cadre de la prévention secondaire des épisodes d'EHC (8). Cependant, les données de la littérature ne se limitent qu'à celles des essais cliniques. A notre connaissance, il n'existe pas de retour, notamment en France, sur l'utilisation et l'efficacité de la rifaximine en pratique clinique.

L'objectif de notre travail a donc été d'évaluer l'utilisation de la rifaximine et son efficacité dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique ainsi que de rechercher des

facteurs prédictifs de réponse à ce traitement, dans des conditions réelles d'utilisation. Cette étude a été menée dans les services d'Hépatogastro-entérologie et de Médecine Interne orientée vers les maladies digestives du CHU de Toulouse.

Nous exposerons, dans une première partie, des données générales sur l'encéphalopathie hépatique et la rifaximine. Une seconde partie présentera notre étude.

PARTIE 1 :

Encéphalopathie hépatique et rifaximine, données générales

1. L'encéphalopathie hépatique

1.1 Histoire naturelle et épidémiologie

1.1.1 Cirrhose

La cirrhose constitue le stade d'évolution ultime de nombreuses pathologies hépatiques chroniques, quelles qu'en soient les causes. En France, la prévalence de cette pathologie est estimée entre 2000 et 3300 cas par million d'habitants, avec une incidence totale de 150 à 200 nouveaux cas par an et par millions d'habitants. La cirrhose et ses complications sont responsables d'environ 15000 décès par an. Les étiologies les plus fréquemment retrouvées sont : l'alcool (50 à 75 % des cas), les infections virales hépatotropes (virus de l'hépatite C : 15 à 25 % ; virus de l'hépatite B : 5 %) et l'hépatite stéatosique non alcoolique (NASH). D'autres causes sont rencontrées plus rarement ; parmi elles : l'hémochromatose génétique (3 %), les hépatites auto-immunes (3 %), la cirrhose biliaire primitive (2 %), les hépatites médicamenteuses (1 %) et la cholangite sclérosante (1 %) (9).

La cirrhose fait suite au lent développement d'une dégénérescence extensive du parenchyme hépatique. Elle est caractérisée par une fibrose cicatricielle qui perturbe l'organisation lobulaire normale du foie et conduit à la formation de nodules hépatocytaires de régénération. Son histoire naturelle est, tout d'abord, caractérisée par une phase asymptomatique, appelée cirrhose « compensée ». A ce stade, les fonctions hépatiques sont relativement préservées ; aucune complication n'est présente. A un stade plus avancé, il existe une altération franche des fonctions hépatiques et des complications graves apparaissent ; on parle alors de « cirrhose décompensée ». Ces complications sont reliées à l'**hypertension portale** ou à l'**insuffisance hépatocellulaire** (10). Les principales complications sont : l'hémorragie digestive, l'ascite, le carcinome hépatocellulaire (CHC) et l'encéphalopathie hépatique.

En effet, en l'absence de cirrhose, le sang est véhiculé vers le foie par la veine porte, puis revient dans la circulation générale par les veines hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure (**Figure 1**). Chez le patient cirrhotique, cette circulation est entravée par le processus fibrotique, responsable d'une augmentation de la résistance vasculaire

intra-hépatique, mais aussi par la compression des veines hépatiques, par les nodules de régénération. Il se produit une stase sanguine dans le système porte et, de ce fait, une augmentation locale de la pression sanguine : on parle d'hypertension portale (HTP). L'HTP se traduit, hémodynamiquement, par une augmentation de la pression dans la veine porte excédant 15 mmHg ou par un gradient de pression entre le territoire portal et le territoire cave supérieur à 5 mmHg (11).

Elle induit la formation de veines collatérales porto systémiques (voies de dérivation anormales) et aboutit notamment au développement de varices œsophagiennes à l'origine d'une complication sévère de la cirrhose : l'hémorragie digestive haute.

L'HTP est aussi à l'origine d'une vasodilatation splanchnique, induisant une hypovolémie artérielle. Ce phénomène entraîne une stimulation des barorécepteurs et une activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et vasopressine-hormone anti-diurétique (ADH) ainsi que du système nerveux sympathique. Il résulte de l'ensemble une rétention hydrosodée rénale à l'origine d'une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale : on parle d'ascite, complication très fréquente et souvent révélatrice de la cirrhose alcoolique.

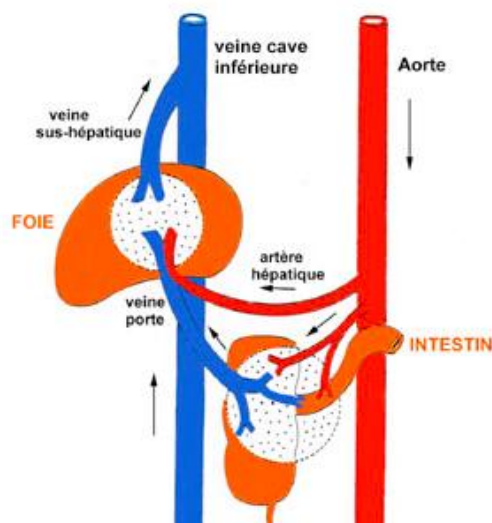


Figure 1 : Circulation hépatique

L'insuffisance hépatocellulaire résulte d'une destruction des hépatocytes et d'une diminution du débit sanguin hépatique perturbant qualitativement et quantitativement les échanges entre hépatocytes et système vasculaire. Elle est responsable d'une altération des différentes fonctions du foie : fonctions de synthèse, d'épuration et d'excrétion biliaire.

La sévérité de la cirrhose peut être évaluée à l'aide du score clinico-biologique de Child-Pugh. Il permet de définir 3 stades de gravité croissante, en fonction du nombre de points totalisés : stade A (5 à 6 points), stade B (7 à 9 points), stade C (10 à 15 points) (**Tableau 1**).

Nombre de points	1	2	3
Bilirubine $\mu\text{mol/L}$	< 35	35 à 60	> 60
Albumine g/L	> 35	28 à 35	< 28
Ascite	Absente	modérée	permanente
TP %	> 50	40 à 50	< 40
Encéphalopathie	absente	modérée	invalidante

Tableau 1 : score de Child-Pugh

Le score MELD (Model for end-stage liver disease) est aussi de plus en plus employé. Il s'étend de 5 à 40 (40 étant le score le plus grave) et comprend 3 variables : la bilirubine, l'INR et la créatinine.

1.1.2 Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est constituée de deux entités : l'encéphalopathie hépatique minimale (EHM) et l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC). Il n'existe pas de frontière précise entre ces deux présentations : on admet que l'EHC se présente comme la continuité de l'EHM ; leur physiopathologie semble commune (1).

La prévalence de l'EHM chez les patients cirrhotiques est élevée et varie de 20 à 60 % selon les populations étudiées et les moyens diagnostiques utilisés (12–14).

La prévalence de l'EHC est, selon les séries, de 30 % à 45 % (12).

La présence d'une EHM constituerait un facteur de risque de développement d'une EHC (15).

L'EHM est un facteur de mauvais pronostic. P. Amodio *et al.* ont montré que la présence d'une EHM est associée à une diminution de la survie à 1 an, indépendamment du score de Child (5).

Une étude scandinave (16) a permis d'estimer l'incidence des différentes complications de la cirrhose, par le suivi prospectif de 466 patients atteints de cirrhose alcoolique. En l'absence de complication au moment du diagnostic, l'incidence de l'EHC était de 4 % à 1 an et de 7 % à 5 ans. En comparaison, l'incidence de l'ascite était de 12 % à 1 an et de 27 % à 5 ans. En présence de complications, l'incidence annuelle d'EHC était plus élevée : en cas d'hémorragie digestive (11 %) ; d'ascite (15 %) ; d'ascite et d'hémorragie digestive associées (22 %). Enfin, la présence et le type de complications seraient des facteurs prédictifs étroits de la mortalité. L'EHC serait ainsi associée à un mauvais pronostic puisque la mortalité était de 64 % à 1 an et de 85 % à 5 ans après un premier épisode d'EHC (**Figure 2**).

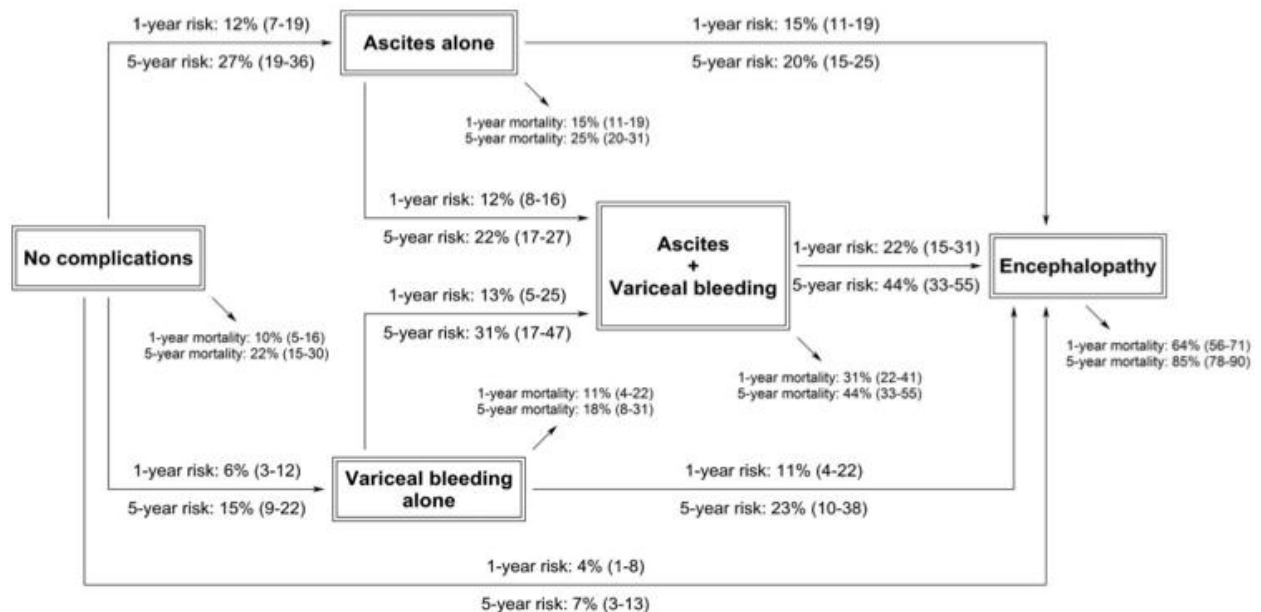


Figure 2 : Histoire naturelle des complications de la cirrhose alcoolique. D'après P. Jepsen et al. (16)

D'autres études ont montré que l'EHC est un facteur pronostique majeur :

- P. Ginès *et al.* retrouvaient des taux de survie à 5 ans, après un premier épisode d'EHC de 16 % en comparaison à 55 % chez les patients sans EHC (4).
- Dans une étude américaine, le taux de survie sans transplantation après un épisode d'EHC était de 42 % à 1 an et de 23 % à 3 ans (6).

- C.A. Stewart *et al.* ont montré qu'une EHC d'un stade supérieur ou égal à 2, selon les critères de West-Haven (cf partie 1.2 Classification), était prédictive de mortalité, indépendamment du score de MELD (7).

Ainsi, l'encéphalopathie hépatique apparaît comme une **complication fréquente** de la cirrhose mais de survenue plus tardive, dans l'évolution de la pathologie. Elle constitue un **facteur pronostique important**.

1.2 Classification

La classification actuelle de l'encéphalopathie hépatique a été proposée au cours d'une conférence de consensus, lors du 11^{ème} congrès mondial de Gastro-Entérologie à Vienne, en 1998 (1,17). Elle tient compte de l'étiologie et de la présentation clinique de l'encéphalopathie hépatique et distingue 3 catégories (**Tableau 2**).

Type	Description	Catégorie	Sous-catégorie
A	Encéphalopathie hépatique associée à l'insuffisance hépatique aiguë, sans cirrhose	-	-
B	Encéphalopathie hépatique associée à la présence de shunts porto-systémiques sans cirrhose	-	-
C	Encéphalopathie hépatique associée à la cirrhose	Episodique	Précipitée Spontanée Récurrenente
		Persistante	Modérée Sévère Traitement dépendante
		Minimale	-

Tableau 2 : Classification de l'encéphalopathie hépatique. D'après P. Ferenci *et al.* (1)

L'encéphalopathie hépatique de type C se divise en 3 catégories :

- **épisodique** : on observe un retour à un état neurologique normal entre deux épisodes.

Elle peut être qualifiée d'encéphalopathie hépatique :

- o *précipitée* : existence d'un facteur déclenchant.

Les facteurs déclenchants peuvent être de différentes natures : infections bactériennes, hémorragie digestive, perturbations hydro-électrolytiques (insuffisance rénale, déshydratation, médicaments diurétiques), prise de médicaments psycho-actifs, constipation.

- o *spontanée* : aucun facteur déclenchant n'est objectivé.
- o *récurrenente ou récidivante* : présentation d'au moins 2 épisodes d'EHC en 1 an.

- **persistante** : il y a persistance de l'EHC, on n'observe pas de retour à un état neurologique normal.

Il existe 3 sous-catégories :

- o *modérée* : EHC persistante de stade 1, selon les critères de West-Haven
 - o *sévère* : EHC persistante de stade 2 à 4, selon les critères de West-Haven
 - o *traitement dépendante* : réapparition de la symptomatologie dès l'arrêt des traitements efficaces.
- **minimale** : il existe des altérations neuropsychologiques sans signes cliniques francs d'encéphalopathie.

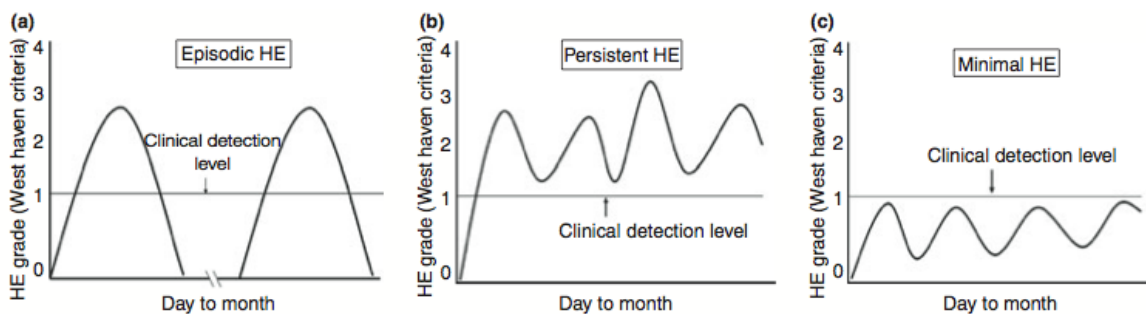


Figure 3 : Catégories de l'encéphalopathie hépatique de type C. D'après J. S. Bajaj (18)

Plusieurs systèmes ont été utilisés, au cours d'essais cliniques, pour quantifier la sévérité de l'encéphalopathie hépatique ; le score obtenu doit permettre une surveillance aisée de l'évolution clinique et de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique. On retrouve par exemple, l'index d'encéphalopathie porto-systémique (PSE) qui associe des paramètres cliniques (présence et intensité de l'astérisis, stade d'encéphalopathie), biologiques (ammoniémie) et neuropsychologiques (anomalies à l'électro-encéphalogramme) (19–22). Néanmoins, leur utilisation reste controversée en raison de leur manque d'objectivité. En pratique, les critères de West-Haven restent les plus largement utilisés. Ils permettent d'évaluer l'encéphalopathie hépatique selon 4 stades de gravité. L'évaluation porte sur l'état de conscience, le comportement, les fonctions intellectuelles et les symptômes neuromusculaires (**Tableau 3**). L'EHC de stade 1 et 2 requiert une évaluation neuropsychologique approfondie ; les symptômes neurologiques étant moins précis et d'avantage soumis à l'interprétation du clinicien (18). Le diagnostic des stades 3 et 4 est plus simple, basé uniquement sur l'examen clinique.

Les signes cliniques d'encéphalopathie hépatique habituellement recherchés en pratique sont des troubles de la vigilance, allant d'une simple obnubilation avec désorientation temporo-spatiale jusqu'au coma. Des signes neurologiques objectifs peuvent s'y ajouter : l'astérisis, l'hypertonie extra-pyramidale et l'hyperréflexie ostéotendineuse. Ces signes cliniques sont habituellement retrouvés lorsque le stade de l'encéphalopathie hépatique est supérieur ou égal à 2 selon les critères de West-Haven. Aucun de ces signes n'est spécifique de l'EHC : le diagnostic d'EHC reste donc un diagnostic d'élimination.

Stade	Conscience	Comportement et fonctions intellectuelles	Examen neuromusculaire
0	Normale	Normaux	Pas de signes cliniques et tests psychométriques normaux
1	Discrets troubles de la conscience	Troubles de l'attention, erreur de calculs	Astérisis mineur ou absent
2	Léthargie	Désorientation modérée, comportement inapproprié	Astérisis évident
3	Somnolence	Désorientation majeure	Hypertonie extrapyramidale, hyperréflexie
4	Coma	Coma	Posture de décérébration

Tableau 3 : Les critères de West-Haven (23)

Une adaptation de l'échelle de West-Haven a été proposée par une équipe américaine : l'algorithme de gradation de l'encéphalopathie hépatique (HESA : Hepatic Encephalopathy Scaling Algorithm). Elle reprend les critères de West-Haven en y associant des outils neuropsychologiques et permettrait une identification plus précise des stades 1 et 2 d'encéphalopathie hépatique (**Tableau 4**) (22).

Grade d'EH	Evaluation clinique	Evaluation neuro-psychologique	Détermination du grade d'EH
1	- Troubles du sommeil - Tremblements	- Calculs complexes - Capacité de construction - Durée d'attention courte - Dépression	≥ 4 critères : cliniques ou neuro- psychologiques
2	- Léthargie - Désorientation temporelle - Défaut d'articulation du discours - Hyper-réflexie - Comportement inapproprié	- Réponses ralenties - Anxiété - Amnésie des évènements récents - Calculs simples	≥ 2 critères cliniques et 3 critères neuro- psychologiques
3	- Somnolence - Confusion - Désorientation spatiale - Comportement étrange/agressivité - Clonie/rigidité/nystagmus/Babinsky	- Score de 0 sur l'échelle de mémoire de Wechsler	≥ 3 critères : cliniques ou neuro- psychologiques
4	- Pas d'ouverture des yeux - Pas de réponse verbale - Pas de réaction aux ordres simples	Non applicable	3 indicateurs

Tableau 4 : Algorithme de gradation de l'encéphalopathie hépatique (HESA). D'après T. Hassanein *et al.* (22)

En 2010, des modifications ont été apportées à cette classification au cours d'une conférence de consensus (24). Cette nouvelle approche se base sur la facilité de distinction entre les stades 1 et 2, de par la présence ou l'absence d'une désorientation temporo-spatiale et sur la distinction plus « hasardeuse » entre l'EHM et l'EHC de stade 1.

Ainsi, l'existence d'un astérisis ou d'une désorientation temporo-spatiale définit l'« **overt** » encéphalopathie (littéralement, encéphalopathie « évidente ») : elle regroupe les stades **2**, **3** et **4** de West-Haven. L'existence de perturbations des tests psychométriques, sans astérisis ni désorientation temporo-spatiale définit la « **covert** » encéphalopathie (littéralement, encéphalopathie « cachée ») : elle regroupe l'EHM et le **stade 1** de West-Haven. Cette classification est plus simple d'utilisation en pratique clinique courante et pour la réalisation d'essais cliniques (**Tableau 5**).

	Normal	Covert HE	Overt HE
Mental status	Not impaired	Not impaired	From desorientation through coma
Specialised tests (according to local expertise)	Not impaired	Impaired	Not specially required but will be abnormal
Asterixis	None	None	Present (except in coma)

Tableau 5 : Nouvelle classification de l'encéphalopathie hépatique. D'après J. S. Bajaj et al. (24)

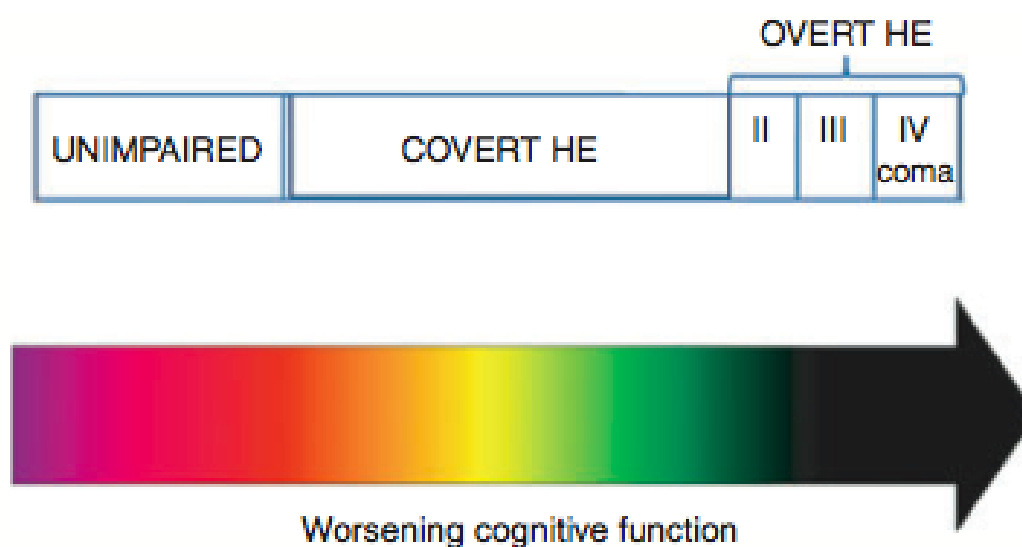


Figure 4 : Nouvelle classification de l'encéphalopathie hépatique. D'après J. S. Bajaj et al.(24)

1.3 Physiopathologie

La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique demeure encore incomplètement élucidée.

On admet que deux phénomènes participent à la survenue de l'encéphalopathie de type C : l'insuffisance hépato-cellulaire ou la présence de shunts porto-systémiques.

Depuis très longtemps, l'hyperammoniémie est reconnue comme un élément central. Cependant, depuis plusieurs années, on admet que l'encéphalopathie hépatique est la résultante d'un processus physiopathologique multifactoriel où plusieurs mécanismes sont intriqués. L'hyperammoniémie et l'inflammation y jouent un rôle majeur.

1.3.1 L'hyperammoniémie

1.3.1.1 Origine de l'hyperammoniémie

Métabolisme général

L'ammoniac est présent dans l'organisme sous deux formes : la forme ammoniac NH_3 et la forme ionisée ammonium NH_4^+ , majoritaire.

Le principal site de production physiologique de l'ammoniac est l'intestin. L'ammoniac est formé majoritairement au niveau du côlon et provient du métabolisme des protéines par les bactéries de la flore intestinale. Il est également issu de la dégradation de l'acide aminé glutamine, au niveau de l'intestin grêle et de la dégradation de 15 à 30% de l'urée formée au niveau hépatique. Cette dernière réaction a lieu dans la lumière intestinale, catalysée par l'uréase de certaines bactéries.

Les reins peuvent aussi produire et excréter l'ammoniac ; cela intervient dans l'équilibre acido-basique de l'organisme.

Chez un sujet sain, l'ammoniac est principalement détoxifié par le foie, via le cycle de l'urée (**Figure 5**). La synthèse hépatique de glutamine par combinaison d'une molécule d'ammoniac à une molécule de glutamate grâce à l'enzyme glutamine synthétase constitue une seconde voie de détoxification, minoritaire.

La masse musculaire est le deuxième site de détoxification de l'organisme. Les muscles squelettiques possèdent une enzyme, la glutamine synthétase permettant la formation équimolaire de glutamine à partir d'ammoniac et d'acide glutamique (**Figure 6**).

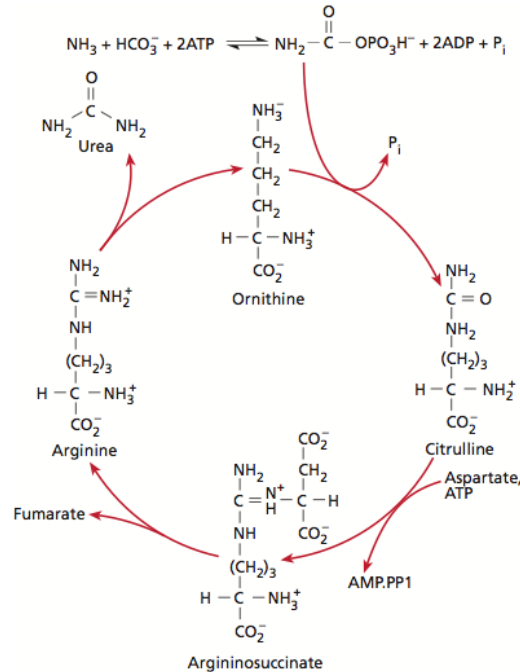


Figure 5 : Cycle de l'urée

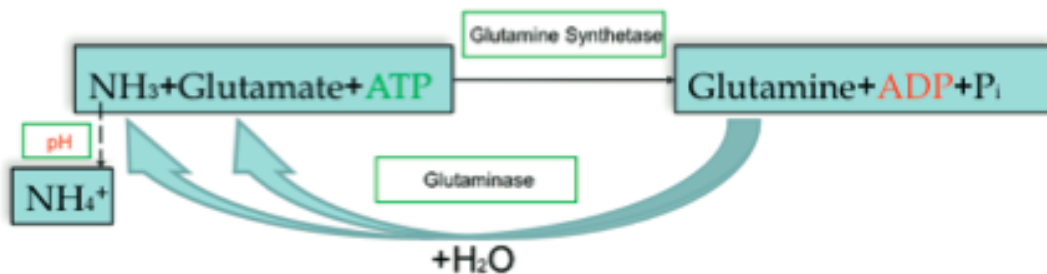


Figure 6 : Ammoniac et réactions enzymatiques

Chez le sujet cirrhotique, il existe un défaut de détoxification de l'ammoniac par le foie via le cycle de l'urée. Ceci est lié à l'insuffisance hépato-cellulaire d'une part et à la présence de dérivations porto-systémiques, d'autre part. La détoxification de l'ammoniac fait donc obligatoirement intervenir la synthèse de glutamine, pour palier ce déficit. Le site de détoxification musculaire n'est pas suffisant ; l'ammoniac étant régénéré à partir d'autres sites de l'organisme possédant une enzyme glutaminase (reins, cerveau, pancréas, épithélium

bronchique, muscle cardiaque, intestin grêle, plaquettes et fibroblastes) (25). Le cerveau devient alors le site de dégradation inéluctable de l'ammoniac (**Figure 7**).

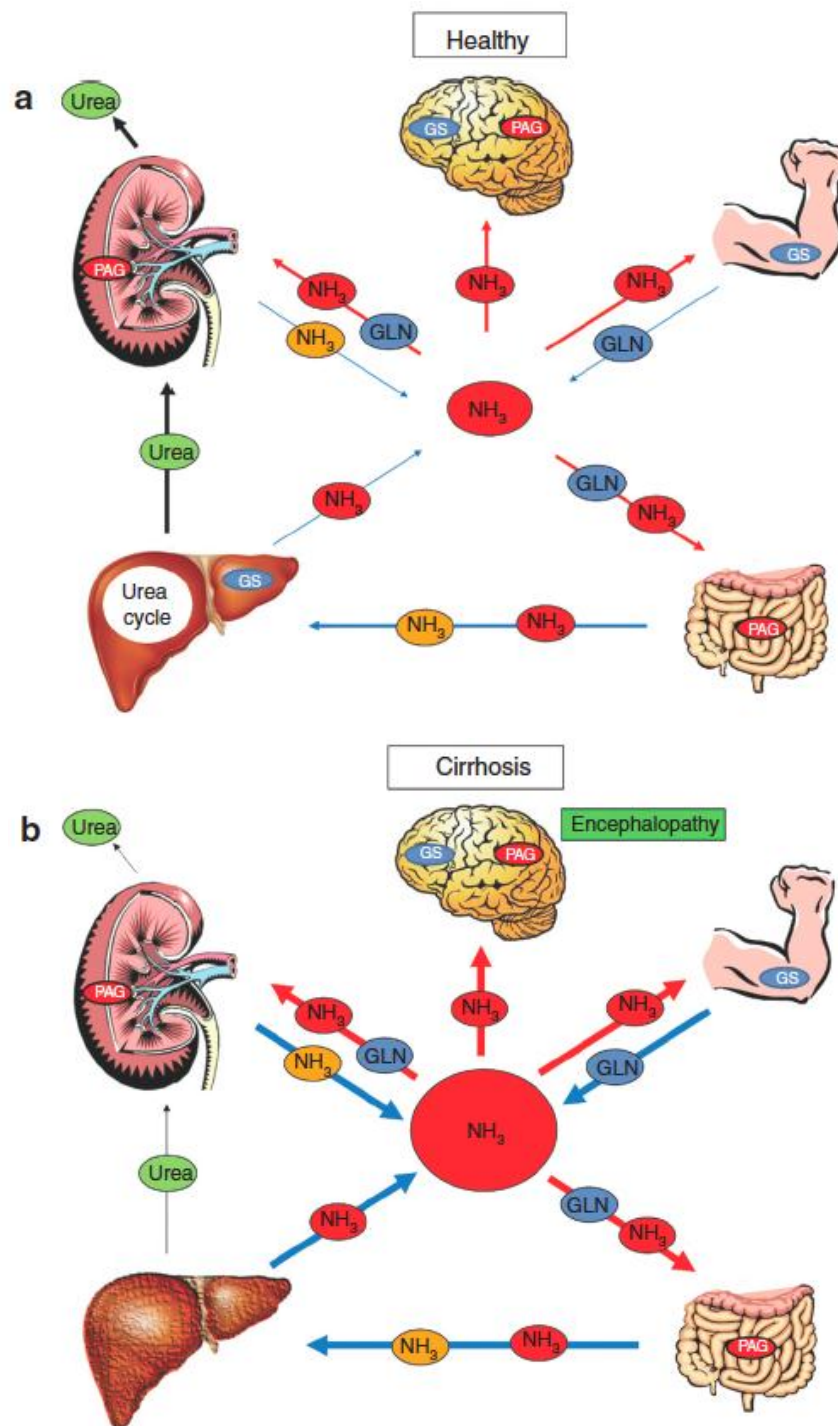


Figure 7 : Métabolisme inter-organe de l'ammoniac. D'après C.F. Rose (26)

a : sujet normal ; b : sujet cirrhotique

(GLN : glutamine ; GS : glutamine synthétase ; PAG : glutaminase ; rouge : NH₃ circulant ; bleu : GLN circulant ; orange : NH₃ dérivé de la glutamine)

Pullulation microbienne de l'intestin grêle

La pullulation bactérienne intestinale survient fréquemment dans le contexte de cirrhose et semblerait reliée à la sévérité de l'atteinte hépatique (27). Bien que le mécanisme exact ne soit pas connu, une diminution de la motilité intestinale semble être en cause (28).

A. Gupta *et al.* ont montré que la présence d'une EHM était associée à la pullulation bactérienne de l'intestin grêle, dans une population de 102 patients atteints de cirrhose. La pullulation microbienne du grêle est responsable d'une augmentation du taux d'ammoniac en raison de la présence de bactéries productrices d'ammoniac (29).

Prédisposition génétique

L'enzyme glutaminase est majoritairement présente dans les entérocytes. M. Romero-Gomez *et al.* ont montré que des variations alléliques du gène codant la glutaminase étaient à l'origine d'une augmentation de l'activité de cette enzyme et pouvaient prédisposer à la survenue de l'EHC. Cette étude suggère donc une prédisposition génétique à l'encéphalopathie hépatique (30).

L'hyperammoniémie, chez le patient cirrhotique, est donc liée à **un défaut de détoxification** par le foie, du fait de l'insuffisance hépato-cellulaire et de la présence de shunts porto-systémiques. Il existe aussi une **augmentation de production** secondaire à une pullulation microbienne et, en cas de prédisposition génétique, à une augmentation de l'activité enzymatique glutaminase entérocytaire.

1.3.1.2 Conséquences de l'hyperammoniémie

Hyperammoniémie et glutamine

Le troisième site de détoxification de l'ammoniac devient donc le cerveau (31). Les astrocytes, seules cellules capables de métaboliser l'ammoniac, sont la cible privilégiée de sa neuro-toxicité. Il s'agit de cellules macrogliales assurant un support physique et nutritionnel aux neurones. Ces cellules possèdent une enzyme : la glutamine-synthétase. Cette enzyme catalyse la réaction permettant la synthèse équimolaire de glutamine à partir d'ammoniac et

d'acide glutamique. Par cette réaction, les molécules de glutamine s'accumulent dans la cellule, provoquant, par effet osmotique, une ballonnisation astrocytaire (ou œdème intracellulaire) (32). Ce phénomène est partiellement compensé par l'élimination de molécules osmotiquement actives tels le myo-inositol, aboutissant à un œdème cérébral de bas grade (33). Les molécules de glutamine sont, en grande partie, transportées au niveau mitochondrial. Elles y sont clivées en glutamate et ammoniac, sous l'action d'une glutaminase. L'ammoniac généré en grande quantité est responsable de la production de radicaux libres et d'un stress oxydatif et nitrosatif entraînant la production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (RNOS). Il en résulte une dysfonction mitochondriale et une perturbation du métabolisme énergétique de la cellule. Les phénomènes d'œdème astrocytaire et de stress oxydatif/nitrosatif semblent s'auto-entretenir (**Figure 8**).

L'hyperammoniémie entraîne non seulement la formation de RNOS au niveau astrocytaire mais aussi dans l'ensemble de la microglie (activation microgliale) et au niveau des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique (34).

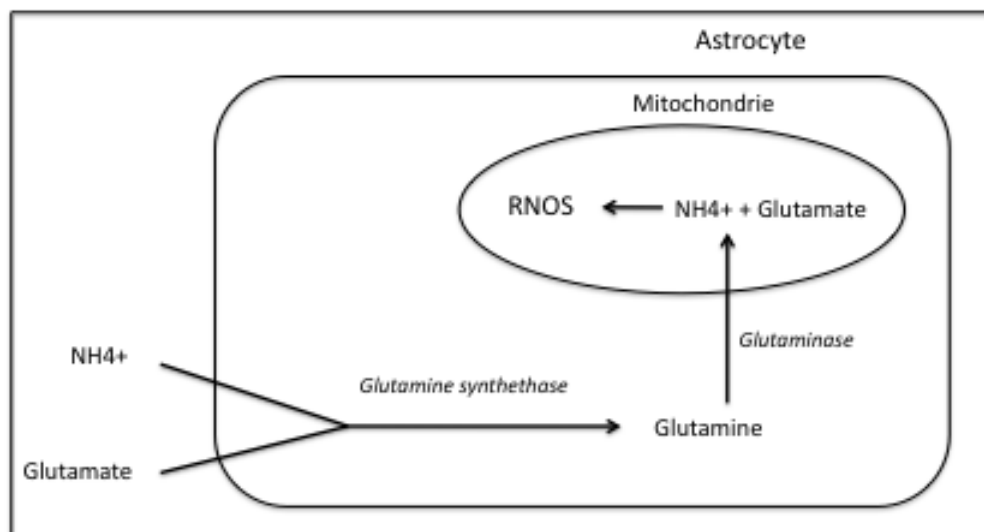


Figure 8 : Mécanisme de détoxification cérébrale de l'ammoniac. D'après J. Albrecht et al. (32)

Hyperammoniémie et neurotransmission

L'ammoniac, à haute concentration, a le potentiel d'interagir avec les systèmes de neurotransmission excitatrice (système glutamatergique) et inhibitrice (système

GABAergique). En cas d'atteinte hépatique chronique, la balance est en faveur d'une nette augmentation de la neurotransmission inhibitrice.

- .Système glutamatergique

L'hyperammoniémie, par son effet délétère sur les astrocytes, provoque une diminution de la synthèse du transporteur du glutamate astrocytaire GLT-1 qui facilite la transmission glutamatergique. Il en résulte une diminution de la neurotransmission d'origine glutamatergique (35).

De plus, l'hyperammoniémie altère une voie de signalisation importante de la neurotransmission glutamatergique : la voie du glutamate-NO-GMPcyclique.

Cette voie de signalisation serait fortement impliquée dans les fonctions de mémoire et d'apprentissage (36). Certaines molécules, inhibitrices de la phosphodiesterase (impliquée dans la dégradation du GMPc) ont fait l'objet d'études chez l'animal (37–39). Par exemple, S. Erceg *et al.* ont montré que l'administration de sildénafil chez des rats avec shunt porto-cave restaurait leur capacité d'apprentissage par action sur la voie du glutamate-NO-GMPc (**Figure 9**) (38).

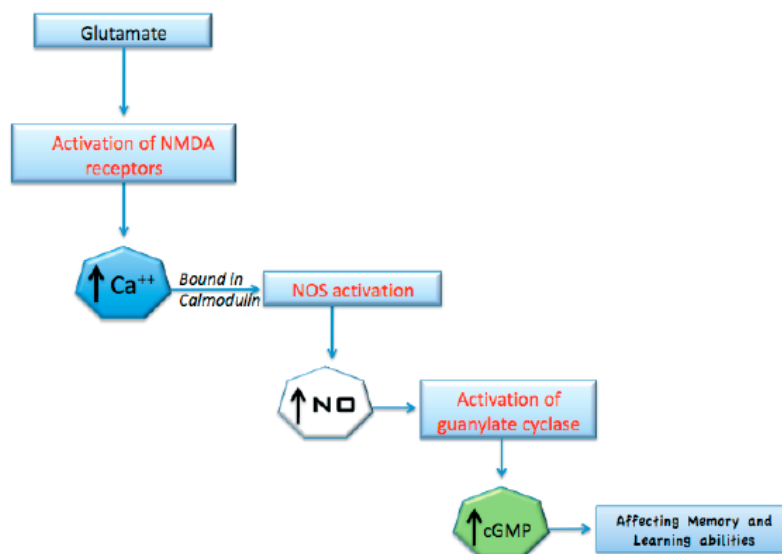


Figure 9 : Voie du glutamate-NO-GMPc

- Système GABAergique

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur prédominant au niveau cérébral. Son récepteur, le récepteur GABA_A est couplé à un récepteur des benzodiazépines ainsi qu'à un canal ionique laissant passer les ions chlorures Cl⁻.

Plusieurs hypothèses impliquant le système GABAergique ont été évoquées. La plus récente évoque une association entre l'hyperammoniémie, les récepteurs périphériques aux benzodiazépines (PBR), les neurostéroïdes et le système GABAergique. L'hyperammoniémie serait responsable d'une sur-expression des PBR conduisant à une augmentation de production de neurostéroïdes. En effet, ces récepteurs sont localisés en partie au niveau de la membrane externe mitochondriale des cellules gliales et seraient impliqués dans le transport mitochondrial du cholestérol. Le cholestérol est indispensable à la synthèse des stéroïdes neuro-actifs ou neurostéroïdes (pregnenolone, progestérone, allopregnanolone,...). L'augmentation des concentrations centrales en neurostéroïdes serait responsable d'une activation des canaux ioniques Cl⁻ des récepteurs GABA_A et favoriserait ainsi la transmission GABAergique, neuroinhibitrice (**Figure 10**) (40).

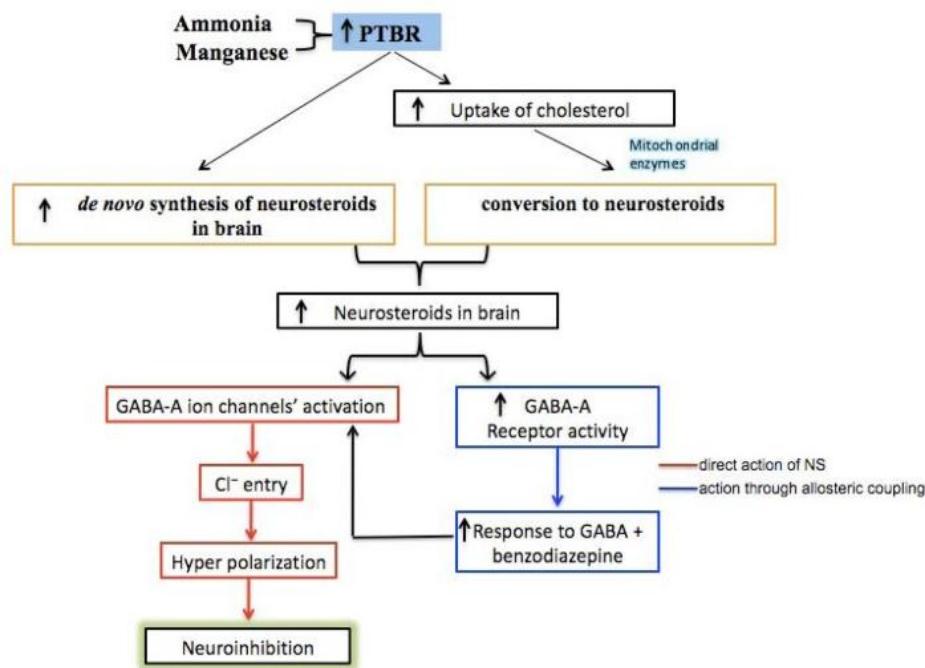


Figure 10 : Interaction entre ammoniac, PBR, neurostéroïdes et GABA dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique. D'après G.T. Toris et al. (40)

L'hyperammoniémie est donc responsable d'un **déséquilibre des neurotransmissions** en faveur du **système neurotransmetteur inhibiteur**.

La corrélation entre la sévérité de l'encéphalopathie hépatique et les concentrations sanguines en ammoniac n'a jamais été clairement établie (41,42). Cela sous-entend, d'une part, que l'hyperammoniémie est un processus nécessaire mais non suffisant pour observer l'encéphalopathie et, d'autre part, que d'autres mécanismes s'y ajoutent pour expliquer la sévérité des symptômes.

1.3.2 L'inflammation

L'inflammation ou neuro-inflammation joue un rôle important, en synergie avec l'hyperammoniémie, dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique (43). Ce phénomène n'est pas spécifique de l'encéphalopathie hépatique et se rencontre au cours de la maladie d'Alzheimer, de la sclérose en plaques et des accidents vasculaires cérébraux (44).

D'après une étude de D. Shawcross *et al.*, la présence et la sévérité d'anomalies neuropsychiatriques ne sont pas reliées à la sévérité de la cirrhose ni à l'ammoniémie, mais seraient corrélées aux taux de marqueurs de l'inflammation (45). Une seconde étude, menée par ces mêmes auteurs, a démontré une détérioration significative des résultats aux tests neuropsychiatriques après induction d'une hyperammoniémie durant un épisode infectieux. De tels résultats n'étaient pas retrouvés après résolution de l'infection malgré la poursuite de l'induction d'une hyperammoniémie (43). Dans une étude prospective de 2011, portant sur 100 patients, D. Shawcross *et al.* ont montré que la présence d'une infection systémique ou d'une inflammation était associée à un degré d'encéphalopathie hépatique sévère (stade 3 ou 4, selon les critères de West-Haven) et non les concentrations sanguines d'ammoniac (46).

La neuro-inflammation se caractérise par une activation microgliale et une accumulation centrale de cytokines pro-inflammatoires, d'origine périphérique ou centrale. Elle a donc une origine à la fois centrale (effet direct) et périphérique (effet indirect) (**Figure 11**).

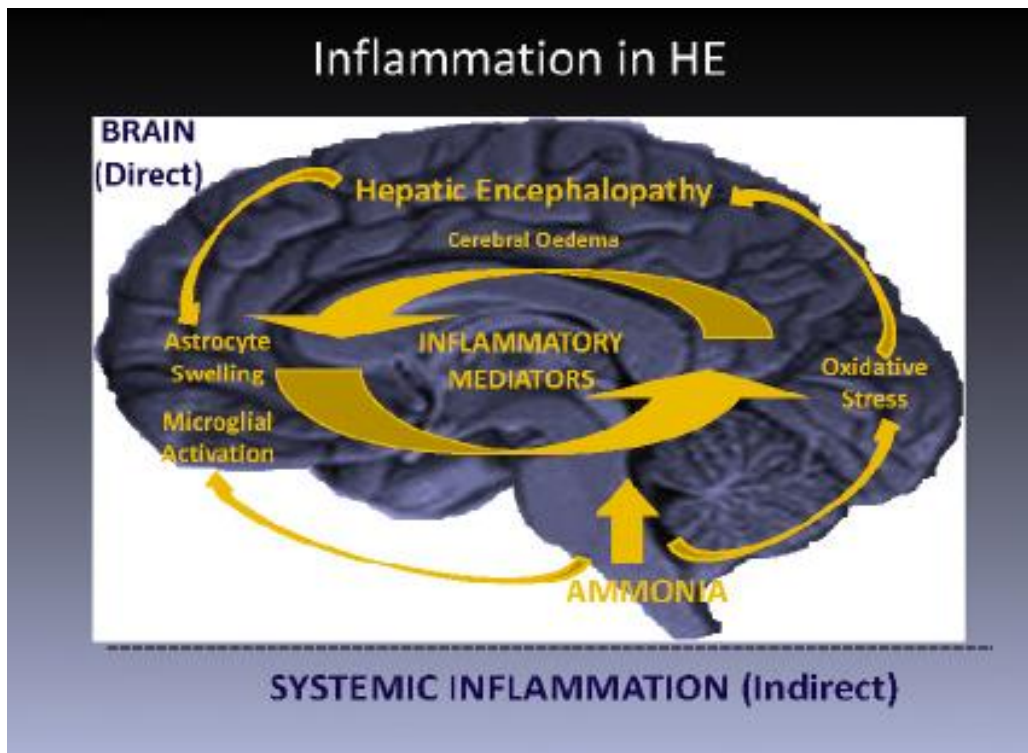


Figure 11 : Neuroinflammation et encéphalopathie hépatique. D'après I. Coltart et al. (47)

1.3.2.1 Activation microgliale

Les cellules microgliales sont des cellules immunitaires de la lignée myéloïde qui représentent 15 % des cellules du système nerveux central.

L'activation de ces cellules conduit à la sécrétion et à l'accumulation de cytokines pro-inflammatoires au niveau cérébral. Ce processus a largement été démontré dans le cadre d'une insuffisance hépatique aiguë. Concernant la cirrhose, les résultats sont plus controversés. L'activation microgliale a été constatée sur cerveaux autopsiés après décès de patients cirrhotiques présentant une EHC (48).

1.3.2.2 Translocation bactérienne

La cirrhose, à un stade avancé, est associée à un état inflammatoire chronique dans lequel le système immunitaire est exposé à une stimulation continue par les bactéries d'origine intestinale. Ce phénomène est appelé translocation bactérienne.

La translocation bactérienne correspond au passage de bactéries viables et de matériel bactérien (ADN et endotoxines), d'origine intestinale, à travers la muqueuse intestinale vers

les ganglions lymphatiques mésentériques puis vers d'autres localisations à distance (circulation systémique, système porte, foie,...).

Les patients cirrhotiques, du fait d'altérations immunitaires (diminution des composants de l'immunité cellulaire et humorale), sont particulièrement sujets aux infections et à la translocation bactérienne.

Sa physiopathologie semble s'appuyer sur 3 facteurs favorisant : le syndrome de pullulation bactérienne intestinale, l'augmentation de la perméabilité intestinale et les perturbations du système immunitaire. Ces 3 facteurs sont possiblement retrouvés en cas de cirrhose.

La translocation bactérienne favorise une réponse inflammatoire chronique et entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Tumor Necrosis Factor-alpha, interleukines 1 et 6) et de NO. Elle entraîne aussi la stimulation de la réponse immunitaire innée, par le recrutement des macrophages, conduisant également à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Ceci favorise l'augmentation de la perméabilité intestinale, induisant un auto-entretien de la translocation bactérienne et de la réponse inflammatoire.

Ainsi, la translocation bactérienne associée à cette réponse inflammatoire, participe aux mécanismes physiopathologiques de l'encéphalopathie hépatique (49).

Dans le cadre de la cirrhose d'étiologie alcoolique, l'alcool, parallèlement à une hépatotoxicité directe, favoriserait la translocation bactérienne. D'une part, il semble être responsable d'une pullulation bactérienne intestinale. D'autre part, il est métabolisé, par les bactéries commensales du côlon, en acétaldéhyde. Il en résulte une augmentation de la perméabilité intestinale ainsi qu'un déséquilibre du microbiote intestinal, favorisant le phénomène d'endotoxémie (**Figure 12**) (50).

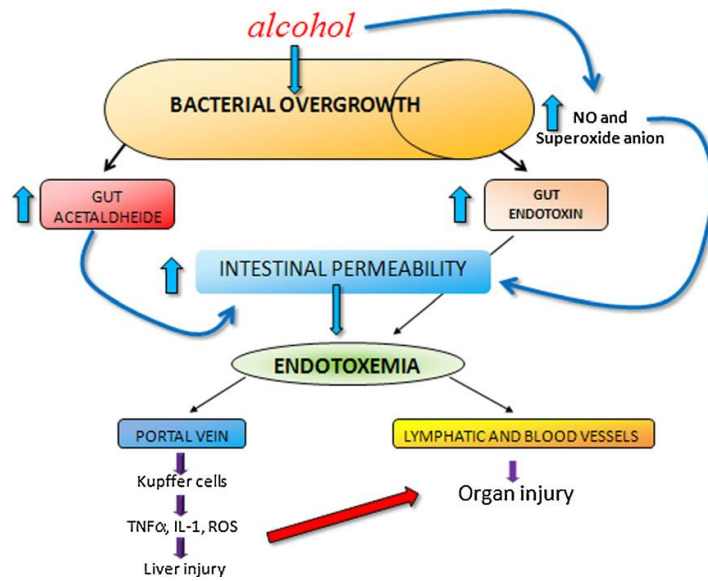


Figure 12: Relation entre alcool, intestin et foie. D'après C. Cesaro et al. (50)

1.3.2.3 Dysfonction des polynucléaires neutrophiles

L'hyperammoniémie est responsable d'un dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles (PNN), par réduction de leur activité de phagocytose et l'induction d'une explosion oxydative spontanée (51). Néanmoins, les PNN conservent leur capacité à sécréter des cytokines pro-inflammatoires. Cette dysfonction neutrophile conduit donc à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires favorisant l'activation microgliale, à travers la barrière hémato-encéphalique et donc la neuro-inflammation (Figure 13).

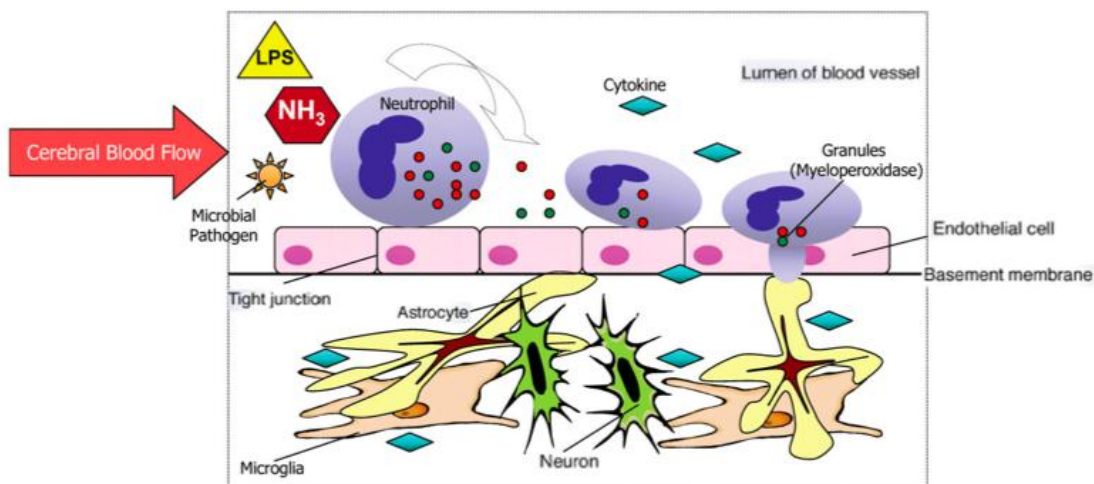


Figure 13 : Polynucléaires neutrophiles et neuro-inflammation. D'après D.L. Shawcross et al (52)

A l'heure actuelle, on reconnaît donc deux principales causes à l'encéphalopathie hépatique : l'insuffisance hépato-cellulaire et les shunts porto-systémiques. Deux voies physiologiques principales, en interrelation sont admises : l'hyperammoniémie et l'inflammation (Figure 14).

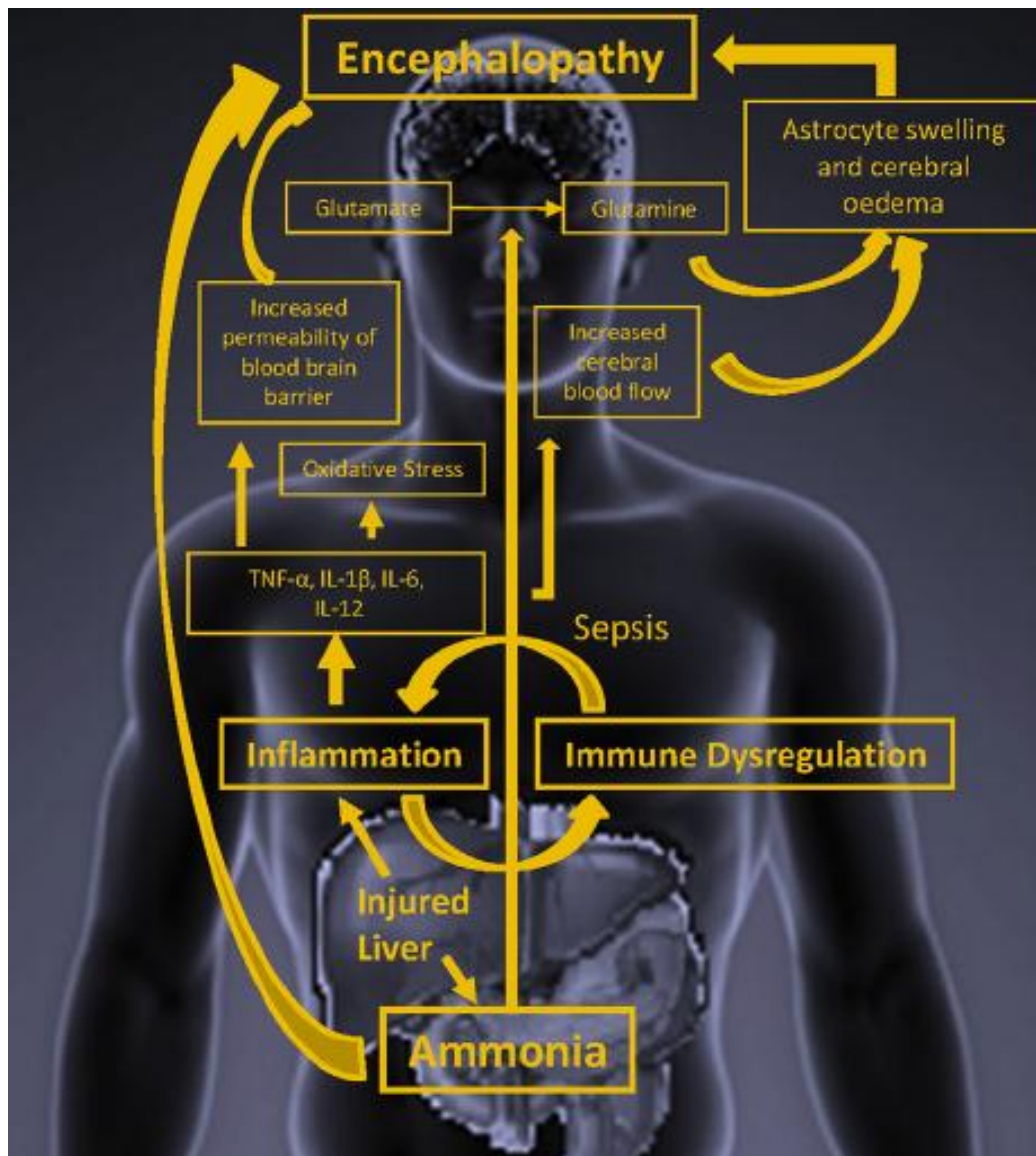


Figure 14 : Physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique. D'après I. Coltart *et al* (47)

1.4 Conséquences de l'encéphalopathie hépatique

1.4.1 Conséquences neuropsychologiques

1.4.1.1 Attention

On distingue 3 niveaux attentionnels différents :

- la **vigilance** : capacité à maintenir un niveau d'éveil suffisant. Lorsque cette fonction est atteinte, on observe des troubles allant de la somnolence jusqu'au coma.
- l'**orientation** : capacité à s'orienter dans le temps et dans l'espace. Une atteinte des capacités de vigilance s'accompagne toujours d'une atteinte des capacités d'orientation.
- Les **fonctions exécutives** : ensemble de processus cognitifs permettant une adaptation du comportement à l'environnement ; capacité d'anticipation, d'organisation, d'inhibition, de résolution de conflits, d'alternance de tâches, de détection d'erreurs, de mémoire de travail, de raisonnement logique, d'initiative... Une atteinte des fonctions de vigilance ou d'orientation s'accompagne toujours d'une atteinte des fonctions exécutives.

Dans l'EHM, il existe toujours une atteinte des fonctions attentionnelles. Elle peut ne concerner que les fonctions exécutives ou s'étendre aux fonctions d'orientation et de vigilance. Dans l'EHC, ces fonctions sont atteintes de manière plus ou moins importante selon le degré de gravité de l'encéphalopathie. L'EHC épisodique est généralement considérée comme étant totalement réversible après instauration d'un traitement adapté. Une étude récente menée par J.S. Bajaj et *al.*, chez 335 patients cirrhotiques avec ou sans antécédent d'EHC, a montré l'existence d'effets résiduels sur les fonctions cognitives. Cela toucherait particulièrement les fonctions exécutives avec un impact sur les capacités d'apprentissage et la mémoire de travail (53).

1.4.1.2 Mémoire

La mémoire peut être caractérisée en terme de temps (court terme, long terme) et de contenu (sémantique, procédurale, biographique).

Au cours de l'EHM, les performances mnésiques sont relativement préservées. Néanmoins, on observe une atteinte de la mémoire à court terme en rapport avec le déficit attentionnel (54). Les capacités d'apprentissage ne seraient pas perturbées dans l'EHM, selon plusieurs études (53,55). Comme vu précédemment, les capacités d'apprentissage sont atteintes de manière irréversible dans l'EHC ; ceci persiste après transplantation hépatique (56).

1.4.1.3 Psychomotricité

Un ralentissement psycho-moteur est observé dès le stade d'EHM avec une atteinte des capacités visuo-constructives (capacité d'assembler des parties pour en faire un tout) et visuo-spatiales. Les capacités verbales sont peu altérées dans l'EHM.

1.4.2 Altération de la qualité de vie

Différentes échelles sont utilisées pour mettre en évidence le retentissement de l'encéphalopathie hépatique sur la qualité de vie liée à la santé (Health-related quality of life) : le SF-36 (Short Form 36), le CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire), développé spécifiquement pour les patients avec atteinte hépatique chronique et le SIP-score (Sickness Impact Profil-score), qui prend en compte la dimension physique et psychique des activités de la vie quotidienne (57,58).

M. Groeneweg *et al.* ont montré que l'EHM était responsable d'une altération de la qualité de vie indépendamment de la sévérité et de l'étiologie de la cirrhose. Les capacités de communications étaient préservées chez les patients avec EHM tandis que le sommeil, le travail, la vie domestique, les loisirs, la vie sociale étaient particulièrement perturbés (2) (**Figure 15**).

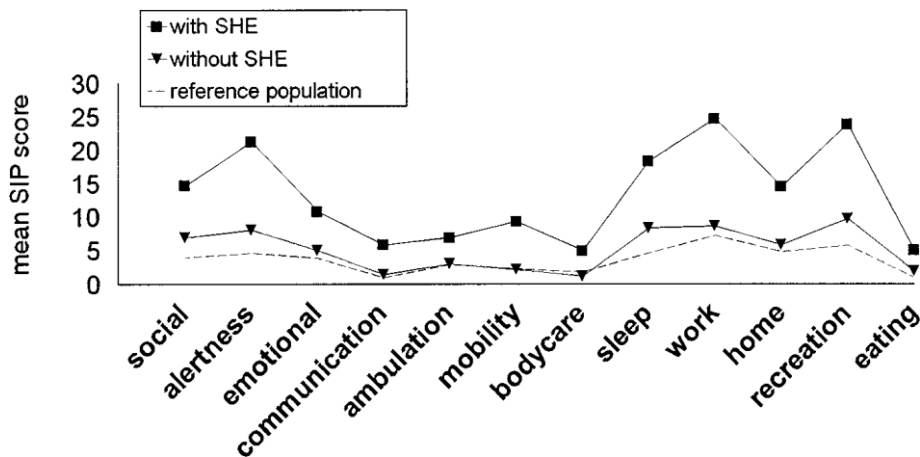


Figure 15 : Altération de la qualité de vie chez les patients en EHM, selon le SIP-score. D'après M. Groeneweg (2) (SHE : subclinical hepatic encephalopathy = encéphalopathie hépatique minimale)

F. Moscucci *et al.* ont montré, au cours d'une étude prospective conduite chez 75 patients, que les antécédents d'EHC auraient un impact important sur la qualité de vie liée aux soins des patients cirrhotiques (3).

1.4.3 Accidents de la route

L'EHM peut altérer l'aptitude à la conduite automobile ; elle a été identifiée comme un facteur de risque d'accidents de la route. Différentes études, en situation réelle ou en simulateur de conduite, sont à l'origine de cette constatation.

Dans une étude de A. Watanabe *et al.* portant sur une petite cohorte de patients, 44% des patients avec EHM étaient considérés comme incapables de conduire (59).

Une étude prospective a évalué les capacités à conduire, à partir d'un simulateur, de 48 patients cirrhotiques dont 14 présentaient une EHM. Les patients avec EHM faisaient significativement plus d'erreur en comparaison au groupe contrôle ou aux patients sans EHM. Les erreurs étaient principalement d'origine attentionnelle (60).

De tels résultats ont été confirmés en situation de conduite réelle (61).

1.5 Diagnostic

1.5.1 Encéphalopathie hépatique minimale

L'EHM présente des conséquences importantes pour les patients cirrhotiques. Elle est notamment associée à une altération de la qualité de vie, représente un facteur de risque d'accidents de voiture, un facteur de mauvais pronostic et est prédictive d'une EHC. De ce fait, il apparaît de plus en plus important de la diagnostiquer précocement.

Plusieurs méthodes diagnostiques existent. On retrouve des méthodes d'explorations neuropsychologiques, neurophysiologiques et radiologiques.

1.5.1.1 Explorations neuropsychologiques

Tests psychométriques

- PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) (Figure 16)

K. Weissenborn *et al.* ont élaboré une série de 5 tests psychométriques les plus discriminants pour le diagnostic d'EHM (62) :

- Digit Symbol Test (DST) :

Ce test explore les capacités attentionnelles, la mémoire visuelle et la rapidité psychomotrice. Il consiste à reproduire, le plus rapidement possible, des symboles correspondant à des chiffres, dans un temps imparti de 90 secondes.

- Number Connection Test-A (NCT-A) :

Ce test explore les capacités attentionnelles, les fonctions visuo-spatiales et la psychomotricité. Il consiste à relier, le plus rapidement possible, par un trait continu, les nombres de 1 à 25, par ordre croissant.

- Number Connection Test-B (NCT-B) :

Ce test explore les mêmes fonctions que le précédent, mais également la capacité d'alternance des tâches (fonction exécutive). Il consiste à relier, le plus rapidement possible, par un trait continu et en alternance, 13 nombres (1 à 13) par ordre croissant et 12 lettres (A à L), par ordre alphabétique.

- Serial Dotting Test (SDT) :

Ce test explore la rapidité psychomotrice et la précision. Il consiste à mettre un point au centre de 100 cercles de taille identique, disposés de façon régulière, le plus rapidement possible.

- Line Tracing Test (LTT) :

Ce test explore la rapidité psychomotrice et la précision. Il consiste à tracer un trait continu au milieu de 2 lignes brisées continues et parallèles, espacées de 5 mm, ayant un trajet anarchique, sans toucher ces lignes.

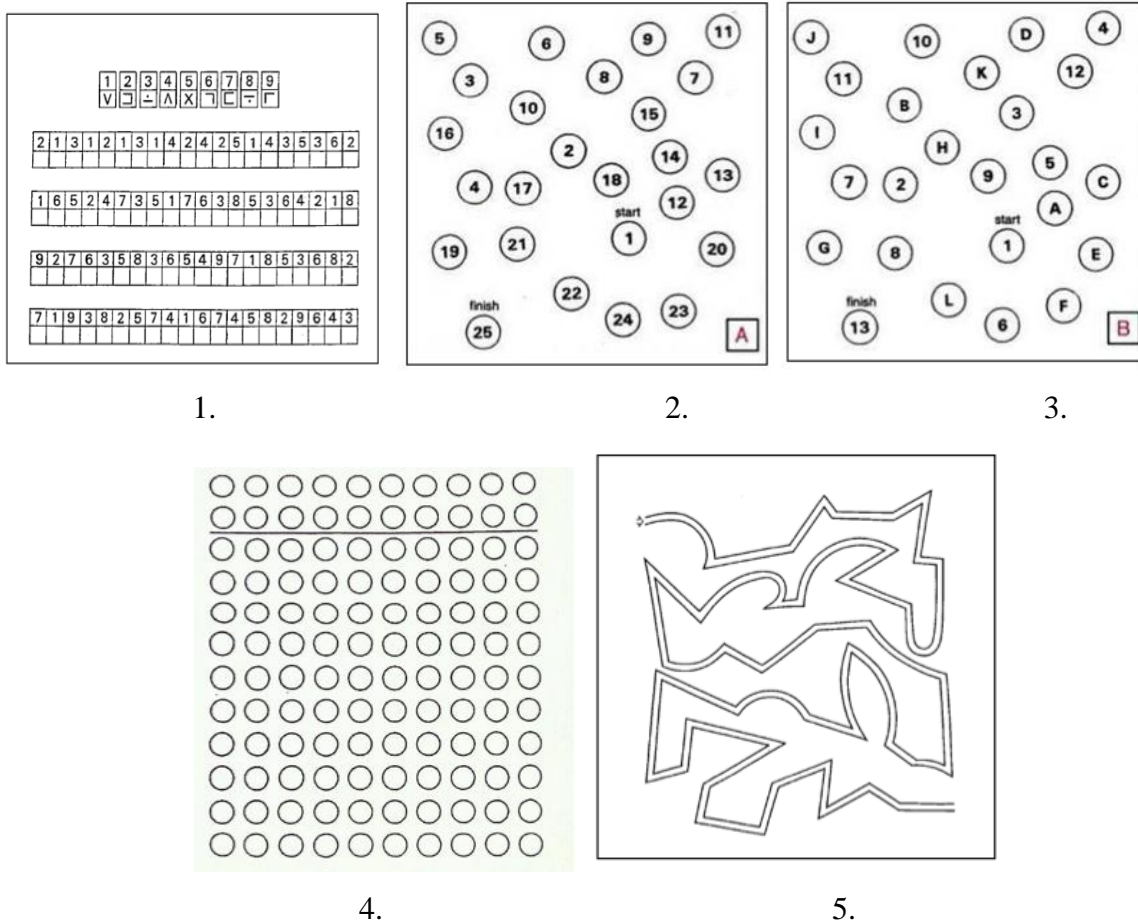


Figure 16 : Les 5 tests du PHES (1. DST, 2. NCT-A, 3. NCT-B, 4. SDT, 5. LTT)

Dans l'étude de K. Weissenborn et al. (62), les 5 tests ont été effectués par 4 groupes de patients : 120 volontaires sains, 24 patients avec une maladie inflammatoire de l'intestin, 63 patients cirrhotiques sans signe clinique d'EHC et 25 patients avec une encéphalopathie de stade 1, selon les critères de West-Haven. Les résultats des tests sont exprimés en nombre de déviations standards par rapport à une population contrôle appariée sur l'âge et le niveau d'éducation. Le PHES est la somme des résultats aux 5 tests. Le seuil de - 4 déviations

standards a été retenu pour porter le diagnostic d'EHM. Le **PHES** est **actuellement la méthode de référence pour le diagnostic d'EHM**.

- *Repeatable Battery for the Assessment of Neurological Status (RBANS)*

Ce test explore les différents types de mémoire, les fonctions visuo-spatiales, le langage et la psychomotricité. Il constitue l'examen diagnostique de référence aux Etats-Unis.

Tests numérisés

- *Inhibitory Control Test (ICT)*

Ce test explore les capacités attentionnelles et la capacité d'inhibition (fonction exécutive).

Son principe est le suivant : une séquence de lettres apparaît toutes les 500 ms. Le patient doit appuyer sur un curseur lorsque la séquence « XY » ou « YX » (cibles) apparaît. Cette tâche a pour but d'évaluer les capacités attentionnelles. Lorsque les séquences « XX » ou « YY » (leurres) apparaissent, on demande au patient de ne pas appuyer. Cette tâche évalue les capacités d'inhibition.

Les recommandations actuelles ne mentionnent pas ce test, les données issues des essais cliniques étant encore controversées (63–65).

- *Cognitive Drug Research (CDR)*

Ce test explore les capacités attentionnelles, la mémoire épisodique et la mémoire à long terme. Il est constitué d'une batterie de 7 tests neuropsychologiques et est utilisé actuellement en Grande Bretagne.

1.5.1.2 Explorations neurophysiologiques

Le Critical Flicker Frequency (CFF)

Le CFF ou test de fréquence critique de clignotement explore les capacités attentionnelles des patients. Il est basé sur une stimulation visuelle par une diode lumineuse de fréquence décroissante à partir de 60 Hz. La fréquence à laquelle le patient perçoit le passage d'une lumière continue au clignotement correspond à la fréquence critique de clignotement. On admet que le CFF est perturbé dans l'encéphalopathie hépatique, en raison d'une rétinopathie hépatique. Ceci est lié à la présence d'un œdème intra-cellulaire des cellules gliales intra-rétiniennes ou cellules de Müller. Le mécanisme physiopathologique est probablement identique à celui observé au niveau des astrocytes (66,67). Selon les études portant sur l'intérêt du CFF dans l'EHM, ce test apparaît comme un moyen simple, reproductible, non influencé par le niveau d'éducation et peu influencé par l'âge. Le CFF est corrélé aux tests psychométriques concernant le diagnostic d'EHM et présente une valeur prédictive d'EHC (13,68).

L'électroencéphalogramme (EEG)

Différents types d'anomalies ont été décrites au cours de nombreuses études. Aucune anomalie n'est cependant spécifique de l'encéphalopathie hépatique. Une réduction du rythme alpha, entrecoupé d'ondes thêta, a pu être observée. Plus rarement, on retrouve des ondes thêta diffuses ou des ondes triphasiques (69). Ces altérations du tracé électroencéphalographique sont corrélées au taux d'ammoniémie (70).

L'EEG présente l'avantage de prédire la survenue d'une EHC (71) mais reste peu utilisé en pratique du fait de son coût, de son accessibilité et d'un manque de reproductibilité.

Les potentiels évoqués

La mesure des potentiels évoqués est une méthode d'exploration de la transmission des messages nerveux après une stimulation donnée. On distingue les potentiels évoqués endogènes (en relation avec un tâche cognitive active) et exogènes (en relation avec un stimulus extérieur auditif, visuel ou somesthésique).

Seule la mesure des potentiels évoqués endogènes présente un intérêt dans le diagnostic de l'EHM. Elle consiste à enregistrer les ondes générées au niveau du cortex frontal lors de la réalisation de tâches cognitives simples. On mesure l'amplitude d'une d'entre elles, l'onde P300, qui reflète les capacités attentionnelles reliées à une tâche. L'onde P300 est altérée dès lors qu'il existe des anomalies à l'EEG et aux tests psychométriques (72). De ce fait, son utilisation ne présente pas d'avantage notable et ne semble pas présenter un réel intérêt en pratique clinique puisqu'elle n'augmente pas la sensibilité des méthodes diagnostiques classiques.

1.5.1.3 Imageries cérébrales

Plusieurs techniques d'imageries cérébrales ont fait l'objet d'études dans le cadre du diagnostic de l'EHM.

L'IRM encéphalique avec séquences de diffusion permet de mettre en évidence les mouvements microscopiques de l'eau dans les tissus et pourrait être un moyen de visualiser l'œdème cérébral de bas grade.

La spectroscopie par résonance magnétique fournit des informations sur le métabolisme des cellules. Elle permet de connaître la quantité de certains métabolites dans une région cérébrale donnée. Dans le cadre de l'EHM et de l'EHC, cette technique permettrait d'observer, au niveau des noyaux gris centraux, la diminution des taux de myo-inositol en compensation à l'augmentation des taux de glutamine astrocytaires.

La tomographie par émission de positrons permet de mesurer le débit sanguin cérébral, la consommation régionale cérébrale en oxygène et la consommation cérébrale de glucose. Ces trois paramètres sont susceptibles d'être modifiés au cours de l'encéphalopathie hépatique (73,74).

1.5.1.4 Recommandations internationales

Au vu des données de la littérature, des recommandations récentes ont été émises afin de standardiser la prise en charge diagnostique de l'EHM.

Recommandations de l'International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen metabolism (ISHEN) (75–77)

Il est recommandé d'utiliser une des deux batteries de tests psychométriques : PHES ou RBANS, pour le diagnostic d'EHM. Le choix sera fonction de la disponibilité locale de données et de populations contrôles.

Les potentiels évoqués endogènes et l'EEG avec analyse spectrale sont les meilleures explorations neurophysiologiques pour l'étude de l'EHM.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus pour l'utilisation de moyens d'imagerie pour le diagnostic d'EHM. L'IRM encéphalique avec séquences de diffusion et la spectroscopie par résonance magnétique sont deux techniques prometteuses.

1.5.2 Encéphalopathie hépatique clinique

Bien que l'encéphalopathie hépatique soit une cause fréquente d'altération de la vigilance chez les patients cirrhotiques, d'autres causes peuvent être responsables d'une même symptomatologie (**Tableau 6**). De plus, aucun symptôme n'est spécifique de l'encéphalopathie hépatique. Le diagnostic d'EHC repose donc sur un diagnostic d'exclusion.

L'examen clinique est considéré comme le « gold standard » pour le diagnostic de l'EHC et s'appuie sur une évaluation neuro-psychiatrique approfondie. L'entretien avec le patient et sa famille doit faire rechercher toutes modifications apparues dans la vie quotidienne : perte d'énergie, perturbation du cycle veille-sommeil, troubles cognitifs, troubles de la conscience ou de la fonction motrice. L'examen clinique cherche à détecter des troubles de l'état de vigilance : niveau de conscience, attention, capacité à interagir avec le clinicien, vitesse d'expression. Les troubles neuro-musculaires sont aussi explorés. L'astérisis ou flapping tremor, bien que non spécifique de l'EHC, a une bonne valeur d'orientation pour le diagnostic. Il correspond à une perte du tonus des muscles extenseurs des mains lors de l'extension des bras, mains relevées et doigts écartés. Cela se traduit par la survenue de mouvements alternatifs de rapprochement et d'écartement des doigts et de flexion-extension des poignets. Lorsque l'examen clinique n'est pas suffisamment concluant, des examens complémentaires tels que l'EEG ou une technique d'imagerie cérébrale (scanner, IRM) peuvent être nécessaires (1).

Diagnostics	Méthode diagnostique
<i>Encéphalopathie métabolique</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Troubles hydroélectrolytiques - Hypoxie - Intoxication au monoxyde de carbone - Acido-cétose 	Analyse biochimique
<i>Encéphalopathie toxique</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Alcool (intoxication aiguë, syndrome de sevrage, syndrome de Gayet-Wernicke) - Médicaments psychotropes - Métaux lourds 	Alcoolémie, réponse à l'administration de vitamine B1 Dosages toxicologiques
<i>Lésions intracrâniennes</i>	
Hémorragie	Scanner/TDM
AVC	
Tumeur	
Abcès	
Méningite	Ponction lombaire
Encéphalite	Sérologies
Epilepsie	EEG
Troubles neuro-psychiatriques	Tests neuro-psychologiques

Tableau 6 : Diagnostic différentiel de l'encéphalopathie hépatique. D'après J.C.Quero Guillén *et al.*(78)

1.6 Encéphalopathie hépatique et anastomose porto-cave par voie transjugulaire (TIPS)

Le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) est une technique de radiologie interventionnelle qui consiste à créer une anastomose porto-cave latéro-latérale mettant en communication une branche de la veine porte et une veine hépatique, au travers du parenchyme hépatique. Cette technique est moins invasive que les méthodes chirurgicales ; elle a pour voie d'abord la veine jugulaire.

La création d'un shunt a pour objectif de diminuer le gradient de pression porto-systémique de manière à éviter les complications liées à l'hypertension portale (HTP), chez les patients cirrhotiques. Ainsi, le TIPS est une méthode efficace pour traiter ou prévenir les hémorragies digestives liées à l'HTP et pour le traitement de l'ascite réfractaire (79,80). Sauf exception, le TIPS est encore un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne dans la prise en charge des complications liées à l'HTP. En effet, la plupart des études ayant évalué cette technique utilisaient des prothèses métalliques non couvertes à l'origine d'un taux de dysfonction important du shunt, s'accompagnant d'une récurrence de l'HTP et de ses complications. Cela nécessitait une surveillance régulière et des réinterventions fréquentes pour maintenir la perméabilité du shunt. Actuellement, l'utilisation de prothèses couvertes en poly-tétra-fluoroéthylène a permis de réduire considérablement ce pourcentage d'échec (81,82). Ce progrès technique s'accompagne également d'une amélioration clinique avec diminution du risque de récurrence des complications liées à l'HTP.

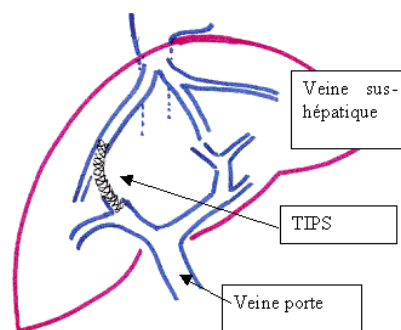


Figure 17 : Localisation du TIPS

Le **principal facteur limitant** l'utilisation du TIPS est **l'augmentation du risque d'encéphalopathie hépatique**. La survenue d'une EHC survient plus fréquemment durant les

premiers mois suivant la procédure. Dans la plupart des cas, les épisodes d'EHC sont de gravité modérée et cèdent rapidement, spontanément ou suivant l'introduction d'un traitement adapté. Dans certains cas d'EHC persistante ou d'EHC épisodique récidivante, une réintervention pour diminution du diamètre de la prothèse peut s'avérer nécessaire pour obtenir la résolution des symptômes (83).

Deux mécanismes participent à la survenue d'une encéphalopathie hépatique post-TIPS. On retrouve l'effet du shunt lui-même, puisque le sang veineux portal est conduit directement dans la circulation systémique, sans passage hépatique ; s'y ajoute l'insuffisance hépato-cellulaire.

L'incidence de l'encéphalopathie hépatique après la mise en place d'un TIPS peut varier de 15 % à 60 % en fonction des cohortes étudiées et de la définition utilisée, mais elle est constamment plus fréquente que celle observée dans les groupes contrôles. La différence reste cependant parfois faible et, selon les études, peut concerner uniquement le nombre d'épisodes d'encéphalopathie, ou le nombre d'épisodes sévères et non le nombre de patients atteints (84,85). Ceci est en faveur de l'existence de facteurs de risque d'EHC et suggère qu'une meilleure sélection des patients avant TIPS pourrait diminuer le risque d'encéphalopathie. Plusieurs études ont tenté de les identifier, mais les résultats sont parfois discordants. Les principaux facteurs de risque identifiés sont : l'âge élevé, les antécédents d'EHC et les fonctions hépatiques altérées (86). Dans un travail récent, il a été montré que malgré la sélection des patients en fonction des facteurs de risque énoncés, 35 % des patients développaient une EHC après la mise en place d'un TIPS (P. Berlioux *et al.* AFEF 2011).

Des progrès sont donc encore nécessaires pour diminuer le risque d'encéphalopathie hépatique suivant la mise en place d'un TIPS. Il n'existe aucune recommandation pour la prévention pharmacologique de la survenue d'une EHC ; cela pourrait être une piste d'amélioration. Actuellement, on déplore un manque d'études randomisées contrôlées dans ce domaine.

1.7 Traitements

Dans le cadre de l'encéphalopathie hépatique, l'instauration d'un traitement a trois objectifs : agir sur la cause (avec prise en charge des facteurs déclenchants, le cas échéant), prévenir les récurrences et améliorer la qualité de vie.

1.7.1 Traitements des facteurs déclenchants

L'aspect le plus important de la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique consiste à identifier les éventuels facteurs déclenchants et à mettre en place les traitements adaptés. En effet, la plupart des facteurs précipitant l'encéphalopathie peuvent être corrigés ; un traitement approprié s'associe à une amélioration rapide de la symptomatologie (**Tableau 7**).

Facteur déclenchant	Traitement
Infection (infection du liquide d'ascite, infection urinaire, pneumopathie,...)	Antibiothérapie
Hémorragie digestive	Hémostase endoscopique, médicament vasoactif, antibiothérapie préventive, support transfusionnel
Prise de médicaments sédatifs	Arrêt du médicament
Troubles hydro-électrolytiques - Hyponatrémie (liée aux diurétiques +++)	Correction, arrêt des diurétiques
Déshydratation +/- insuffisance rénale - Diurétiques	Remplissage vasculaire, arrêt des médicaments
Constipation	Traitements laxatifs, lavements

Tableau 7 : Facteurs déclenchants et traitements correspondants. D'après O. Riggio *et al.*(87)

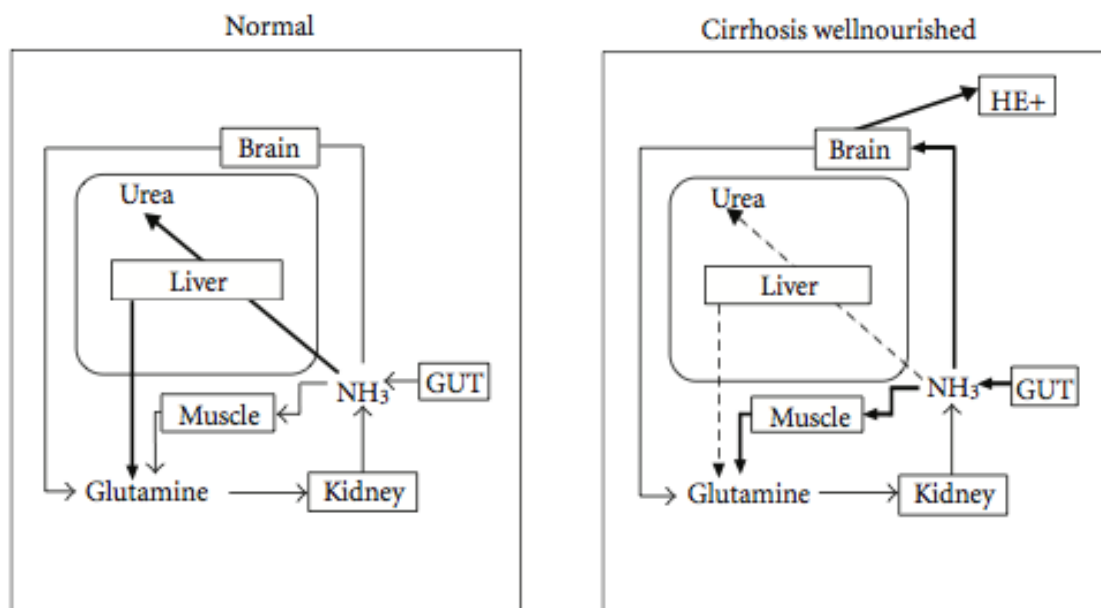
1.7.2 Traitements basés sur l'hypothèse ammoniacale

Actuellement, le traitement de l'encéphalopathie hépatique repose sur la stratégie de réduction des concentrations sanguines en ammoniac.

1.7.2.1 Diminuer la production/l'absorption d'ammoniac

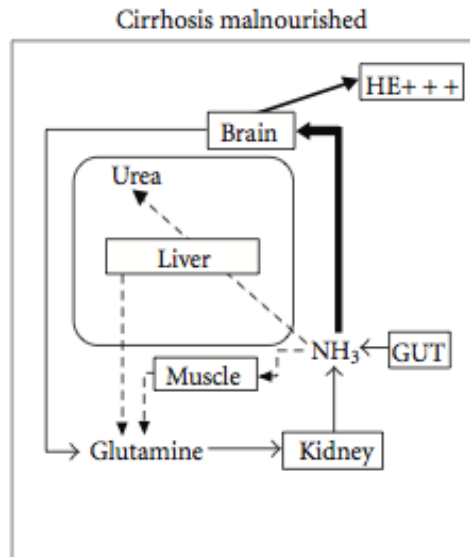
Mesures diététiques

La restriction protéique était une option thérapeutique utilisée pour prévenir l'augmentation des concentrations en ammoniac d'origine digestive. Cette approche n'est plus recommandée depuis longtemps. Elle favorise la dégradation protéique, la diminution de la masse musculaire et peut entraîner des détériorations de l'état nutritionnel des patients. La malnutrition est une complication commune des maladies hépatiques chroniques et est associée à une augmentation de la prévalence de l'encéphalopathie hépatique. Un régime nutritionnel équilibré est donc recommandé (**Figure 18**) (88).



1 -

2 -



3 -

Figure 18 : Ammoniac et nutrition (1-état physiologique normal ; 2-patient cirrhotique avec régime nutritionnel équilibré ; 3- patient cirrhotique malnutri). D'après C. Bémeur *et al.* (88)

Disaccharides non absorbables : lactulose (DUPHALAC®), lactitol (IMPORTAL®)

Le lactulose (ou béta-galactosido-fructose) a été introduit en 1966. Il s'agit d'un disaccharide synthétique composé de deux monosaccharides : le fructose et le galactose. Il demeure dans la lumière intestinale jusqu'à atteindre le côlon où il est métabolisé, par les bactéries de la flore intestinale, en acide acétique et acide lactique. Il en résulte une diminution du pH intraluminal, inhibant la croissance des bactéries productrices d'ammoniac, au profit du développement des lactobacilles, non générateurs d'ammoniac. Cette acidification favorise également la conversion de l'ammoniac NH_3 en ion ammonium NH_4^+ qui diffuse moins facilement à travers la muqueuse intestinale. Enfin, le lactulose diminue aussi directement l'absorption d'ammoniac, de par ses propriétés laxatives, par effet osmotique (89,90). La posologie recommandée est de 30 à 60 mL par jour pour un objectif de 2 à 3 selles non moulées par jour. Le traitement par lactulose n'entraîne pas d'effets indésirables sévères. On retrouve néanmoins une mauvaise tolérance digestive : douleurs abdominales, ballonnements, nausées et vomissements. Il constitue le traitement de première ligne de l'encéphalopathie hépatique depuis les années 1980. Cependant, très peu d'essais randomisés contrôlés ont été réalisés, contre placebo (91,92) ou néomycine (antibiotique faiblement absorbé) (19).

Le lactitol (bêta-galactosido-sorbitol) est apparu en 1982, il était présenté comme une alternative mieux tolérée. Plusieurs études ont comparé le lactulose au lactitol. Néanmoins, la puissance statistique de ces études était trop faible et certaines utilisaient un design en cross-over, non adapté à la nature spontanément fluctuante de l'encéphalopathie hépatique (93–95). Deux méta-analyses ont comparé le lactulose au lactitol dans le contexte de l'EHC ; elles concluaient toutes deux à leur équivalence en terme d'efficacité (96,97).

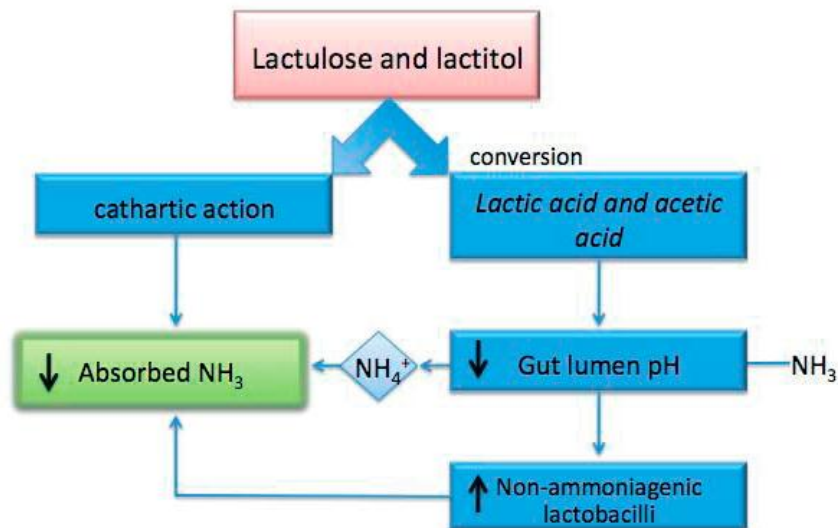


Figure 19 : Mécanisme d'action des disaccharides non absorbables. D'après G.T. Toris *et al.*(40)

En 2004, une revue systématique de la littérature a réévalué 44 essais cliniques ; certains d'entre eux concluaient à l'efficacité du lactulose ou du lactitol dans le traitement de l'EHC, épisodique ou persistante. Le critère de jugement principal retenu était le nombre de patient ne présentant pas d'amélioration de l'encéphalopathie hépatique (amélioration : résolution complète ou partielle des symptômes). Elle concluait sur l'absence d'arguments suffisants pour affirmer ou infirmer l'effet significativement bénéfique de ces deux disaccharides dans l'encéphalopathie hépatique (98).

Depuis, d'autres études ont été conduites. Pour exemple, B.C. Sharma *et al.* ont démontré l'efficacité du lactulose en prophylaxie primaire et secondaire de l'EHC. Dans le premier cas, 120 patients cirrhotiques sans antécédent d'EHC ont été inclus. Les patients étaient randomisés en ouvert soit dans le groupe placebo, soit dans le groupe lactulose et traités pendant 12 mois. Dans le groupe lactulose, 11 % des patients ont développé un épisode d'EHC durant le suivi contre 19% dans le groupe placebo (p=0,02). En prophylaxie

secondaire, le design de l'étude était identique : 140 patients cirrhotiques inclus avec un antécédent d'EHC, randomisés en ouvert dans les groupes placebo ou lactulose ; le suivi était de 14 mois. Dans le groupe lactulose, 19,6 % des patients ont développé un épisode d'EHC contre 46,8 % dans le groupe placebo ($p=0,001$). L'absence de double aveugle fragilise néanmoins de telles conclusions.

Concernant l'EHM, on note notamment la réalisation d'une méta-analyse de 5 travaux portant sur le traitement de l'EHM par le lactulose. Elle concluait à un effet bénéfique de ce traitement ($RR=0,34$; $p < 0,0001$) (99).

Antibiotiques

Les antibiotiques utilisés par voie orale ont pour cible les bactéries du côlon génératrices d'ammoniac.

La néomycine, le métronidazole et la vancomycine présentent une action mais, du fait d'un passage systémique non négligeable, ces médicaments sont responsables d'effets indésirables sévères et d'un risque augmenté d'apparition de résistances bactériennes. Ceci a limité l'essor de leur utilisation (19,100,101). La néomycine apparaît encore en alternative au lactulose, dans les recommandations américaines de prise en charge de l'encéphalopathie de 2001 (102).

Ainsi, la néomycine, appartenant à la famille des aminosides, présente une absorption systémique estimée à 4 % responsable d'une néphrotoxicité et d'une ototoxicité (103). Le métronidazole est au moins aussi efficace que la néomycine, mais des cas de neurotoxicité (neuropathie périphérique) ont été décrits lors d'une utilisation au long cours (104). Son élimination est soumise à un métabolisme hépatique ce qui accentue d'autant plus sa toxicité chez le patient cirrhotique (105). Enfin, l'utilisation de la vancomycine, bien qu'efficace dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique, est associée à une néphrotoxicité et à une ototoxicité ainsi qu'à une augmentation du risque de résistance bactérienne (106).

En 2010, les résultats d'une étude randomisée contrôlée menée en double aveugle a conclu à l'efficacité, dans la prévention secondaire de l'EHC, d'un antibiotique très faiblement absorbé (inférieur à 0,01 %) : la rifaximine. Cet antibiotique fera l'objet d'un développement ultérieur (cf point 2. La rifaximine).

Autres pistes thérapeutiques

- Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, administrés par voie orale, dont l'objectif est d'améliorer les propriétés de la microflore intestinale. Ils sont issus, généralement, de deux groupes de bactéries, *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*. Au sein de chaque groupe, on distingue différentes espèces (par exemple, *Lactobacillus casei* présente dans la spécialité BACILOR[®]) et au sein de chaque espèce, différentes souches ou variétés. Certains probiotiques appartiennent au groupe des levures ; c'est le cas de *Saccharomyces boulardii* (présent dans la spécialité ULTRA-LEVURE[®]). Les effets thérapeutiques observés semblent dépendre du type de souche utilisé.

Ils présentent l'avantage d'être bien tolérés, ce qui favorise une bonne observance (107). Certains effets indésirables ont néanmoins été attribués à leur utilisation, en pratique clinique. Des infections fongiques invasives à *Saccharomyces boulardii*, ont notamment été observées au cours d'une étude française menée jusqu'en mai 2005. Quatre-vingt-douze cas d'infections documentés à *Saccharomyces* ont été recueillis ; dans 37 cas, *S. boulardii* était l'agent étiologique. Les patients présentaient des critères de fragilité : 58 % avaient une pathologie digestive, 84 % un cathéter intra-veineux, 32 % étaient hospitalisés en unité de soins intensifs ; seulement 25 % des patients étaient immunodéprimés et 5 patients n'avaient jamais reçu de probiotiques contenant cette souche (108).

Dans le cadre de l'encéphalopathie hépatique, l'intérêt des probiotiques résiderait principalement dans leur capacité à moduler la microflore intestinale (augmentation de la proportion de bactéries non productrices d'ammoniac) et à diminuer la translocation bactérienne par modulation de la perméabilité intestinale et de la réponse pro-inflammatoire (109).

Concernant l'évaluation de leur efficacité, plusieurs études ont présenté un effet bénéfique des probiotiques, dans la prise en charge de l'EHM (107,110,111). Néanmoins, une récente revue de la littérature Cochrane a réévalué les résultats de 7 essais dans lesquels 550 patients ont été randomisés. Tous les essais présentaient des risques élevés de biais. Au vu des résultats, les probiotiques réduisent les concentrations plasmatiques en ammoniac, mais il semble impossible de conclure à leur efficacité au vu de ces seules études. En effet, il n'a été rapporté aucune différence significative en termes de mortalité ou d'absence de réponse au traitement. D'autres essais randomisés supplémentaires semblent nécessaires (112). De plus,

quelques réticences ont été formulées, quant à l'administration de micro-organismes vivants à une population de patients fragilisés.

Récemment, R.K. Dhiman *et al.* ont évalué l'efficacité d'une préparation de probiotiques (VSL#3 : lactobacilles, bifidobactéries et *Streptococcus thermophilus*), dans la prévention secondaire de l'EHC, au cours d'une étude randomisée, contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 6 mois. Cent trois patients cirrotiques, ayant présenté un épisode d'EHC dans le mois précédant l'inclusion, ont été concernés par l'étude. Il a été constaté une réduction significative du risque d'hospitalisation pour EHC (15,7 % pour le groupe probiotiques contre 34,6 % pour le groupe placebo, $p=0,037$) ; le risque de survenue d'EHC était diminué, cependant sans significativité statistique. Une diminution significative du score de Child et du taux d'IL-6 a été observée en fin de suivi, au sein du groupe probiotiques (113).

- Microsphères de carbone adsorbantes: AST-120

Ces microsphères sont destinées à être administrées par voie orale. Elles ne sont pas dégradées dans le tractus gastro-intestinal et présentent une grande surface d'adsorption pour les composants de bas poids moléculaire (114). Leur mécanisme d'action repose sur l'adsorption de l'ammoniac produit au niveau intestinal ainsi que sur la capacité à mobiliser l'ammoniac du compartiment vasculaire vers la lumière intestinale (115). Ce traitement prometteur a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle, de phase 2 mais nécessite d'avantage d'études de bonne qualité pour prouver son efficacité dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique (116).

- Benzoate de sodium :

Ce composé agit par conjugaison à l'acide aminé glycine, pour former l'acide hippurique éliminé par voie urinaire. Le métabolisme de la glycine génère de l'ammoniac. Le benzoate de sodium permettrait de prévenir ce métabolisme et donc la production d'ammoniac. Il a fait l'objet d'une étude randomisée, en double aveugle, dans l'encéphalopathie hépatique aiguë (117). Son utilisation dans l'encéphalopathie hépatique chronique reste à démontrer.

- Phenylacétate de sodium :

Il se conjugue à la glutamine pour former le complexe phenylacétylglutamine, empêchant ainsi la formation d'ammoniac sous l'action d'une glutaminase. Son utilisation n'a encore jamais fait l'objet d'investigation dans l'encéphalopathie hépatique.

- Inhibiteurs de glutaminase :

La glutamine est une source importante d'ammoniac, sous l'action d'une glutaminase entérocytaire. Deux inhibiteurs spécifiques de la glutaminase existent mais n'ont fait l'objet que d'une évaluation *in vitro*.

- Acarbose:

L'acarbose est un médicament utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Il inhibe l'alpha-glucosidase intestinale, ce qui retarde l'absorption intestinale des glucides. Dans le cadre de l'encéphalopathie hépatique, l'acarbose diminuerait la flore bactérienne protéolytique et la dégradation des substances azotées issues de l'alimentation. S. Gentile *et al.* ont étudié cette solution thérapeutique, au cours d'un essai randomisé, contre placebo, en cross-over. Il a été démontré une diminution significative des concentrations sanguines en ammoniac combinée à une amélioration clinique de l'encéphalopathie hépatique, chez 107 patients cirrhotiques traités par acarbose, présentant une encéphalopathie de stade 1 à 2 à l'inclusion (118).

1.7.2.2 Favoriser la détoxification extra-hépatique de l'ammoniac

Acides aminés ramifiés

L'utilisation initiale des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine et valine) reposait sur le constat d'un abaissement de leur concentration chez les patients cirrhotiques associé à une augmentation des concentrations en acides aminés aromatiques. Il en résulterait une augmentation du passage de ces derniers à travers la barrière hémato encéphalique. Ceci semblait responsable, d'une part, de la perturbation de la synthèse de neurotransmetteurs comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine et, d'autre part, de la synthèse de « faux

neurotransmetteurs » (119). Des données neurochimiques plus récentes ont permis d'infirmier cette hypothèse (120).

Néanmoins, plusieurs études ont suggéré l'efficacité des acides aminés ramifiés dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique. Une large étude multicentrique, randomisée en double aveugle a démontré que l'administration orale d'acides aminés ramifiés pendant 1 an améliorait le statut nutritionnel et les fonctions hépatiques, dans une population de patients avec cirrhose avancée. De même, la qualité de vie était améliorée (121). En 2011, une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité des acides aminés ramifiés dans la prévention des récurrences d'EHC, sur une période de traitement d'1 an. Le taux de récurrence d'EHC n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Néanmoins, une amélioration significative des performances aux tests psychométriques et de la masse musculaire était observée dans le groupe acides aminés ramifiés (122).

Le mécanisme d'action des acides aminés ramifiés semble être multifactoriel. Actuellement, on admet notamment qu'ils participent à l'amélioration du statut nutritionnel, en favorisant la synthèse protéique, ainsi qu'au maintien de la masse musculaire. Au niveau des muscles squelettiques, ils stimulent la synthèse de glutamine à partir d'ammoniac et de glutamate, activant ainsi une voie alternative de détoxification de l'ammoniac (26,123).

L-ornithine-L-aspartate (LOLA)

La combinaison de ces deux acides aminés stimule la synthèse de glutamine, en générant la formation de glutamate, plus particulièrement au niveau musculaire (**Figure 20**) (124). Plusieurs études ont montré qu'elle entraînait une diminution des concentrations en ammoniac, ainsi qu'une amélioration symptomatique chez les patients cirrhotiques avec encéphalopathie hépatique (125). Une revue de la littérature récente, incluant une méta-analyse, a rapporté une atténuation de l'EHC, de stade 1 ou 2, avec la L-ornithine-L-aspartate ; ce bénéfice ne serait pas retrouvé dans l'EHM (126).

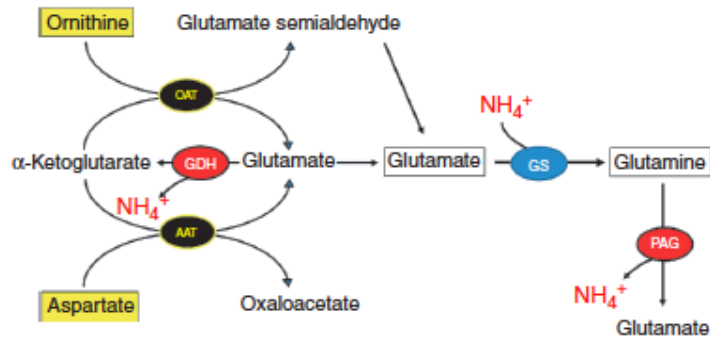


Figure 20 : Réaction induite par la L-ornithine-L-aspartate. D'après C.F. Rose(26)

Ainsi, de nombreuses stratégies thérapeutiques existent, pour beaucoup encore au stade de l'essai, dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique. Elles reposent toutes sur l'hypothèse ammoniacale. Les médicaments qui semblent **les plus efficaces**, au vu des connaissances actuelles, sont **le lactulose et la rifaximine**. Toutes les mesures doivent être également prises pour diminuer le risque de survenue de l'EHM ou de l'EHC : recherche et traitement d'un facteur déclenchant, traitement de la maladie causale, lorsque cela est possible.

2. La rifaximine

2.1 Caractéristiques pharmacologiques

2.1.1 Mécanisme d'action et spectre d'activité

La rifaximine (C₄₃H₅₁N₃O₁₁) est un antibiotique semi-synthétique, faiblement absorbé, appartenant à la famille des rifamycines ; il présente une analogie structurale avec la rifampicine. Il agit par fixation à la sous-unité bêta de l'ARN-polymérase bactérienne, inhibant ainsi la synthèse d'ARN bactérien (127). In vitro, la rifaximine possède une activité antibactérienne de large spectre, à la fois vis à vis de bactéries gram positif, gram négatif, aéro- et anaérobies (**Tableau 8**) (127–131). De par cette action, elle diminue la flore productrice d'ammoniac. Elle pourrait ainsi limiter la production intestinale d'ammoniac mais aussi diminuer la translocation bactérienne qui participe à l'inflammation au cours de l'encéphalopathie hépatique. Il a été suggéré que la décontamination intestinale par la rifaximine pouvait améliorer l'hémodynamique systémique chez les patients cirrhotiques, en limitant les phénomènes d'endotoxémie (132). Ceci limiterait la survenue des complications liées à l'HTP (133). En effet, l'endotoxémie et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires résultant de la translocation bactérienne pourraient stimuler la production d'endothéline 1, puissant vasoconstricteur, favorisant une augmentation de la résistance veineuse portale (134–137).

Gram positif	Gram négatif	Protozoaires
<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp.	<i>Cryptosporidium parvum</i>
<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Blastocystis hominis</i>
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Fusobacterium</i> spp.	
	<i>Helicobacter</i> spp.	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	<i>Proteus</i> spp.	
	<i>Salmonella</i> spp.	
	<i>Shigella</i> spp.	
	<i>Serratia</i> spp.	
	<i>Vibrio</i> spp.	
	<i>Yersinia</i> spp.	

Tableau 8 : Activité antibactérienne de la rifaximine. D'après A. Rivkin(131)

2.1.2 Pharmacocinétique

2.1.2.1 Absorption

Après administration orale, l'activité spécifique de la rifaximine vis à vis de l'intestin résulte d'une très faible absorption systémique : inférieure à 0,01 % ou 0,4 % de la dose totale, selon les auteurs (127,138).

Néanmoins, la cirrhose semble affecter les paramètres pharmacocinétiques de cet antibiotique. L'exposition systémique à la rifaximine est plus importante chez les patients cirrhotiques et augmente avec la sévérité de la pathologie. Malgré cela, elle reste tout de même inférieure à celle observée avec la néomycine ou la rifampicine (139) (**Figure 21**). Cette élévation de l'exposition serait liée à la diminution du flux sanguin hépatique, du fait de l'hypertension portale et à la perturbation du métabolisme enzymatique médicamenteux. Aucun ajustement posologique n'est cependant recommandé.

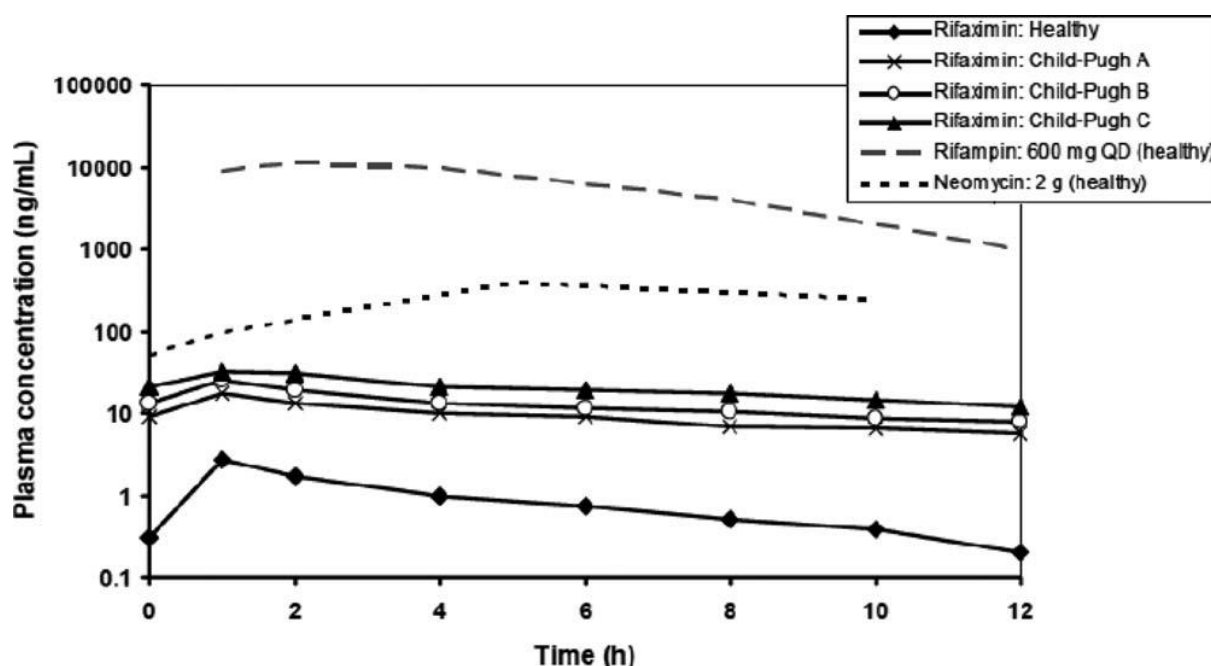


Figure 21 : Pharmacocinétique de la rifaximine comparée à la néomycine et à la rifampicine (139).

2.1.2.2 Distribution

Des études chez l'animal ont montré que 80 % à 90 % de la dose de rifaximine administrée par voie orale se concentre dans l'intestin, moins de 0,2 % au niveau hépatique ou rénal et moins de 0,01 % dans d'autres tissus. La fixation aux protéines plasmatiques est

modérée : elle est de 68 % chez le patient non cirrhotique et de 62 % en cas d'atteinte hépatique.

2.1.2.3 Métabolisme et excrétion

Suivant l'administration de 400 mg de rifaximine marquée au ^{14}C , chez des individus non cirrhotiques, plus de 96 % de la dose totale a été retrouvée dans les selles ; seulement 0,32 % dans les urines (139). Au niveau urinaire, 0,025 % de la quantité retrouvée se présentait sous la forme rifaximine ; moins de 0,01 % sous la forme 25-desacétylrifaximine, le seul métabolite de la rifaximine identifié.

2.1.3 Interactions médicamenteuses

Les études conduites *in vivo* et *in vitro* indiquent que le risque d'interaction médicamenteuse, cliniquement significative, est minimal (140).

La rifaximine serait un substrat de la glycoprotéine P ; elle est aussi un inhibiteur faible de cette protéine d'efflux. A hautes concentrations, il a été retrouvé, *in vitro*, une inhibition partielle du transport de la digoxine. Etant donné le faible passage systémique de la rifaximine, une interaction médicamenteuse impliquant la glycoprotéine P est donc peu probable.

In vitro, La rifaximine pourrait avoir un effet inducteur sur l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Cependant, deux études conduites *in vivo* à partir d'une administration concomitante de midazolam ou de contraceptifs oraux, substrats du CYP3A4, n'ont pas retrouvé de modifications pharmacocinétiques concernant ces molécules (141,142). Néanmoins, ces études ont été réalisées chez des volontaires sains et utilisaient de faibles doses de rifaximine (600 mg/j).

2.2 Effets indésirables

Malgré des concentrations sanguines supérieures en rifaximine observées chez les patients cirrhotiques, la tolérance de cette molécule est excellente. Au cours des études ayant testées son efficacité dans l'encéphalopathie hépatique, le taux de survenue d'effets

indésirables n'était pas différent par rapport au groupe placebo et le plus souvent lié à l'évolution de la pathologie. Elle apparaît d'ailleurs comme étant mieux tolérée que les autres médicaments oraux (143,144). Une méta-analyse récente ne montre pas de différence significative, entre rifaximine et disaccharides non absorbables, sur la survenue de diarrhées (RR=0.90; 95% CI: 0.17-4.70; p=0.90). Cependant, une différence significative était retrouvée, en faveur de la rifaximine, concernant la survenue de douleurs abdominales (RR=0.28; 95% CI: 0.08-0.95; p=0.04) (143).

2.3 Risque de résistance bactérienne

Le risque de sélection de mutants résistants apparaît faible avec la rifaximine. Le mécanisme principal de résistance bactérienne serait une modification de la cible de l'antibiotique, par mutation chromosomique (140,145). Les bactéries cocci gram positif aérobies seraient les plus susceptibles de développer ce type de résistance, selon des données *in vitro* (146,147). Du fait de la faible absorption de la rifaximine, les concentrations en antibiotique restent largement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices des bactéries. De plus, la lumière intestinale constitue principalement un environnement anaérobique. Ces deux caractéristiques ne sont pas propices au développement de résistances.

2.4 Indications, posologies et modalités de dispensation

2.4.1 Encéphalopathie hépatique

La rifaximine est actuellement approuvée dans 33 pays pour des indications variées dans le domaine de l'Hépatogastro-Entérologie, dont 11 pays pour le traitement de l'encéphalopathie hépatique.

Par exemple, aux Etats-Unis, la rifaximine avait le statut de médicament orphelin depuis 1998, dans l'indication traitement de l'encéphalopathie hépatique. Elle n'a été approuvée par la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) qu'en 2010, sous le nom de spécialité XIFAXAN[®], comprimés dosés à 550 mg de rifaximine. Elle est indiquée en prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique, à la posologie de 550 mg deux fois par jour.

En France, ce médicament n'est pas encore commercialisé, mais est disponible via une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative de la spécialité NORMIX®, comprimés dosés à 200 mg. La posologie majoritairement utilisée dans les essais cliniques est de 550 mg deux fois par jour. Une étude visant à déterminer la dose optimale de rifaximine a démontré des résultats significatifs pour les doses de 1200 mg/jour et 2400 mg/jour, chez des patients cirrhotiques présentant une EHC de stade 1 à 3 (148). En France, du fait du dosage disponible, la posologie quotidienne usuelle est de 1000 mg à 1200 mg répartis en 2 prises.

L'administration de rifaximine a été envisagée selon deux schémas : cyclique ou continu. L'administration cyclique est préférée en Italie où des études ont démontré le bénéfice d'un traitement par rifaximine deux semaines par mois (149,150). Aux Etats-Unis et en France, la rifaximine est administrée de manière continue.

Il s'agit d'un médicament non réservé à l'usage hospitalier et rétrocéderable. Cette utilisation reposait initialement sur une étude de N.M. Bass *et al.* ayant montré l'efficacité de la rifaximine dans la prévention secondaire de l'EHC (8).

En France, l'utilisation de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), hors du cadre d'un essai clinique, est conditionnée par l'obtention préalable d'une ATU, délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Il s'agit de médicaments commercialisés à l'étranger ou en cours de développement.

D'une manière générale, les ATU sont délivrées à titre dérogatoire, exceptionnel et transitoire, lorsque certaines conditions sont remplies. Elles concernent des spécialités destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves et/ou rares pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée et disponible en France ; le rapport bénéfique/risque du médicament est présumé positif au vu des connaissances scientifiques.

En pratique, il existe deux types d'ATU : les ATU nominatives et les ATU de cohorte. L'ATU nominative concerne un patient en particulier, ne pouvant participer à un essai clinique. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur, pour une durée limitée. L'ATU de cohorte concerne un groupe ou un sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole thérapeutique et de recueil d'informations ; elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation de la spécialité, qui s'engage à demander une autorisation de mise sur le marché dans un délai fixé (article R. 5121-12 du Code de la Santé Publique) (151).

Les médicaments bénéficiant d'une ATU ne sont pas disponibles en pharmacie d'officine et ne peuvent être dispensés que par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé publics ou privés (articles R.5121-72 et R.5121-73 du Code de la Santé Publique). Lorsque le médicament n'est pas réservé à l'usage hospitalier, il est rétrocédable, dans le cadre d'une ATU nominative, c'est à dire qu'il peut être vendu au public par les pharmacies à usage intérieur autorisées à la rétrocession.

2.4.2 Autres indications

Ces indications sont encore, pour la plupart, au stade d'investigation.

2.4.2.1 Diarrhées du voyageur

La rifaximine est indiquée, depuis 2004, aux Etats-Unis, dans le traitement de la diarrhée du voyageur causée par des souches non invasives d'E.coli, chez les patients âgés de plus de 12 ans, à la posologie de 200 mg, trois fois par jour. Cette utilisation repose sur les résultats de trois études randomisées, en double aveugle. Il a été constaté une diminution de la durée des symptômes dans le groupe de voyageurs traités par rifaximine en comparaison au groupe placebo ou une réponse équivalente au traitement par ciprofloxacine (152–154).

L'utilisation de la rifaximine en prévention des diarrhées du voyageur a fait l'objet de plusieurs études. Selon une méta-analyse récente, incluant 4 études randomisées contrôlées, la rifaximine pourrait avoir un effet préventif dans cette indication, limité aux pathogènes non invasifs (155).

2.4.2.2 Syndrome de l'intestin irritable (SII)

Le SII est un trouble fonctionnel intestinal caractérisé par une constipation et/ou une diarrhée, des troubles de la défécation associés à des douleurs abdominales. Les mécanismes physiopathologiques demeurent inconnus mais plusieurs hypothèses ont été proposées dont une perturbation de la flore intestinale et une colonisation bactérienne de l'intestin grêle. Ces affirmations restent cependant controversées. Le groupe de travail sur le SII de l'*American College of Gastroenterology* (ACG) a publié, en 2009, une revue systématique sur la prise en charge du SII. Elle recommande l'utilisation à court terme d'antibiotiques non absorbables comme la rifaximine, pour une amélioration des symptômes généraux et du ballonnement

(156). Selon les résultats d'essais cliniques, la rifaximine serait d'avantage efficace dans la forme SII avec diarrhée (157,158). Dans cette indication, la dose optimale de rifaximine reste encore à déterminer et les durées de traitement étudiées variaient de 10 à 14 jours. Selon les recommandations de l'ACG, la dose efficace se situe entre 1100 et 1200 mg par jour pendant 10 à 14 jours. Il n'existe encore pas suffisamment de données sur l'efficacité et la sécurité sur le long terme, dans cette indication.

2.4.2.3 Maladie inflammatoire chronique intestinale

L'implication du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la maladie de Crohn est confirmée par de nombreuses études, suggérant l'intérêt d'un recours aux antibiotiques et probiotiques. Néanmoins, l'intérêt des antibiotiques en tant que traitement principal ou adjuvant, dans les formes actives et non compliquées de la maladie de Crohn, reste encore controversé. Les recommandations actuelles ne mentionnent pas leur emploi, excepté pour les manifestations septiques (159). Récemment, un essai de phase II, a évalué l'efficacité d'une formulation gastro-résistante de rifaximine dans l'induction d'une rémission chez des patients avec une forme modérée de la pathologie. Une posologie de 800 mg deux fois par jour, pendant 12 semaines de suivi a montré une supériorité significative en comparaison au placebo (160).

2.4.2.4 Infection à *Clostridium difficile* (ICD)

La rifaximine pourrait être considérée comme une option thérapeutique pour les ICD au vu des données de sensibilité *in vitro* (161) et des hauts niveaux de concentrations atteints au niveau intestinal. L'utilisation de la rifaximine a été rapportée par plusieurs études de faibles effectifs (162,163), des séries non contrôlées de cas (164–166) ou des case reports (167), pour la prise en charge des récives multiples d'ICD. Les posologies utilisées allaient de 200 à 400 mg deux fois par jour pendant 2 semaines, jusqu'à 200 à 400 mg trois par jour pendant 4 semaines, immédiatement après un traitement par vancomycine ou métronidazole.

Son utilisation est mentionnée dans les recommandations de la Société Américaine des Maladies Infectieuses (168). Selon la Société Européenne de Microbiologie Clinique et de Pathologie Infectieuse, le manque d'études contrôlées ne permet pas de préconiser

l'utilisation de la rifaximine dans l'ICD (169). Ces deux institutions soulignent le risque d'apparition de mutants résistants.

2.4.2.5 La maladie diverticulaire

La rifaximine, en association à une supplémentation en fibres ou à la mésalazine, pourrait être bénéfique dans le traitement et la prévention des formes non compliquées de maladies diverticulaires. L'association rifaximine/mésalazine est associée à une amélioration importante et rapide des symptômes (170) ; l'incidence des épisodes de diverticulite est plus faible lorsque la rifaximine est ajoutée à une supplémentation en fibres, en comparaison à une supplémentation unique en fibres (171).

2.5 Efficacité de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique

2.5.1 Encéphalopathie hépatique minimale

Au cours d'une étude randomisée, contrôlée, J.S. Bajaj *et al.* ont évalué l'efficacité de la rifaximine dans le traitement de l'EHM. Quarante-deux patients présentant une EHM ont été inclus, puis randomisés en double aveugle, dans le groupe placebo ou rifaximine 1100 mg par jour. Le suivi était de 8 semaines. Des tests psychométriques, une épreuve de conduite en simulateur et une évaluation de la qualité de vie liée à la santé ont été réalisés à l'inclusion et après 8 semaines de traitement. Il existait une amélioration des erreurs de conduite chez 76 % des patients du groupe rifaximine contre 33 % des patients du groupe placebo ($p=0,013$). Les performances aux tests psychométriques étaient améliorées chez 91 % des patients traités par rifaximine contre 61 % des patients traités par placebo ($p=0,02$). On notait également une amélioration du SIP-score, échelle de qualité de vie, dans sa composante psycho-sociale, dans le groupe rifaximine (172).

Des résultats comparables étaient retrouvés dans une seconde étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, en intention de traiter. Quatre-vingt quatorze patients avec une EHM étaient inclus, puis randomisés dans un groupe placebo ou rifaximine 1200 mg par jour. Les tests psychométriques et le SIP-score étaient réalisés à l'inclusion, après 2 semaines et 8 semaines de traitement. Le nombre de patients avec normalisation des tests psychométriques était significativement plus élevé dans le groupe rifaximine, à 2 semaines (57,1 % contre 17,8 % ; $p<0,0001$) et à 8 semaines (75,5 % contre 20 % ; $p<0,0001$) comparé à celui du groupe placebo. On retrouvait également une amélioration significative des résultats de l'échelle de qualité de vie, dans le groupe rifaximine en comparaison au groupe placebo, après 8 semaines de traitement (variation du SIP-score entre 0 et 8 semaines : 4,61 contre 0,88 ; $p<0,001$) (173).

2.5.2 Encéphalopathie hépatique clinique

2.5.2.1 Rifaximine versus disaccharides non absorbables et autres antibiotiques

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la rifaximine, dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique, en comparaison aux thérapeutiques existantes. La plupart concluent à une équivalence d'efficacité entre la rifaximine et les disaccharides non absorbables (174,175) ainsi qu'entre la rifaximine et les autres antibiotiques (néomycine et paromomycine) (149,176). Quelques études ont démontré une supériorité de la rifaximine (177). Néanmoins, ces études présentent un certain nombre de limites. Certaines sont réalisées en ouvert, incluent des patients présentant des facteurs précipitants non décrits et ne mentionnent pas clairement les critères d'efficacité du traitement, ni le type d'encéphalopathie à l'inclusion. La plupart d'entre-elles n'utilisent pas les critères actuels de définition et de classification de l'encéphalopathie hépatique (178). Récemment, de manière à affiner ces résultats, plusieurs méta-analyses ont été conduites : la rifaximine serait au moins aussi efficace que les disaccharides non absorbables et les antibiotiques oraux (143,144,179).

2.5.2.2 Place de la rifaximine dans la stratégie thérapeutique

Le lactulose, constitue encore à l'heure actuelle, le traitement de 1^{ère} ligne de l'encephalopathie hépatique. Néanmoins, des effets indésirables pouvant influencer sur l'observance thérapeutique leurs sont attribués et leur efficacité est remise en cause par les études les plus récentes. Comment positionner la rifaximine dans la stratégie thérapeutique, notamment par rapport au lactulose ? Plusieurs études ont cherché à répondre à cette problématique.

Traitement de l'EHC

Quelques études, comparant la rifaximine aux disaccharides non absorbables, ont démontré l'efficacité de la rifaximine dans le traitement des événements d'EHC. Cependant, comme évoqué précédemment, les résultats de ces études restent souvent difficilement reproductibles. En effet, on observe une grande hétérogénéité des populations étudiées, dont

les caractéristiques à l'inclusion ne sont pas toujours décrites. Le type d'encéphalopathie n'est pas toujours clairement spécifié : la plupart des études indiquent une efficacité de la rifaximine pour le traitement de l'encéphalopathie hépatique épisodique (appelée encéphalopathie hépatique « aiguë » dans la plupart des études) ; certaines évoquent une efficacité de ce médicament dans l'encéphalopathie hépatique « chronique ». Selon la conférence de consensus du 11^{ème} congrès mondial de Gastro-Entérologie, ce terme peut tout aussi bien se référer aux patients présentant des épisodes récidivants d'EHC comme aux patients présentant un état neurologique anormal persistant (1). L'efficacité de la rifaximine dans l'encéphalopathie persistante demeure donc incertaine. Le **tableau 9** reprend les principales caractéristiques des études les plus récentes.

Récemment, B.C. Sharma *et al.* ont évalué, au cours d'une étude prospective, l'efficacité de l'association lactulose/rifaximine versus lactulose seul, dans le traitement des épisodes d'EHC, chez 120 patients cirrhotiques. Cette association, a permis une résolution complète de l'EHC chez 76 % des patients traités contre 44 % dans le groupe lactulose seul ($p=0,004$). On note également, une réduction significative de la durée d'hospitalisation dans le groupe rifaximine/lactulose ($5,8\pm 3,4$ vs $8,2\pm 4,6$ jours ; $p=0,001$) (180).

Prévention secondaire de la récurrence d'épisodes d'EHC

L'étude de N.M. Bass *et al.* constitue un des piliers de l'autorisation d'utilisation de la rifaximine, dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique. Il s'agit d'une étude prospective, de phase 3, randomisée en double aveugle, étudiant l'efficacité de la rifaximine (550 mg deux fois par jour) contre placebo, dans la prévention de la récurrence d'épisodes d'EHC, chez des patients cirrhotiques. Les patients inclus ($n=299$) étaient en rémission d'une EHC épisodique récurrente (survenue d'au moins 2 épisodes d'EHC spontanés de stade supérieur ou égal à 2, selon les critères des West-Haven, dans les 6 mois précédant l'inclusion).

A l'inclusion, les patients présentaient un score de MELD inférieur ou égal à 25 ; pour la majorité d'entre eux, le score de MELD se situait entre 11 et 18. La durée de traitement était de 6 mois. La majorité des patients ont poursuivi un traitement par lactulose durant l'étude (> 91 %).

Il a été montré une diminution significative du risque de récurrence de 58 % chez les patients traités par rifaximine (22,1 % contre 45,9 % dans le groupe placebo ; $p<0,001$) ainsi

qu'une diminution significative du risque d'hospitalisation pour encéphalopathie hépatique de 50 % (13,6 % contre 22,6 % dans le groupe placebo ; $p=0,01$). L'analyse en sous-groupe ne démontre, néanmoins, pas de résultats significatifs pour les sous-groupes « score de MELD entre 19 et 24 » et « patients non traités par lactulose ».

Du fait de la proportion élevée de patients recevant un traitement concomitant par lactulose, cette étude suggère une efficacité de la rifaximine, dans la prévention de l'EHC récurrente, en tant que traitement adjuvant. De plus, on observe une diminution du nombre d'épisodes infectieux dans le groupe de patients traités par rifaximine (8).

Une partie des patients de cette étude ($n=219$) ont été inclus dans une seconde étude dont le but était d'évaluer l'impact d'un traitement par rifaximine, utilisée en prévention secondaire, sur la qualité de vie liée à la santé. Pour cela, le questionnaire CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire) a été complété toutes les 4 semaines pendant 6 mois ou jusqu'à la sortie de l'étude (apparition du 1^{er} épisode d'EHC ou autre). Une amélioration significative des résultats au questionnaire a été obtenue dans le groupe rifaximine en comparaison au groupe placebo (181).

R. Irimia *et al.* ont étudié l'efficacité de trois stratégies thérapeutiques dans le maintien d'une rémission d'EHC, chez 79 patients: rifaximine 1200 mg/j pendant 14 jours par mois ($n=38$), rifaximine 1200 mg/jour quotidiennement ($n=28$) et lactulose 30 à 60 mL/j pendant 6 mois ($n=12$). Après un suivi de 12 mois, la probabilité de récurrence d'une encéphalopathie hépatique ne différait pas significativement entre les groupes. Des épisodes d'EHC plus sévères étaient observés dans le groupe lactulose. Dans les groupes rifaximine, la fréquence des épisodes d'EHC était similaire et leur sévérité en lien avec le score Child-Pugh ; les hospitalisations pour EHC étaient moins fréquentes en comparaison au groupe lactulose (182).

Etude	Type, nb patients	Traitement	Durée	EH	Critère(s) de jugement	Résultats (efficacité)	Limites
Loguercio et al. (2003) (150)	DA, RC, prospective n=47	RFX 1200 mg/j + sorbitol 60 mg/j <i>vs</i> RFX 1200 mg/j + lactitol 60 mg/j <i>vs</i> lactitol 60 mg/j + placebo	3 cycles de 15 j (avec wash-out de 15 j)	EH chronique stade 1 à 2	- stade d'EH (selon West-Haven et système des auteurs) - grade d'astérixis - ammoniémie artérielle - survenue d'EI - résultats au NCT	RFX/sorbitol et RFX/lactitol > lactitol seul - amélioration plus rapide de l'EH et du grade d'astérixis - amélioration supérieure des performances au NCT - persistance plus importante d'une ammoniémie normale	<i>Données générales non accessibles</i>
Mas et al. (2003) (183)	DA, RC, prospective n=103	RFX 1200 mg/j (n=50) <i>vs</i> lactitol 60g/j (n=53)	5 à 10 j	EH aiguë, stade 1 à 3	- index PSE - proportion de patient présentant une amélioration ou une résolution totale de l'EH	RFX = lactitol résolution/amélioration similaire : RFX (81,6%), lactitol (80,4%), amélioration significative de l'index PSE dans le groupe RFX (p=0,01)	- majorité des patients avec une EH stade 1 à 2 - pas d'inclusion d'EH stade 4 - durée de traitement - description des facteurs précipitants d'EH limitée
Paik et al. (2005) (175)	RC, prospective n=54	RFX 1200 mg/j (n=32) <i>vs</i> lactulose 90 mL/j (n=22)	7 j	EH épisodique, stade 1 à 3	- index PSE - proportion de patients présentant une amélioration ou une résolution totale de l'EH	RFX = lactulose amélioration : RFX (84,4%), lactulose (95,5%)	- pas d'inclusion d'EH stade 4 - durée de traitement

Tableau 9 : Rifaximine utilisée dans le traitement de l'EHC, analyse récente de la littérature (EI : effets indésirables, DA : double aveugle, MA : méta-analyse, NCT : number connection test, RC : randomisée-contrôlée, RFX : rifaximine)

Etude	Type, nb patients	Traitement	Durée	EH	Critère(s) de jugement	Résultats (efficacité)	Limites
Leevy <i>et al.</i> (2007) (184)	rétrospective n=145	lactulose 30 mL x 2/j <u>vs</u> RFX 400 mgx3/j	≥ 6 mois	EH stade 1 à 3	- durée, coût et nombre moyens d'hospitalisation	RFX > lactulose - <u>diminution significative</u> : • Durée : 7,3 j vs 2,5 j (p<0,001) • Nombre : 1,6 vs 0,5 (p<0,001) • Coût : 56635 \$ vs 14222 \$ (p<0,001) <i>durant la période RFX</i>	- analyse rétrospective - type d'EH à l'inclusion non décrite - pas d'inclusion d'EH stade 4
Jiang <i>et al.</i> (2008) (143)	MA:5 études RC, prospectives n=264	RFX <u>vs</u> disaccharides	-	EH aiguë (n=157) et EH chronique (n=96)	- proportion de patients présentant une amélioration de l'EH	RFX = disaccharides RR 1,08 ; IC95% 0,85-1,38 ; p=0,53 EH aiguë RR 0,98 ; IC95% 0,85-1,13 ; p=0,74 EH chronique RR 0,87 ; IC95% 0,40-1,88 ; p=0,72 ; profil de sécurité supérieur avec la RFX	<i>Données générales non accessibles</i>
Eltawil <i>et al.</i> (2012) (144)	MA:12 études RC n=565	7 études:RFX 1200 mg/j <u>vs</u> disaccharides 5 études:RFX 1200 mg/j <u>vs</u> antibiotiques	7 j à 6 mois	EH épisodique	- proportion de patients présentant une amélioration ou une résolution totale de l'EH - EI	RFX = disaccharides - efficacité similaire entre les groupes - profil de sécurité supérieur avec la rifaximine	- inclusion d'études de 1991 à 2005 - variabilité de la durée de traitement - données manquantes (sévérité de l'atteinte hépatique et comorbidités)

Tableau 9 (suite) : Rifaximine utilisée dans le traitement de l'EHC, analyse récente de la littérature (EI : effets indésirables, DA : double aveugle, MA : méta-analyse, NCT : number connection test, RC : randomisée-contrôlée, RFX : rifaximine)

Etude	Type, nb patients	Traitement	Durée	EH	Critère(s) de jugement	Résultats (efficacité)	Limites
Wu et al. (2013) (179)	MA : 8 études RC	RFX 1200 mg/j <u>vs</u> lactulose ou lactitol	5 j à 3 mois	EH aiguë ou chronique	- index PSE - effets indésirables	RFX = disaccharides RR 1,06 ; IC95% 0,94-1,19 ; p=0,34 profil de sécurité significativement supérieur de la RFX RR 0,19 ; IC95% 0,10-0,37 ; p<0,00001	- inclusion d'études de 1993 à 2003 - variabilité de la durée de traitement - données manquantes (sévérité de l'atteinte hépatique et comorbidités)
Sharma et al. (2013) (180)	DA, RC n=120	RFX 400 mgx3/j + lactulose 30 à 60 mLx3/j (n=63) <u>vs</u> lactulose 30 à 60 mL x3/j (n=57)	≤ 10 j	EH stade 2 (18,3%) EH stade 3 (33,3%) EH stade 4 (48,3%)	- proportion de patients présentant une résolution totale de l'EH	RFX+lactulose > lactulose RFX+lactulose (76%) vs lactulose (50,8%); p=0,004	- absence d'évaluation sur le long terme - inclusion de patients avec des facteurs précipitants et ajout de traitement

Tableau 9 (suite) : Rifaximine utilisée dans le traitement de l'EHC, analyse récente de la littérature (EI : effets indésirables, DA : double aveugle, MA : méta-analyse, NCT : number connection test, RC : randomisée-contrôlée, RFX : rifaximine)

2.5.2.3 Durabilité de la réponse

L'efficacité de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique, quelle que soit l'indication concernée, a été déterminée pour une durée maximale de traitement de 6 mois. G.W. Neff *et al.* ont cherché à évaluer la persistance d'une réponse après une période de 12 mois de traitement, au cours d'une étude rétrospective, conduite chez 203 patients en rémission d'une EHC. Cent quarante-neuf patients ont reçu un traitement par rifaximine seule (400 à 1600 mg/j) pendant une durée moyenne de 255 jours (125-375 jours) ; 54 patients ont reçu l'association rifaximine (600 à 1200 mg/j)-lactulose (90 mL/j) pendant une durée moyenne de 205 jours (110-255 jours). L'absence de récurrence d'encéphalopathie hépatique à 1 an a été constatée chez 81 % des patients du groupe rifaximine seule et 67 % des patients du groupe rifaximine-lactulose (185). D'après ces résultats, bien qu'issus d'une étude rétrospective, la rifaximine paraît présenter une efficacité durable (supérieure à 6 mois) dans la prévention des récurrences d'encéphalopathie hépatique. Ces résultats restent cependant à confirmer par des évaluations prospectives de longues durées.

2.5.3 TIPS et encéphalopathie hépatique

Une seule étude randomisée, contrôlée a évalué l'impact d'un traitement pharmacologique prophylactique sur l'incidence de l'EHC post-TIPS (\geq stade 2) dans le mois suivant la procédure. Elle comparait ainsi deux traitements différents (lactitol 60 mg par jour et rifaximine 1200 mg par jour) à l'absence de traitement, pendant 1 mois. Soixante-quinze patients ont été inclus et randomisés en 3 groupes. Il n'a pas été démontré de différence significative entre les groupes. Au vu de cette étude, la rifaximine et les disaccharides non absorbables ne semblent pas efficaces en prévention de l'encéphalopathie hépatique post-TIPS. Néanmoins, plusieurs limites pourraient être soulevées. Les épisodes d'encéphalopathie hépatique surviennent majoritairement dans les six premiers mois suivant la procédure ; une durée supérieure de traitement pourrait donc être envisagée, au cours d'études ultérieures. Enfin, seulement 25 patients étaient inclus dans chaque groupe du fait d'une hypothèse de départ peut être trop optimiste (réduction du taux d'encéphalopathie de 40 % à 10 %) pour une période d'étude aussi courte (186).

PARTIE 2 :

Evaluation de l'utilisation de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique du patient cirrhotique au CHU de Toulouse

Introduction

L'évaluation de l'efficacité de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique, au cours des études cliniques, a été abordée, majoritairement, selon deux stratégies thérapeutiques : le traitement des épisodes d'encéphalopathie hépatique et la prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique récidivante. Les données de la littérature restent très pauvres et mal définies concernant la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique persistante.

En France, l'utilisation de la rifaximine est encadrée par une ATU nominative qui s'appuie principalement sur les travaux de N.M. Bass *et al.* Les critères d'exclusion restrictifs de cette étude limitent l'application des résultats à une seule indication : la prévention secondaire des épisodes récurrents d'EHC (8). Cette utilisation présente un intérêt majeur dans la prise en charge des patients cirrhotiques, pour qui, les symptômes d'encéphalopathie ont une répercussion importante sur la qualité de vie, l'autonomie et conduisent à de fréquentes hospitalisations.

L'objectif de notre étude a donc été d'évaluer l'utilisation, en pratique clinique, de la rifaximine, lorsqu'on s'éloigne des standards rigoureux des essais cliniques. Cet antibiotique étant utilisé depuis juillet 2010 au CHU de Toulouse, nous disposons d'un recul suffisant pour en évaluer l'efficacité et chercher des critères prédictifs de réponse.

1. Matériels et méthodes

1.1 Schéma et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, mono-centrique, menée au CHU de Toulouse, à partir d'une cohorte de patients. Pour répondre aux objectifs de notre étude, nous avons analysé l'utilisation de la rifaximine dans des conditions réelles d'utilisation.

L'*objectif principal* était :

- de décrire l'utilisation, en pratique, de la rifaximine, au CHU de Toulouse,
- d'évaluer l'efficacité de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique.

Les *objectifs secondaires* étaient :

- de rechercher les facteurs prédictifs de réponse au traitement par rifaximine ;
- de décrire la survenue d'évènements infectieux.

1.2 Population étudiée

Nous avons considéré, pour l'inclusion, tous les patients atteints d'une cirrhose compliquée d'encéphalopathie hépatique traitée par rifaximine. La période d'inclusion s'étend du 1/07/2010, date de la première utilisation de la rifaximine au CHU de Toulouse, jusqu'au 23/12/2012. Ces patients ont été suivis dans les services d'Hépatogastro-Entérologie et de Médecine Interne orientée vers les maladies digestives de l'hôpital Purpan ainsi que dans les services d'Hépatogastro-Entérologie de l'hôpital Rangueil.

Les paramètres suivants ont été recueillis pour chaque patient :

- **Données anamnestiques** :
 - sexe, âge ;
 - étiologie de la cirrhose ;
 - antécédents : encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive, ascite, insuffisance rénale, carcinome hépatocellulaire ;
 - présence d'un TIPS ;
 - traitements concomitants (benzodiazépines, autres psychotropes, diurétiques, béta-

- bloquants) ;
- tabagisme et/ou alcoolisme actif.
 - **Données anthropométriques** : poids, taille, IMC.
 - **Données biologiques** : taux de prothrombine (TP), facteur V, albuminémie, bilirubinémie, natrémie, créatininémie, urémie, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines (PAL), γ -GT (GGT), hémoglobine, leucocytes, plaquettes, CRP.

1.3 Mode de recrutement

La rifaximine est un médicament soumis à prescription hospitalière, dans le cadre d'une ATU nominative. Le recrutement des patients a donc été réalisé à partir du fichier de suivi des patients bénéficiant d'une ATU au CHU de Toulouse.

1.4 Déroulement de l'étude

La période d'étude s'étend de **6 mois avant** l'introduction du traitement par rifaximine (période 1 : « sans rifaximine ») et jusqu'à **6 mois après ou jusqu'à l'arrêt du traitement** (période 2 : « avec rifaximine ») (**Figure 22**). Chaque patient constitue ainsi son propre témoin. La période « sans rifaximine » est utilisée comme période de référence pour évaluer l'efficacité du traitement introduit.

Les données ont été recueillies, rétrospectivement, à partir des courriers d'hospitalisations et de consultations des patients inclus, via le logiciel Orbis[®]. Les données manquantes ont été récoltées à partir des dossiers patients.

Pour chaque patient, la **date d'entrée** dans la cohorte correspond à la **date d'initiation du traitement par rifaximine**. Il s'agit de la date de la première prescription du traitement, après réception de l'accord de l'ANSM.

Les variables relevées ont été :

Caractéristiques cliniques :

Pour chaque période (avec et sans rifaximine):

- Nombre d'hospitalisations pour encéphalopathie hépatique,
- Nombre d'évènements d'encéphalopathie hépatique,
- Durée cumulée d'hospitalisation,
- Type d'encéphalopathie hépatique,
- Stade d'encéphalopathie hépatique (selon les critères de West Haven),
- Présence ou non de facteurs favorisants,
- Survenue d'infections : nombre, site infectieux, germes associés.

Caractéristiques liées au traitement :

Pour chaque période (avec et sans rifaximine):

- Prescription de lactulose et posologie associée.

Pour la période rifaximine :

- Indication du traitement, posologie, durée, cause d'arrêt,
- Effets indésirables.

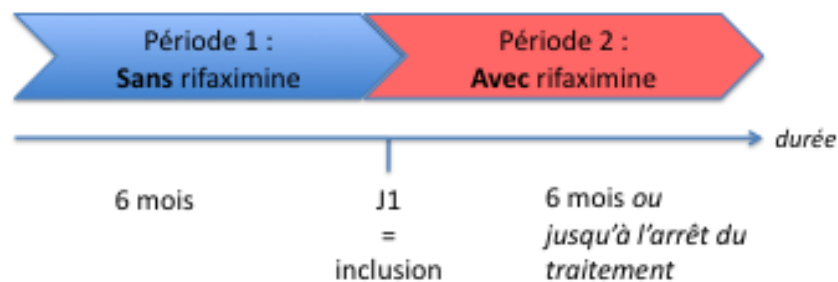


Figure 22 : Déroulement de l'étude

1.5 Critères de jugement principaux

Pour répondre à notre objectif principal, les critères de jugement ont été:

- le **nombre d'hospitalisations** pour encéphalopathie hépatique : correspond aux hospitalisations pour lesquelles l'encéphalopathie hépatique est le motif d'hospitalisation mais aussi aux hospitalisations au cours desquelles est survenue une encéphalopathie hépatique ;
- le **nombre d'évènements** d'encéphalopathie hépatique survenus au cours d'hospitalisations ; correspond au nombre d'encéphalopathie hépatique épisodique ou persistante ;
- le **nombre cumulé de jours d'hospitalisation** pour encéphalopathie hépatique : pour chaque hospitalisation concernée, la durée totale du séjour a été considérée et non la durée stricte de l'évènement ; l'encéphalopathie hépatique ayant un impact sur la durée totale du séjour.

Les différents critères de jugement ont été comparés entre les deux périodes de suivi.

Pour la période 1, la durée de suivi est de 6 mois, pour tous les patients. Pour la période 2, la durée de suivi correspond à la durée de traitement par rifaximine. De manière à assurer une comparaison optimale, les valeurs des différents critères de jugement ont donc été rapportées à la durée du suivi. Les résultats seront exprimés pour 100 jours de suivi (%).

1.6 Facteurs associés à la réponse au traitement

La réponse au traitement a été évaluée par comparaison de variables recueillies à l'inclusion ou au cours de la période sans rifaximine, entre deux groupes de patients :

- le groupe de patients ayant présenté au moins un évènement d'encéphalopathie hépatique (tout types confondus), malgré l'introduction de rifaximine (groupe « présence EH »)
- le groupe de patients qui n'a plus présenté d'encéphalopathie hépatique, après l'introduction de rifaximine (**Tableaux 17 et 18**).

1.7 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de chaque modalité. Pour les variables quantitatives, la description a fait appel aux moyennes ainsi qu'aux écart-types.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test t de Student pour échantillons appariés. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée à l'aide du test du Chi² de Pearson ou à l'aide du test exact de Fisher lorsque les conditions d'utilisation n'étaient pas satisfaites. Un risque α de 5 % a été retenu. Le seuil de significativité correspond donc à $p < 0,05$.

L'estimation des probabilités de récurrence d'épisodes d'encéphalopathie hépatique et de disparition de l'encéphalopathie hépatique persistante a été réalisée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

2. Résultats

2.1 Analyse descriptive

2.1.1 Population étudiée

Quarante-neuf patients ont été inclus. Leurs principales caractéristiques sont représentées dans le **Tableau 10**.

Les trois-quarts d'entre eux (75,5 %) sont des hommes (sex ratio H/F de 3,1). L'âge moyen de ces patients à l'initiation du traitement par rifaximine est de 60 ans (38-80 ans).

La cirrhose est d'origine alcoolique dans 65 % des cas ; parmi ces patients, 84 % présentent une exogénose sévère à l'inclusion. Une étiologie virale est retrouvée dans 29 % des cas (virus de l'hépatite B ou C). D'autres causes sont retrouvées chez 26 % des patients inclus (stéatopathie métabolique, hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, hémochromatose).

On note l'inclusion de 22 patients (45 %) ayant été traités par TIPS avant la période d'inclusion. Ces patients constituent une population particulière ; le TIPS étant un facteur de risque d'encéphalopathie hépatique.

On remarque un IMC moyen élevé de 28 kg/m^2 , possiblement surévalué par la forte proportion de patients présentant une ascite.

Les scores de Child-Pugh et MELD, reflets de l'état des fonctions hépatiques, sont respectivement de $9,1 \pm 2,0$ et de $16,4 \pm 6,2$, à l'inclusion.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (n=49)	n	%	Moyenne	Ecart-type
Démographiques				
Age (en années)			60	11
Sexe				
Homme	37	75,5		
Femme	12	24,5		
Etiologie				
Alcool	32	65		
Virus B ou C	14	29		
Autre	13	26		
<i>Dont mixte</i>	10	20		
Antécédents				
Encéphalopathie hépatique	49	100		
Hémorragie digestive	21	43		
Ascite	30	61		
Insuffisance rénale	15	31		
CHC	12	25		
Présence de varices oesophagiennes (VO)	38	78		
Présence d'un TIPS	22	45		
Traitements				
BZD	1	2		
Autres psychotropes	4	8		
Diurétiques	34	69		
Béta-bloquants	32	65		
IMC (kg/m²)			28	6
Biologiques				
TP (%)			55	16
Albumine plasmatique (g/L)			29	6
Bilirubine (µmol/L)			47	74
Natrémie (mmol/L)			135	5
Créatinine (µmol/L)			101	97
Urée plasmatique (mmol/L)			8	5
CRP (mg/L)			9	9
Scores				
Child A/B/C	2/29/18			
<i>Score</i>			9,1	2,0
MELD			16,4	6,2
Alcoolisme sévère	27	84		
Tabagisme actif	10	20		

Tableau 10 : Principales caractéristiques de la population à l'inclusion.

Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type : les variables qualitatives sont données en valeur absolue et pourcentage. (Abréviations : CHC = carcinome hépato-cellulaire ; VO= varices oesophagiennes ; BZD = benzodiazépines ; IMC = indice de masse corporelle ; TP = taux de prothrombine ; MELD = model for end-stage liver disease)

2.1.2 Prise en charge thérapeutique

On retrouve une prescription de lactulose chez 84 % des patients (n=41), au cours de la période 1. La posologie moyenne est de 38 ± 19 g/jour. Durant la période 2, le lactulose est associé à la rifaximine dans 88 % des cas (n=43) à la posologie moyenne de 46 ± 21 g/jour. On observe une augmentation significative de la posologie entre les deux périodes (p=0,01).

Les caractéristiques relatives à la prescription de la rifaximine sont présentées dans le **Tableau 11**.

La posologie moyenne de rifaximine est de 1012 ± 48 mg/jour ; le mode est de 1000 mg/jour : 94% des patients ont reçu 1000 mg/jour de rifaximine (n=46) ; seuls 6% des patients ont reçu 1200 mg/jour de rifaximine (n=3).

La rifaximine est prescrite, dans **53 %** des cas, en **prévention secondaire de l'EHC récidivante** ; dans **47 %** des cas, pour le **traitement d'une EHC persistante**. Vingt-cinq patients (**51 %**) ont reçu la rifaximine **pendant au moins 6 mois**. Le traitement par rifaximine a été **interrompu**, au cours des 6 mois, pour 20 patients (**41 %**). Les principales causes d'arrêt ont été le décès (n=6), la transplantation hépatique (n=5) et l'amélioration des symptômes (n=4). Au cours du suivi, le traitement a été interrompu volontairement par les cliniciens, au cours d'un certain intervalle de temps, chez 4 patients : on parle de fenêtre thérapeutique. La durée moyenne de cette interruption est de 33,2 jours. La **durée moyenne de traitement** au cours des 6 mois de suivi a donc été de **142 jours (7-180 jours)**.

Le traitement par rifaximine a été majoritairement bien toléré par les patients. Seuls **2 patients** ont présenté des **effets indésirables** ayant eu des conséquences dans la poursuite de la prise en charge thérapeutique. Ils ont fait l'objet d'une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Il a été décrit, chez un patient, une décompensation cirrhotique attribuée à une hépatite toxique probable, liée au traitement par rifaximine, ayant nécessité un arrêt du traitement. Un patient a présenté un prurit, potentiellement imputable au traitement par rifaximine (score d'imputabilité intrinsèque I3 : imputabilité vraisemblable) ; cet effet indésirable a nécessité une interruption temporaire de traitement.

Caractéristiques du traitement par rifaximine	n	%	Moyenne	Ecart-type
Indications				
Prévention secondaire des épisodes d'EHC	26	53		
Traitement de l'EHC persistante	23	47		
Posologie (mg)			1012 (1000-1200)	48
Durée (j)			142 (7-180)	53
Causes d'arrêt (n=20)				
Amélioration clinique	4	20		
Absence d'amélioration clinique	3	15		
Défaut d'observance	1	5		
Effet indésirable	1	5		
TH	5	25		
Décès	6	30		
Fenêtre thérapeutique				
Durée (jours)	4	8,2	33,2 (17-63)	20,5

Tableau 11 : Principales caractéristiques du traitement par rifaximine

Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type : les variables qualitatives sont données en valeur absolue et pourcentage. (Abréviations : EHC = encéphalopathie hépatique clinique ; TH = transplantation hépatique).

2.1.3 Evènements d'encéphalopathie hépatique

Les principales caractéristiques des évènements d'encéphalopathie hépatique survenus au cours des deux périodes de suivi sont présentées dans le **Tableau 12**.

Le nombre moyen d'évènements d'encéphalopathie hépatique a été de **2,9 ± 2,2** en l'absence de rifaximine et de **0,9 ± 1,0** en présence de rifaximine.

Au cours de la période 1, une majorité des patients ont présenté au moins 2 évènements d'encéphalopathie hépatique (73,4 %). Au cours de la période avec rifaximine, on observe une tendance contraire : 34,7 % des patients n'ont pas présenté d'évènements d'encéphalopathie hépatique et 47 % des patients n'en ont présenté qu'un seul.

Quelle que soit la période de suivi considérée, les évènements d'encéphalopathie hépatique étaient majoritairement spontanés. Durant la période 1, le nombre moyen d'évènements spontanés était de $2,0 \pm 1,6$ contre $0,8 \pm 0,9$ évènements favorisés. Au cours du traitement par rifaximine, le nombre moyen d'évènements spontanés était de $0,7 \pm 0,7$ contre $0,2 \pm 0,7$ évènements favorisés. On remarque que 3 patients n'ont pas présenté d'évènements d'encéphalopathie hépatique de nature spontanée, avant l'introduction d'un traitement par rifaximine.

On observe une diminution de la proportion de patients présentant une encéphalopathie hépatique épisodique récidivante au cours des périodes 1 et 2

(respectivement de 53,1 % contre 10,2 %). Il en est de même concernant le caractère invalidant de l'EHC (69,4 % contre 38,8 %). **L'encéphalopathie hépatique invalidante** était définie par la présence d'**au moins 3 épisodes d'EHC pendant le suivi**, de grade supérieur ou égal à 2 selon les critères de West-Haven, ou par la **persistance de signes cliniques pendant plus de 15 jours**.

En considérant le stade d'EHC le plus élevé au cours des deux périodes de suivi, on obtient un stade moyen de $2,7 \pm 0,9$ durant la période 1 et de $2,3 \pm 1,0$ durant la période 2. Ces résultats diffèrent significativement entre les deux périodes ($p=0,04$).

Une majorité de patients (71,4 %) ont été hospitalisés, de manière répétée, pour encéphalopathie hépatique, avant l'introduction de rifaximine. Après instauration de la rifaximine, seuls 18,4 % des patients ont été hospitalisés plus d'une fois.

	Période 1 (sans rifaximine)	Période 2 (avec rifaximine)	p
<u>Nombre d'évènements d'EH</u>	2,9 (± 2,2)	0,9 (±1,0)	< 0,001*
Nombre d'EHM	0,2 (± 0,4)	0,02 (±0,1)	0,02*
Nombre d'EH épisodique	2,2 (± 2,3)	0,5 (±0,8)	< 0,001*
Nombre d'EH persistante	0,49 (± 0,54)	0,45 (±0,54)	0,32
Nombre d'évènements d'EHC			
0	1 (2,0 %)	17 (34,7 %)	
1	12 (24,5 %)	23 (47,0 %)	
2	15 (30,6 %)	6 (12,2%)	
> 2	21 (42,8 %)	3 (6,1 %)	
Nombre d'évènements spontanés	2,0 (± 1,6)	0,7 (± 0,7)	< 0,001*
0	3 (6,1 %)	22 (44,9 %)	
1	22 (44,9 %)	21 (42,9 %)	
2	13 (27,5 %)	5 (10,2 %)	
> 2	11 (22,4 %)	1 (2,0 %)	
Nombre d'évènements favorisés	0,8 (± 0,9)	0,2 (± 0,7)	0,001*
0	23 (46,9 %)	41 (83,7 %)	
1	15 (30,6 %)	7 (14,3 %)	
2	8 (16,3 %)	0	
> 2	3 (6,1 %)	1 (2,0 %)	
<u>Stade d'EHC le plus élevé</u>	2,7 (± 0,9)	2,3 (± 1,0)	0,04*
1	5 (10,2 %)	8 (16,3 %)	
2	14 (28,6 %)	10 (20,4%)	
3	18 (36,7 %)	11 (22,4%)	
4	11 (22,4 %)	3 (6,1 %)	
<u>Hospitalisations répétées pour EH (>1)</u>	35 (71,4 %)	9 (18,4 %)	
<u>Présence d'une EH épisodique récidivante</u>	26 (53,1 %)	5 (10,2 %)	
<u>Présence d'une EH invalidante</u>	34 (69,4 %)	19 (38,8 %)	

Tableau 12 : Description des évènements d'encéphalopathie, dans l'ensemble de la cohorte

Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type : les variables qualitatives sont données en valeur absolue et pourcentage. (Abréviations : EH = encéphalopathie hépatique ; EHM = encéphalopathie hépatique minimale ; EHC = encéphalopathie hépatique clinique ; CHC = carcinome hépatocellulaire ; TIPS = Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt ; IR = insuffisance rénale).

Facteurs précipitants	Période 1 (sans rifaximine) n=40	Période 2 (avec rifaximine) n=11
CHC	0	4 (36,4 %)
Infections	17 (42,5 %)	3 (27,3 %)
Troubles hydro-électrolytiques/IR	6 (15 %)	1 (9,1 %)
TIPS	5 (12,5 %)	1 (9,1 %)
Médicament	7 (17,5 %)	0
Hémorragie digestive	3 (7,5 %)	0
Constipation/rétention urinaire	2 (5 %)	1 (9,1 %)

Tableau 13 : Facteurs précipitants des évènements d'EHC favorisés.

2.1.4 Episodes infectieux

Vingt patients ont présenté un ou plusieurs épisodes infectieux au cours de la période 1 ; 10 patients sont concernés au cours de la période 2. Le nombre moyen d'infections présenté par patient est significativement plus faible après introduction d'un traitement par rifaximine ($p=0,015$) (**Tableau 14**).

Episodes infectieux	Période 1 (sans rifaximine) n=33	Période 2 (avec rifaximine) n=12	p
Nombre d'infections/patient	0,63 (\pm 0,88)	0,27 (\pm 0,57)	0,015 *
Sites infectieux			
Urologique	15 (45,5 %)	7 (58,3 %)	
Pulmonaire	4 (12,1 %)	1 (8,3%)	
Bactériémie	10 (30,3 %)	4 (33,3 %)	
Liquide d'ascite	3 (9,1 %)	0	
Digestif	1 (3 %)	0	

Tableau 14 : Description des épisodes infectieux.

2.2 Analyse de l'efficacité du traitement par rifaximine

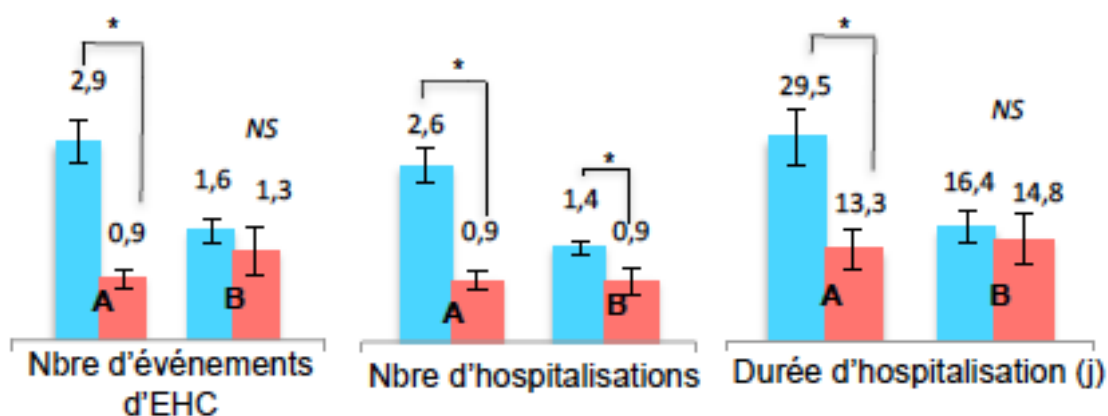
2.2.1 Analyse des critères de jugement

Au cours des deux périodes de suivi, le *nombre d'hospitalisations* pour encéphalopathie hépatique, le *nombre d'évènements* d'encéphalopathie hépatique survenus au cours d'hospitalisations et le *nombre cumulé de jours d'hospitalisation*, ont été relevés (**Tableau 15 ; Figure 23**). Nous avons considéré les résultats obtenus pour l'ensemble de la cohorte mais aussi pour deux sous-groupes de patients, en fonction de l'indication du traitement par rifaximine : sous-groupe « prévention de l'EH récidivante » et sous-groupe « traitement de l'EH persistante ».

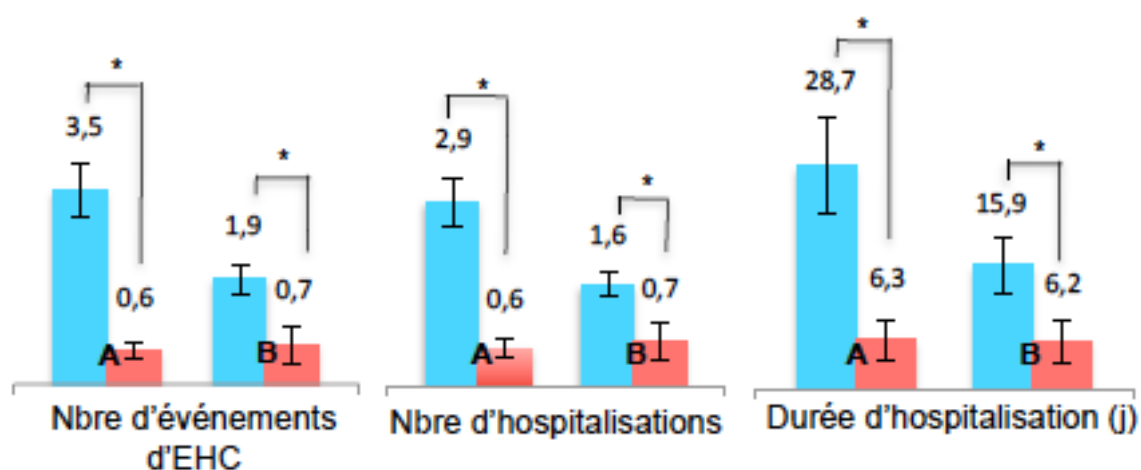
	Période 1	Période 2	p
Ensemble de la cohorte n=49			
Nombre d'évènements d'EH	2,9 (± 2,2)	0,9 (± 1,0)	< 0,0001*
Nombre d'évènements d'EH/durée du suivi (%)	1,6 (± 1,2)	1,3 (± 2,5)	0,41
Nombre d'hospitalisations pour EH	2,6 (± 1,7)	0,9 (± 0,9)	< 0,0001*
Nombre d'hospitalisations pour EH/durée du suivi (%)	1,4 (± 1,0)	0,9 (± 1,5)	0,046*
Nombre cumulé de jours d'hospitalisation pour EH	29,5 (± 28,7)	13,3 (± 20,0)	0,001*
Nombre cumulé de jours d'hospitalisation/durée du suivi (%)	16,4 (± 15,9)	14,8 (± 26,4)	0,68
« Prévention EH récidivante » n=26			
Nombre d'évènements d'EH	3,5 (± 2,5)	0,6 (± 0,8)	< 0,0001*
Nombre d'évènements d'EH/durée du suivi (%)	1,9 (± 1,4)	0,7 (± 1,7)	0,005*
Nombre d'hospitalisations pour EH	2,9 (± 1,9)	0,6 (± 0,8)	< 0,0001*
Nombre d'hospitalisations pour EH/durée du suivi (%)	1,6 (± 1,1)	0,7 (± 1,7)	0,022*
Nombre cumulé de jours d'hospitalisation pour EH	28,7 (± 32,1)	6,3 (± 13,5)	0,003*
Nombre cumulé de jours d'hospitalisation/durée du suivi (%)	15,9 (± 17,9)	6,2 (± 13,8)	0,025*
« Traitement EH persistante » n=23			
Nombre d'évènements d'EH	2,3 (± 1,5)	1,4 (± 1,0)	0,021*
Nombre d'évènements d'EH/durée du suivi (%)	1,3 (± 0,8)	2,0 (± 3,1)	0,304
Nombre d'hospitalisations pour EH	2,2 (± 1,5)	1,2 (± 0,9)	0,015*
Nombre d'hospitalisations pour EH/durée du suivi (%)	1,2 (± 0,8)	1,2 (± 1,1)	0,877
Nombre cumulé de jours d'hospitalisation pour EH	30,4 (± 24,8)	21,1 (± 23,4)	0,099
Nombre cumulé de jours d'hospitalisation/durée du suivi (%)	16,9 (± 13,8)	24,5 (± 33,5)	0,245

Tableau 15 : Analyse des critères de jugement pour l'ensemble de la cohorte et pour les sous-groupes « prévention de l'EH récidivantesé et « traitement de l'EH persistante ».

Ensemble de la cohorte ; n=49



Sous-groupe « prévention secondaire » ; n=26



Sous-groupe « traitement de l'EH persistante » ; n=23

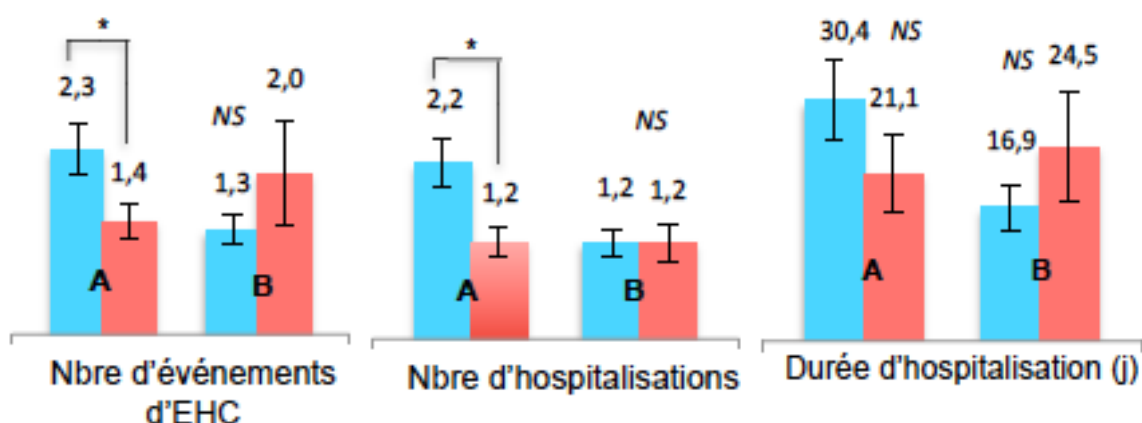


Figure 23 : Illustration graphique de l'analyse des critères de jugement pour l'ensemble de la cohorte et pour les sous-groupes « prévention de l'EH récidivante » et « traitement de l'EH persistante ». Légende : bleu : période 1 (sans rifaximine) ; rouge : période 2 (avec rifaximine) ; A : nombre d'événements ; B : nombre d'événements rapporté à la durée du suivi ; * p<0.05.

La durée de suivi étant différente pour les deux périodes considérées (période 1 : 180 jours de suivi; période 2 : 7 à 180 jours de suivi), nous avons pris en compte la durée de traitement par rifaximine au cours de notre analyse.

Lorsque la durée de traitement par rifaximine n'est pas prise en compte, nous observons, une diminution significative du nombre d'évènements d'EH, du nombre d'hospitalisations pour EH et de la durée d'hospitalisation pour EH, dans l'ensemble de la cohorte ainsi qu'au sein du sous-groupe « prévention de l'EH récidivante ». Seuls les nombres d'évènements et d'hospitalisations pour EH sont significativement diminués dans le sous-groupe « traitement de l'EH persistante ».

En prenant en compte la durée de traitement par rifaximine, nous observons une diminution significative de l'ensemble des critères de jugement, entre les deux périodes de suivi, pour le sous-groupe « prévention secondaire ». Nous constatons une diminution des différents critères, au sein de l'ensemble de la cohorte, avec une absence de significativité excepté pour le nombre d'hospitalisations ($p=0,046$), à la limite de la significativité. Au contraire, lorsque la rifaximine est introduite pour le traitement de l'EH persistante, nous observons une tendance à l'augmentation du nombre d'évènements d'EH et du nombre cumulé de jours d'hospitalisation (résultats non significatifs). Le nombre d'hospitalisation demeure inchangé entre les deux périodes.

Une population particulière : patients traités par TIPS

La cohorte de patients étudiée comprend 22 patients. Il nous est apparu intéressant d'évaluer l'efficacité de la rifaximine au sein de ce sous-groupe à risque augmenté d'EH.

Parmi les patients traités par TIPS, la rifaximine a été introduite en prévention secondaire pour 9 (41 %) d'entre eux et dans un contexte d'encéphalopathie hépatique persistante pour 13 patients (59 %). Le délai moyen d'instauration d'un traitement par rifaximine suivant la pose du TIPS est de 424 ± 695 jours (de 17 jours à 3023 jours). Pour 12 patients (55 %), la rifaximine a été introduite dans les 6 mois suivant la pose du TIPS, période la plus à risque d'encéphalopathie hépatique.

Nous constatons une diminution significative des 3 critères de jugement, lorsque de la durée de traitement n'est pas prise en compte. Lorsque la durée de traitement est incluse dans notre analyse, nous observons une diminution non significative de nombre d'hospitalisation et de leur durée. Au contraire, le nombre d'évènement est augmenté entre les deux périodes de suivi, avec absence de significativité (**Tableau 16**).

	Période 1	Période 2	p
« Patients TIPSés » n=22			
Nombre d'évènements d'EH	2,86 (± 2,03)	1,09 (± 1,19)	0,003*
Nombre d'évènements d'EH/durée du suivi (%)	1,59 (± 1,13)	1,76 (± 3,24)	0,826
Nombre d'hospitalisations pour EH	2,27 (±1,35)	0,68 (± 0,65)	< 0,0001*
Nombre d'hospitalisations pour EH/durée du suivi (%)	1,26 (±0,75)	0,75 (± 1,13)	0,092
Nombre cumulé de jours d'hospitalisation pour EH	32,45 (±35,43)	9,0 (± 10,9)	0,007*
Nombre cumulé de jours d'hospitalisation/durée du suivi (%)	0,18 (±0,20)	0,13 (±0,25)	0,410

Tableau 16 : Analyse des critères de jugement au sein d'un sous-groupe particulier : les patients TIPSés.

2.2.2 Apparition du premier épisode d'encéphalopathie hépatique

Nous avons considéré le sous-groupe « prévention de l'EH récidivante » (n=26). Aucun patient ne présentait donc d'encéphalopathie hépatique à l'inclusion. La probabilité de récurrence d'encéphalopathie hépatique, durant le suivi, est de 44 %. Le délai moyen de survenue du premier épisode d'encéphalopathie hépatique est de 124,8 jours ; IC 95 % [98,0 ; 151,6]. Les censures survenues durant la période de suivi correspondent aux patients ayant arrêtés le traitement avant la survenue d'un épisode d'EH ; en fin de suivi, elles correspondent aux patients indemnes d'EH après 6 mois de traitement (**Figure 24**).

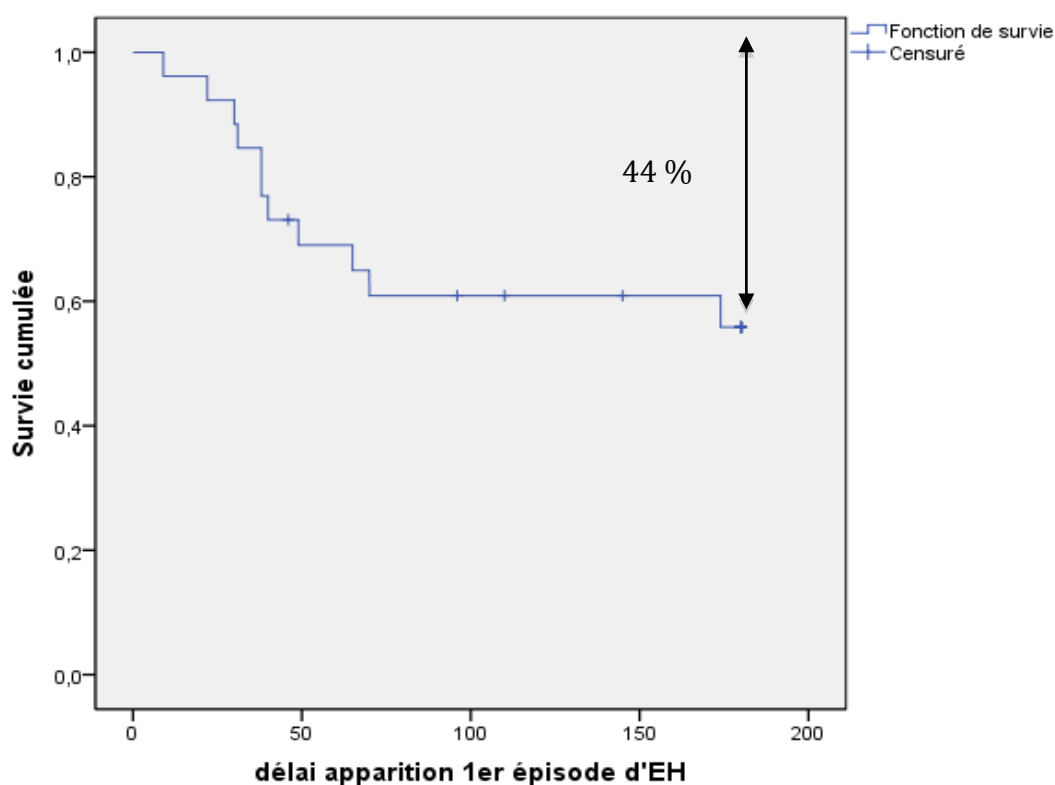


Figure 24 : Courbe de Kaplan-Meier, probabilité de récurrence d'EH dans le sous-groupe « prévention de l'EH récidivante ».

2.2.3 Disparition de l'EH persistante

Nous avons considéré le sous-groupe « traitement de l'EH persistante » (n=23). Tous les patients présentaient donc un état d'encéphalopathie hépatique persistante à l'inclusion. Durant la période de traitement par rifaximine, la probabilité de disparition de l'EH persistante est de 67 %. Le délai moyen de disparition est de 77,7 jours : IC 95 % [45,8 ; 109,6], avec une médiane à 34 jours. Les censures survenues durant la période de suivi correspondent aux patients ayant arrêté le traitement avant l'éventuelle disparition de l'EH persistante; en fin de suivi, elles correspondent aux patients chez qui l'EH persistante s'est maintenue, après 6 mois de traitement (**Figure 25**).

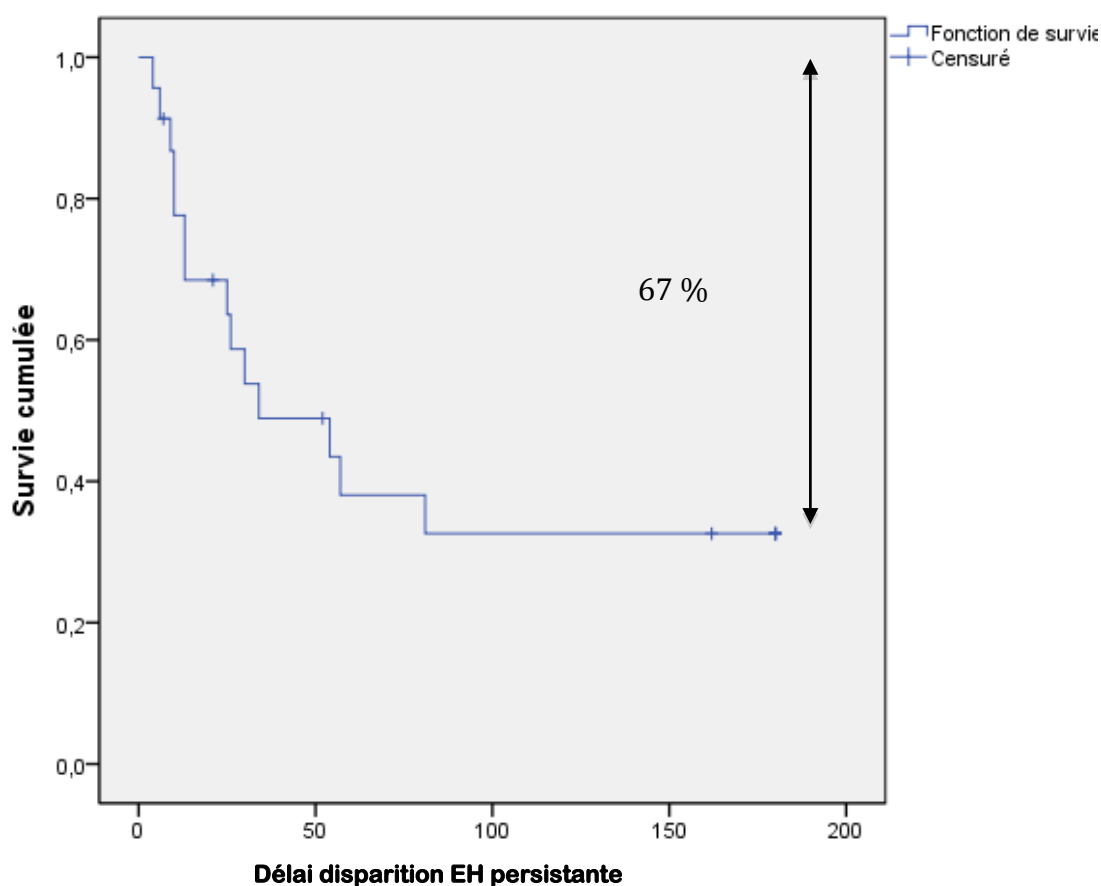


Figure 25 : Courbe de Kaplan-Meier, probabilité de disparition de l'EH persistante dans le sous-groupe « prévention de l'EH récidivante ».

2.2.4 Facteurs associés à la réponse au traitement

Lorsque l'ensemble de la cohorte est considéré, les variables associées significativement ($p < 0,05$) à la présence d'une encéphalopathie hépatique, et donc à la réponse au traitement sont (**Tableau 17**) :

- **l'indication du traitement** par rifaximine : les patients pour lesquels la rifaximine a été introduite pour le traitement d'une EH persistante sont significativement plus nombreux à présenter une EH sous rifaximine en comparaison à ceux ayant reçu la rifaximine en prévention. L'utilisation de la rifaximine en prévention de l'EH récidivante constitue donc un facteur prédictif positif de réponse au traitement ;
- **l'étiologie alcoolique** de la cirrhose : la majorité des patients présentant une cirrhose d'origine alcoolique ont développé une EH au cours de la période avec rifaximine. Elle constitue donc un facteur prédictif négatif de réponse au traitement. On remarque que le sevrage alcoolique à l'inclusion ne diminue pas significativement le risque de survenue d'une EH.

Au vu des résultats obtenus pour l'ensemble de la cohorte, nous avons réalisé un travail similaire en considérant le sous-groupe « prévention de l'EH récidivante ». De la même façon, l'étiologie alcoolique est associée à la présence d'une EH au cours du traitement par rifaximine. Aucune autre association n'a été retrouvée (**Tableau 18**).

	Présence d'EH	Absence d'EH	p
(a) Ensemble de la cohorte n=49			
Effectifs	31	18	
Indication			
Prévention récidive EH/ Ttt EH persistante	11(35%)/20(65%)	15(83%)/3(17%)	0,001*
Sexe			
Homme/Femme	25/6	12/6	0,3
TIPS	14 (45%)	8 (44%)	0,9
Etiologie			
OH	24 (77%)	8 (44%)	0,02*
Virus	8 (26%)	6 (33%)	0,6
OH sevré (pour n=32)	19 (79%)	8 (100%)	0,3
Tabac	6 (19%)	4 (22%)	1,0
Antécédents			
Hémorragie digestive	13 (42%)	8 (44%)	0,9
Ascite	22 (71%)	8 (44%)	0,07
Insuffisance rénale	11 (35%)	4 (22%)	0,5
CHC	8 (26%)	4 (22%)	1,0
VO	22 (71%)	16 (89%)	0,2
Lactulose (avant inclusion)			
Nbre d'association	27 (87%)	15 (83%)	0,9
Posologie lactulose (g)	39 (± 21)	37 (±16)	0,8
Age	60 (± 10)	59 (± 12)	0,7
EH (avant inclusion)			
Nbre d'évènements d'EH	2,7 (±1,9)	3,2 (± 2,6)	0,5
Nbre d'hospitalisations pour EH	2,5 (± 1,6)	2,7 (± 2,0)	0,7
Nbre de jours d'hospitalisation pour EH	29 (± 29)	31 (± 31)	0,9
Hospitalisations pour EH répétées (<1)	23	12	0,6
Nbre d'épisodes infectieux (avant inclusion)	0,3 (± 0,6)	0,4 (± 0,7)	0,7
IMC (kg/m²)	27,3 (± 6,8)	28,3 (± 4,2)	0,6
Biologie			
TP (%)	56 (± 17)	54(± 13)	0,6
FV	56 (± 22)	49 (± 16)	0,3
INR	1,6 (± 0,6)	1,7 (± 0,6)	0,7
Albumine (g/L)	30 (± 5)	27 (± 6)	0,2
Bilirubine (µmol/L)	55 (± 91)	34 (± 25)	0,4
Na (mmol/L)	135 (± 5)	136 (± 4)	0,4
Créatinine (µmol/L)	110 (± 117)	84 (± 47)	0,3
Urée (mmol/L)	8,2 (± 6,0)	7,0 (3,8)	0,4
TGO (UI/L)	60 (± 30)	100 (± 189)	0,3
TGP (UI/L)	37 (± 20)	39 (± 20)	0,7
PAL (UI/L)	385 (± 250)	311 (± 103)	0,2
GGT (UI/L)	133 (± 234)	79 (± 72)	0,4
Hb (g/dL)	10,7 (± 1,8)	10,4 (± 1,8)	0,6
Leucocytes (G/L)	5,0(± 1,8)	4,8 (± 1,6)	0,8
Plaquettes (G/L)	99 (± 47)	100 (± 46)	0,7
CRP	10 (± 11)	7 (± 6)	0,3
Scores			
Child	9,3 (± 2,0)	8,8 (± 1,9)	0,4
MELD	16,6 (± 6,4)	16,0 (± 6,0)	0,8

Tableau 17 : Facteurs associés à la survenue d'encéphalopathie hépatique en présence de rifaximine, dans l'ensemble de la cohorte. Les variables qualitatives sont données en valeur absolue et pourcentage ; les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type.

	Présence d'EH	Absence d'EH	p
(b) Sous-groupe « prévention de l'EH récidivante » n=26			
Effectifs	11	15	
Sexe			
Homme/Femme	9/2	10/5	0,4
TIPS	2 (18%)	7 (47%)	0,1
Etiologie			
OH	9 (82%)	6 (40%)	0,033*
Virus	3 (27%)	6 (40%)	0,5
OH sévère (pour n=15)	7 (78%)	6 (100%)	0,2
Tabac	2 (18%)	4 (27%)	1,0
Antécédents			
Hémorragie digestive	4 (36%)	7 (46%)	0,7
Ascite	7 (64%)	6 (40%)	0,2
Insuffisance rénale	3 (27%)	4 (27%)	1,0
CHC	2 (18%)	4 (27%)	1,0
VO	8 (73%)	13 (87%)	0,6
Lactulose (avant inclusion)			
Nbre d'association	8 (73%)	12 (80%)	1,0
Posologie lactulose (g)	34 (± 15)	32 (± 12)	0,8
Age	58 (± 11)	59 (± 12)	0,9
EH (avant inclusion)			
Nbre d'évènements d'EH	3,7 (± 2,3)	3,3 (± 2,7)	0,7
Nbre d'hospitalisations pour EH	3,2 (± 1,9)	2,7 (± 1,9)	0,6
Nbre de jours d'hospitalisation pour EH	27,0 (± 23,7)	29,9 (± 30,5)	0,9
Hospitalisations pour EH répétées (>1)	10 (91%)	11 (73%)	0,4
Nbre d'épisodes infectieux (avant inclusion)	0,7 (± 0,9)	0,5 (± 0,7)	0,4
IMC (kg/m²)	26 (± 8)	28 (± 4)	0,4
Biologie			
TP (%)	52 (± 17)	56 (± 11)	0,5
FV	53 (± 24)	50 (± 14)	0,7
INR	1,8 (± 0,8)	1,6 (± 0,3)	0,3
Albumine (g/L)	29 (± 5)	28 (± 5)	0,4
Bilirubine (µmol/L)	86 (± 147)	32 (± 17)	0,2
Na (mmol/L)	135 (± 6)	136 (± 4)	0,8
Créatinine (µmol/L)	81 (± 32)	93 (± 45)	0,5
Urée (mmol/L)	7,7 (± 6,3)	7,4 (± 3,9)	0,9
TGO (UI/L)	59 (± 31)	113 (± 206)	0,4
TGP (UI/L)	40 (± 22)	41 (± 22)	0,9
PAL (UI/L)	270 (± 106)	308 (± 107)	0,4
GGT (UI/L)	70 (± 30)	75 (± 67)	0,8
Hb (g/dL)	10,4 (± 1,5)	10,4 (± 1,8)	1,0
Leucocytes (G/L)	5,0 (± 1,8)	4,9 (± 1,6)	0,6
Plaquettes (G/L)	97 (± 46)	101 (± 45)	0,9
CRP	4 (± 2)	8 (± 7)	0,1
Scores			
Child	9,7 (± 2,0)	8,7 (± 1,9)	0,2
MELD	17,7 (± 7,6)	15,2 (± 4,0)	0,4

Tableau 18 : Facteurs associés à la survenue d'encéphalopathie hépatique en présence de rifaximine, dans le sous-groupe « prévention de l'EH récidivante ». Les variables qualitatives sont données en valeur absolue et pourcentage ; les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type.

3. Discussion

3.1 Principaux résultats

3.1.1 Analyse descriptive

La population concernée par cette étude est celle des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'encéphalopathie hépatique pour lesquels un traitement par rifaximine a été introduit, du 1/07/2010 au 23/12/2012, au CHU de Toulouse. Cette population est représentée par 49 patients.

Les caractéristiques démographiques de notre population sont superposables aux données épidémiologiques françaises ainsi qu'aux données retrouvées dans la littérature. Ainsi, l'étiologie de la cirrhose est majoritairement alcoolique (65 % des cas) puis virale (29 % des cas) (9). La population concernée par l'étude est âgée en moyenne de 60 ± 11 ans, avec un sex ratio (H/F) de 3,1. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans la littérature.

L'analyse des prescriptions a permis de révéler les pratiques d'utilisation de la rifaximine. De manière quasiment équivalente, cet antibiotique est utilisé selon deux indications. Dans 53 % des cas, la rifaximine est utilisée conformément au cadre de l'ATU (8), pour la prévention de la récurrence d'épisode d'EHC. Dans 47 % des cas, les prescripteurs ont eu recours à la rifaximine pour le traitement de l'encéphalopathie hépatique persistante. Cette utilisation fait suite à l'échec de plusieurs alternatives thérapeutiques : lactulose à fortes doses et éventuellement réhydratation et/ou antibiothérapie probabiliste malgré l'absence de facteurs précipitants évidents. Comme nous avons pu l'évoquer, les données de la littérature restent relativement pauvres dans le domaine de l'EHC persistante. Le recours à cet antibiotique se justifie, en pratique clinique, par le manque d'alternatives thérapeutiques. Cependant, l'efficacité de la rifaximine reste à affirmer dans ce contexte précis. La rifaximine est peu utilisée en monothérapie, mais associée majoritairement à un traitement par lactulose (88 % des prescriptions).

Les infections bactériennes constituent des complications fréquentes chez les patients cirrhotiques (187,188). Les plus fréquentes étant l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA), les infections urinaires et les pneumopathies. Dans 80 % des cas, une bactérie gram

négatif est en cause (ex : E. coli), suggérant l'implication de la flore digestive. Dans notre étude, le nombre d'épisodes infectieux, non rapportés à la durée du suivi, était significativement diminué ($p=0,015$) après l'introduction d'un traitement par rifaximine. La rifaximine, de par son action sur la flore intestinale, limite le phénomène de translocation bactérienne impliqué, en partie, dans l'encéphalopathie hépatique mais aussi dans le développement d'infections spontanées bactériennes, comme l'ISLA et les bactériémies.

Durant notre étude, le profil de tolérance de la rifaximine était relativement bon puisque seuls deux effets indésirables ont été mis en évidence : un cas de prurit et un cas d'hépatite. Ces effets indésirables ont tout de même eu des conséquences dans la poursuite de la prise en charge thérapeutique. A notre connaissance, il n'a pas été observé de colite à *Clostridium difficile* ni d'infection suggérant l'émergence de résistance à la rifaximine, au cours du suivi.

3.1.2 Analyse de l'efficacité du traitement

L'analyse de l'efficacité du traitement a porté sur trois critères de jugement : le nombre d'hospitalisations pour EH, le nombre d'évènements d'EH et le nombre de jours cumulés d'hospitalisation pour EH. Ils ont été déterminés au cours des deux périodes de suivi : période précédant l'introduction d'un traitement par rifaximine (durée de 6 mois), période suivant l'introduction d'un traitement par rifaximine (durée inférieure ou égale à 6 mois). Etant donné la nature spontanément fluctuante de l'EH et la disparité des durées de suivi, les différents critères ont été évalués de manière brute puis après avoir été rapportés à la durée de traitement par rifaximine.

Lorsque la durée de traitement est prise en compte, seul le nombre d'hospitalisations diffère significativement entre les deux périodes ($p=0,046$). Aucune différence significative n'est observée pour les deux autres critères de jugement, lorsque la cohorte entière de patients est considérée. Ces résultats nous ont incités à mener une analyse en sous-groupes.

Ainsi, nous observons une **efficacité de la rifaximine lorsqu'elle est utilisée en prévention secondaire** de la récurrence d'EHC épisodique. Après introduction d'un traitement par rifaximine, le nombre d'évènement d'EH ($1,9\pm 1,4$ vs $0,7\pm 1,7$), le nombre

d'hospitalisation pour EH ($1,6 \pm 1,1$ vs $0,7 \pm 1,7$) et la durée totale d'hospitalisation ($15,9 \pm 17,9$ jours vs $6,2 \pm 13,8$ jours) étaient significativement diminués ($p < 0,05$). La probabilité de récurrence d'EH, associée à une hospitalisation, au sein du sous-groupe « prévention » est de 44 %. En comparaison, N.M. Bass *et al.* retrouvent une probabilité d'hospitalisation pour EH de 13,6 % dans le groupe rifaximine, soit environ trois fois moins (8). Cette différence peut être attribuée au caractère restrictif des critères d'exclusion de cet essai clinique, en comparaison aux conditions réelles d'utilisation. On y retrouve notamment les situations favorisant la survenue d'EH dans les 3 mois précédant l'inclusion.

Au contraire, la rifaximine **ne semble pas efficace dans la prise en charge de l'EH persistante**. On retrouve tout de même une probabilité de disparition de l'EH persistante de 67 %. Ce résultat ne prend pas en compte les éventuelles récurrences ultérieures.

L'évaluation des critères de jugement dans le sous-groupe de patients traités par TIPS ($n=22$) n'a pas révélé de différences significatives entre les deux périodes de suivi, sur l'ensemble des critères de jugement. La rifaximine **ne semble donc pas efficace dans cette population particulièrement à risque d'encéphalopathie**. Néanmoins, l'hétérogénéité de cette population rend difficile l'interprétation des résultats : dans 41 % des cas la rifaximine a été introduite en prévention secondaire de l'EHC récidivante, dans 59 % des cas pour le traitement d'une EHC persistante ; dans seulement la moitié des cas, la rifaximine a été introduite dans les 6 mois suivant la pose du TIPS, période la plus à risque d'encéphalopathie hépatique. N.M. Bass *et al.* avaient observé un effet protecteur du traitement par rifaximine sur la récurrence d'un événement d'EHC dans le sous-groupe de patients traités par TIPS ($n=12$ sur 140 patients du groupe rifaximine) (8).

Cependant, de tels résultats ne sont applicables qu'aux événements d'EH les plus graves, nécessitant une hospitalisation et ne sont pas transposables aux événements ambulatoires, qui n'ont pu être étudiés du fait du caractère rétrospectif de l'étude.

Deux facteurs prédictifs de non réponse au traitement par rifaximine ont été retrouvés. L'indication « traitement de l'EHC persistante » était significativement liée au développement d'événements d'encéphalopathie sous rifaximine. L'étiologie alcoolique de la cirrhose était associée à une moins bonne réponse au traitement par rifaximine. En effet,

l'alcool est un facteur favorisant la translocation bactérienne (50). Cependant, le sevrage alcoolique n'était pas associé à une réponse au traitement.

3.2 Limites

L'inclusion des patients n'a été réalisée qu'à partir d'un seul site, le CHU de Toulouse. Il aurait pu être intéressant d'élargir la population à d'autres établissements de santé périphériques.

Le recueil des données a été réalisé de façon rétrospective, néanmoins, ce facteur ne constitue pas une véritable limite à notre étude. En effet, seuls les événements d'encéphalopathie hépatique les plus graves, associés à une hospitalisation, ont été considérés. Le risque de données manquantes est donc réduit, de par la facilité d'accès aux données relatives aux hospitalisations.

L'absence de groupe contrôle peut limiter l'interprétation de nos résultats. En effet, de très nombreux facteurs, plus ou moins intriqués, interviennent dans l'amélioration de l'état de santé d'un patient, notamment : l'effet spécifique du médicament, l'effet placebo, les autres mesures mises en place et l'évolution naturelle de la pathologie. C'est pourquoi, l'estimation de l'efficacité clinique d'un médicament s'appuie préférentiellement sur des essais comparatifs, randomisés en double aveugle.

3.3 Points forts

Le modèle d'étude choisi est relativement intéressant, puisque chaque patient est son propre témoin. Il permet de s'affranchir de la variabilité inter-individuelle et d'obtenir des résultats à partir de petits échantillons.

La durée du suivi correspondant à la durée du traitement par rifaximine a été prise en compte et entraîne une modification des résultats.

Conclusion

Ce retour d'expérience fait suite à deux ans et demi d'utilisation de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique, au CHU de Toulouse.

Ainsi, d'après notre première expérience, l'efficacité de la rifaximine est observée chez les patients lorsqu'elle est utilisée en prévention secondaire de la récurrence de l'EHC. Cette utilisation présente donc un intérêt majeur dans la prise en charge des patients cirrhotiques. En effet, elle est associée à un nombre d'événement d'encéphalopathie hépatique environ trois fois plus faible, une diminution de la fréquence d'hospitalisation d'environ 50 % ainsi qu'à une durée d'hospitalisation 2,5 fois plus courte.

Au contraire, à partir de ces mêmes critères, la rifaximine ne semble pas efficace lorsqu'elle est utilisée dans le traitement de l'EHC persistante. Il en est de même pour la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique post-TIPS. Dans cette population particulièrement à risque, la place de la rifaximine reste encore à déterminer. Elle pourrait d'avantage se situer dans la prévention primaire de l'encéphalopathie hépatique. Une telle utilisation reste encore à évaluer.

L'étiologie alcoolique, retrouvée majoritairement dans la population de patients cirrhotiques, constituerait un facteur prédictif négatif de réponse au traitement par rifaximine. Des études supplémentaires, de plus grande ampleur, semblent nécessaires pour identifier avec précision les facteurs associés à une réponse au traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716–21.
2. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 1998;28(1):45–9.
3. Moscucci F, Nardelli S, Pentassuglio I, Pasquale C, Ridola L, Merli M, et al. Previous overt hepatic encephalopathy rather than minimal hepatic encephalopathy impairs health-related quality of life in cirrhotic patients. *Liver Int J Int Assoc Study Liver*. 2011;31(10):1505–10.
4. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122–8.
5. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology*. 1999;29(6):1662–7.
6. DeFrances CJ, Cullen KA, Kozak LJ. National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13. 2007;(165):1–209.
7. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2007;13(10):1366–71.
8. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071–81.
9. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Épidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose. *Rev Prat*. 2005;55(14):1135–41.
10. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31.
11. Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical Pharmacology of Portal Hypertension. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):681–95.
12. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25 Suppl 1:3–9.

13. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(4):879–85.
14. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2007;47(1):67–73.
15. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2718–23.
16. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatol Baltim Md*. 2010;51(5):1675–82.
17. Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:11–6.
18. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(5):537–47.
19. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977;72(4):573–83.
20. Pomier-Layrargues G, Giguère JF, Lavoie J, Perney P, Gagnon S, D'Amour M, et al. Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatol Baltim Md*. 1994;19(1):32–7.
21. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatol Baltim Md*. 1998;28(2):374–8.
22. Hassanein T, Blei AT, Perry W, Hilsabeck R, Stange J, Larsen FS, et al. Performance of the hepatic encephalopathy scoring algorithm in a clinical trial of patients with cirrhosis and severe hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1392–400.
23. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis*. 1978;23(5):398–406.
24. Bajaj JS, Córdoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):739–47.

25. Damink SWMO, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NEP, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology*. 2002;36(5):1163–71.
26. Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(3):321–31.
27. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2364–70.
28. Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci*. 1997;42(4):738–42.
29. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2010;53(5):849–55.
30. Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA, Royo JL, Hoyas E, Galán JJ, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;153(5):281–8.
31. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. 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*. 1991;11(2):337–41.
32. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*. 2006;44(4):788–94.
33. Córdoba J, Sanpedro F, Alonso J, Rovira A. 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis*. 2002;17(4):415–29.
34. Görg B, Schliess F, Häussinger D. Osmotic and oxidative/nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys*. 2013;536(2):158–63.
35. Albrecht J, Jones EA. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. *J Neurol Sci*. 1999;170(2):138–46.
36. Erceg S, Monfort P, Cauli O, Montoliu C, Llansola M, Piedrafita B, et al. Role of extracellular cGMP and of hyperammonemia in the impairment of learning in rats with chronic hepatic failure. Therapeutic implications. *Neurochem Int*. 2006;48(6-7):441–6.
37. Montoliu C, Rodrigo R, Monfort P, Llansola M, Cauli O, Boix J, et al. Cyclic GMP pathways in hepatic encephalopathy. Neurological and therapeutic implications. *Metab Brain Dis*. 2010;25(1):39–48.

38. Erceg S, Monfort P, Hernández-Viadel M, Rodrigo R, Montoliu C, Felipo V. Oral administration of sildenafil restores learning ability in rats with hyperammonemia and with portacaval shunts. *Hepatology* Baltim Md. 2005;41(2):299–306.
39. Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, Boix J, Felipo V. Inflammation and hepatic encephalopathy: ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. *Hepatology* Baltim Md. 2007;46(2):514–9.
40. Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, Theocharis SE. Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2011;17(2):53–63.
41. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):345–9.
42. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* Baltim Md. 2000;31(1):30–4.
43. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40(2):247–54.
44. Rodríguez JJ, Verkhratsky A. Neuroglial roots of neurodegenerative diseases? *Mol Neurobiol*. 2011;43(2):87–96.
45. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SWM, Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2007;22(1):125–38.
46. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54(4):640–9.
47. Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL. Inflammation and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys*. 2013;536(2):189-96
48. Zemtsova I, Görg B, Keitel V, Bidmon H-J, Schrör K, Häussinger D. Microglia activation in hepatic encephalopathy in rats and humans. *Hepatology* Baltim Md. 2011;54(1):204–15.
49. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2013;33(1):31–9.
50. Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, Cariello R, Tuccillo C, Cotticelli G, et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2011;43(6):431–8.

51. Shawcross DL, Wright GAK, Stadlbauer V, Hodges SJ, Davies NA, Wheeler-Jones C, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology*. 2008;48(4):1202–12.
52. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(3):1062–9.
53. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of Cognitive Impairment After Resolution of Overt Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2332–40.
54. Weissenborn K, Heidenreich S, Giewekemeyer K, Rückert N, Hecker H. Memory function in early hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2003 Sep;39(3):320–5.
55. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pr J Am Gastroenterol Assoc*. 2011;9(2):181–3.
56. Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2009;15(2):184–92.
57. Les I, Doval E, Flavià M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(2):221–7.
58. Schulz K-H, Kroencke S, Ewers H, Schulz H, Younossi ZM. The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2008;17(4):575–84.
59. Watanabe A, Tuchida T, Yata Y, Kuwabara Y. Evaluation of neuropsychological function in patients with liver cirrhosis with special reference to their driving ability. *Metab Brain Dis*. 1995;10(3):239–48.
60. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*. 2004;39(3):739–45.
61. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1706–1715.
62. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001 mai;34(5):768–73.
63. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, Hirschke D, Hoffmann RG, Franco J, et al. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):754–60.

64. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1591–1600.
65. Amodio P, Ridola L, Schiff S, Montagnese S, Pasquale C, Nardelli S, et al. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010;139(2):510–518.
66. Reichenbach A, Fuchs U, Kasper M, el-Hifnawi E, Eckstein AK. Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Müller) cells accompanying hepatic failure. *Acta Neuropathol*. 1995;90(3):273–81.
67. Eckstein AK, Reichenbach A, Jacobi P, Weber P, Gregor M, Zrenner E. Hepatic retinopathia. Changes in retinal function. *Vision Res*. 1997;37(12):1699–706.
68. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35(2):357–66.
69. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, de Tourtchaninoff M, Varghese P, Zuliani C, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 1999;110(8):1334–44.
70. Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carlà V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;53(2):558–66.
71. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, Montagnese S, Schiff S, Kaplan PW, et al. Electroencephalography in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1680–1689.
72. Amodio P, Valenti P, Del Piccolo F, Pellegrini A, Schiff S, Angeli 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 Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2005;37(11):861–8.
73. Iversen P, Sørensen M, Bak LK, Waagepetersen HS, Vafae MS, Borghammer P, et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2009;136(3):863–71.
74. Giewekemeyer K, Berding G, Ahl B, Ennen JC, Weissenborn K. Bradykinesia in cirrhotic patients with early hepatic encephalopathy is related to a decreased glucose uptake of frontomesial cortical areas relevant for movement initiation. *J Hepatology*. 2007;46(6):1034–9.
75. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li Y-Y, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2009;29(5):629–35.

76. Guerit J-M, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2009;29(6):789–96.
77. Berding G, Banati RB, Buchert R, Chierichetti F, Grover VPB, Kato A, et al. Radiotracer imaging studies in hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2009;29(5):621–8.
78. Quero Guillén JC, Herrerías Gutiérrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta*. 2006;365(1–2):1–8.
79. Corbett C, Mangat K, Olliff S, Tripathi D. The role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt (TIPSS) in the management of variceal hemorrhage. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2012;32(10):1493–504.
80. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397–417.
81. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004;126(2):469–75.
82. Rössle M, Siegerstetter V, Euringer W, Olschewski M, Kromeier J, Kurz K, et al. The use of a polytetrafluoroethylene-covered stent graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Long-term follow-up of 100 patients. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2006;47(7):660–6.
83. Riggio O, Nicolao F, Angeloni S, Masini A, Salvatori F, Fanelli F, et al. Intractable hepatic encephalopathy after tips with polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(5):570–2.
84. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2007;133(3):825–34.
85. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1839–47.
86. Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(6):943–51.
87. Riggio O. Hepatic encephalopathy therapy: An overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010;1(2):54–63.
88. Béméur, Chantal, Desjardins P. Role of Nutrition in the Management of Hepatic Encephalopathy in End-Stage Liver Failure. *J Nutr Metab*. 2010;2010:1–12

89. Van Leeuwen PA, van Berlo CL, Soeters PB. New mode of action for lactulose. *Lancet*. 1988;1(8575-6):55-6.
90. Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):617-26.
91. Elkington SG, Floch MH, Conn HO. Lactulose in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med*. 1969;281(8):408-12.
92. Germain L, Frexinos J, Louis A, Ribet A. [Double blind study of lactulose in 8 patients with chronic hepatic encephalopathy after portocaval shunt]. *Arch Françaises Mal Appar Dig*. 1973;62(4):293-302.
93. Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol versus lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study. *J Hepatol*. 1987;4(2):236-44.
94. Morgan MY, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomised, cross-over study. *J Hepatol*. 1989;8(2):208-17.
95. Riggio O, Balducci G, Ariosto F, Merli M, Tremiteira S, Ziparo V, et al. Lactitol in the treatment of chronic hepatic encephalopathy--a randomized cross-over comparison with lactulose. *Hepatogastroenterology*. 1990;37(5):524-7.
96. Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, Peray P, Pierrugues R, Larrey D, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. 1992;15(2):222-8.
97. Cammà C, Fiorello F, Tinè F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 1993;38(5):916-22.
98. Als-Nielsen BE, Glud LL, Glud CN. Nonabsorbable disaccharides for the treatment of hepatic encephalopathy-a systemic review of randomized clinical trials-a secondary publication. *Ugeskr Laeger*. 2004;167(2):179-82.
99. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):662-71.
100. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut*. 1982;23(1):1-7.
101. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A, Okada T, Ito T, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut*. 1990;31(6):702-6.
102. Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):1968-76.

103. Greenberg LH, Momary H. Audiotoxicity and nephrotoxicity due to orally administered neomycin. *JAMA J Am Med Assoc.* 1965;194(7):827–8.
104. Heaney CJ, Campeau NG, Lindell EP. MR imaging and diffusion-weighted imaging changes in metronidazole (Flagyl)-induced cerebellar toxicity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(8):1615–7.
105. Loft S, Sonne J, Døssing M, Andreasen PB. Metronidazole pharmacokinetics in patients with hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(1):117–23.
106. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med.* 1999;340(7):493–501.
107. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1707–15.
108. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005;41(11):1559–68.
109. Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol WJG.* 2011;17(24):2890–6.
110. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):3259–65.
111. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(6):506–11.
112. McGee RG, Bakens A, Wiley K, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2011;(11):CD008716.
113. Dhiman RK, Rana S, Garg A. Efficacy and safety of a probiotic preparation in the secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: Inetrim results of a double blind, randomised, placebo controlled-study. 2012;56 (Suppl S1):255.
114. Shen B, Pardi DS, Bennett AE, Queener E, Kammer P, Hammel JP, et al. The efficacy and tolerability of AST-120 (spherical carbon adsorbent) in active pouchitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1468–74.
115. Bosoi CR, Parent-Robitaille C, Anderson K, Tremblay M, Rose CF. AST-120 (spherical carbon adsorbent) lowers ammonia levels and attenuates brain edema in bile duct-ligated rats. *Hepatol Baltim Md.* 2011;53(6):1995–2002.

116. Pockros P, Hassanein T, Vierling J, Heuman D, Hillebrand D, Chojkier M, et al. Phase 2, multicenter, randomised study of AST-120 (spherical carbon adsorbent) vs lactulose in the treatment of low-grade hepatic encephalopathy (HE). *J Hepatol*. 2009;50:43–44.
117. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatol Baltim Md*. 1992;16(1):138–44.
118. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pr J Am Gastroenterol Assoc*. 2005;3(2):184–91.
119. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*. 1971;2(7715):75–80.
120. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol*. 2000;13(6):721–7.
121. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1792–801.
122. Les I, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1081–8.
123. Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):217–20
124. Rose C, Michalak A, Pannunzio P, Therrien G, Quack G, Kircheis G, et al. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis*. 1998;13(2):147–57.
125. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S vom, Häussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2002;17(4):453–62.
126. Jiang Q, Jiang X-H, Zheng M-H, Chen Y-P. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):9–14.
127. Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs*. 1995;49(3):467–84.

128. Ripa S, Mignini F, Prenna M, Falcioni E. In vitro antibacterial activity of rifaximin against *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejunii* and *Yersinia* spp. *Drugs Exp Clin Res.* 1987;13(8):483–8.
129. Mégraud F, Bouffant F, Camou Juncas C. In vitro activity of rifaximin against *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 1994;13(2):184–6.
130. Amenta M, Dalle Nogare ER, Colomba C, Prestileo TS, Di Lorenzo F, Fundaro S, et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: effect of rifaximin in *Cryptosporidium parvum* and *Blastocystis hominis* infections. *J Chemother Florence Italy.* 1999;11(5):391–5.
131. Rivkin A, Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. *Clin Ther.* 2011;33(7):812–27.
132. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):992–9.
133. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):450–5.
134. Lin RS, Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Lin HC, Lu RH, et al. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J Hepatol.* 1995;22(2):165–72.
135. Eakes AT, Howard KM, Miller JE, Olson MS. Endothelin-1 production by hepatic endothelial cells: characterization and augmentation by endotoxin exposure. *Am J Physiol.* 1997;272(3 Pt 1):605–611.
136. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet.* 1999;353(9147):139–42.
137. Shah V. Cellular and molecular basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2001;5(3):629–44.
138. Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(2):51–6.
139. Briefing Document for Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting, for rifaximin tablets.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM201081.pdf>. 2010.
140. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion.* 2006;73 Suppl 1:13–27.

141. Pentikis HS, Connolly M, Trapnell CB, Forbes WP, Bettenhausen DK. The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1361–9.
142. Trapnell CB, Connolly M, Pentikis H, Forbes WP, Bettenhausen DK. Absence of effect of oral rifaximin on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol/norgestimate in healthy females. *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):222–8.
143. Jiang Q, Jiang X-H, Zheng M-H, Jiang L-M, Chen Y-P, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(11):1064–70.
144. Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 2012;18(8):767–77.
145. Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*. 1994;264(5157):388–93.
146. Marchese A, Salerno A, Pesce A, Debbia EA, Schito GC. In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against *Clostridium difficile* and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. *Chemotherapy*. 2000;46(4):253–66.
147. Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, Eliopoulos GM, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;16(2):111–8.
148. Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(2):203–8.
149. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr Med Res Opin*. 1997;13(10):593–601.
150. Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, Ferrieri A, Del Vecchio Blanco C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2003;49(1):53–62.
151. Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques. Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). 2007: 1-53.
152. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, Palazzini E, DuPont MW, Jiang ZD, et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. *Digestion*. 1998;59(6):708–14.

153. DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, Adachi JA, Mathewson JJ, DuPont MW, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001;33(11):1807-15.
154. Steffen R, Sack DA, Riopel L, Jiang ZD, Stürchler M, Ericsson CD, et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1073-8.
155. Hu Y, Ren J, Zhan M, Li W, Dai H. Efficacy of rifaximin in prevention of travelers' diarrhea: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Travel Med.* 2012;19(6):352-6.
156. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 (S1):1-35.
157. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364(1):22-32.
158. Cremonini F, Lembo A. Rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(3):433-40.
159. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28-62.
160. Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, Danese S, Scribano ML, Gionchetti P. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012;142(3):473-481.e4.
161. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, Osmolski JR, Johnson S, Gerding DN. In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic clostridium difficile clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(8):2716-9.
162. Garey KW, Jiang Z-D, Bellard A, Dupont HL. Rifaximin in treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea: an uncontrolled pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(1):91-3.
163. Basu P, Dinani A, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Hampole H, et al. Rifaximin therapy for metronidazole-unresponsive Clostridium difficile infection: a prospective pilot trial. *Ther Adv Gastroenterol.* 2010;3(4):221-5.
164. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007;44(6):846-8.

165. Johnson S, Schriever C, Patel U, Patel T, Hecht DW, Gerding DN. Rifaximin Redux: treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe*. 2009;15(6):290-1.
166. Neff G, Zacharias V, Kaiser TE, Gaddis A, Kemmer N. Rifaximin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection after liver transplantation: A case series. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010;16(8):960-3.
167. Berman AL. Efficacy of rifaximin and vancomycin combination therapy in a patient with refractory *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(10):932-3.
168. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2010;31(5):431-55.
169. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;15(12):1067-79.
170. Brandimarte G, Tursi A. Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2004;10(5):PI70-73.
171. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, Zippi M, Viscido A, Chiaramonte M, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis*. 2003;18(1):55-62.
172. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2011;140(2):478-487.
173. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):307-16.
174. Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol*. 2003;38(1):51-8.
175. Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J*. 2005;46(3):399-407.

176. Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F. Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial. *Ital J Gastroenterol*. 1991;23(4):175–8.
177. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin*. 1993;13(2):109–18.
178. Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(8):1019–32.
179. Wu D, Wu S-M, Lu J, Zhou Y-Q, Xu L, Guo C-Y. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pr*. 2013;2013: 1-9.
180. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Rifaximin Plus Lactulose With Lactulose Alone in Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1458-63.
181. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(8):853–61.
182. Irimia R, Trifan A. Efficacy of rifaximin versus lactulose for reducing the recurrence of overt hepatic encephalopathy and hospitalizations in cirrhosis. *Rev Medico-Chir Soc Medici Şi Nat Din Iaşi*. 2012;116(4):1021–7.
183. Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol*. 2003;38(1):51–8.
184. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52(3):737–41.
185. Neff GW, Jones M, Broda T, Jonas M, Ravi R, Novick D, et al. Durability of rifaximin response in hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(2):168–71.
186. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol*. 2005;42(5):674–9.
187. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2001;33(1):41–8.

188. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* Baltim Md. 2002;35(1):140–8.

LISTE DES PUBLICATIONS

Ce travail a fait l'objet de deux communications affichées:

F Chautant, V Duhalde, P Berlioux, C Christol, MA Robic, JM Peron, JP Vinel, C Bureau.
Rifaximine et encéphalopathie hépatique : premier retour d'une expérience française dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation.

73^{èmes} Journées Scientifiques de l'Association Française pour l'Etude du Foie, 2-5 octobre 2013, Lille

Prix de la meilleure communication affichée

F Chautant, V Duhalde, P Berlioux, C Christol, MA Robic, JM Peron, JP Vinel, C Bureau.

Rifaximin for overt hepatic encephalopathy in real life: effective for prevention but not for cure.

The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 1-5 2013, Washington, DC.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

EVALUATION DE L'UTILISATION DE LA RIFAXIMINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE DU PATIENT CIRRHOTIQUE AU CHU DE TOULOUSE

En France, la prise en charge actuelle de l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) repose principalement sur l'utilisation du lactulose. Depuis 2010, un médicament, déjà autorisé dans certains pays, est apparu en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : la rifaximine. Son efficacité a notamment été prouvée dans le cadre de la prévention secondaire des épisodes d'EHC. L'objectif de notre travail a été d'évaluer, dans des conditions réelles d'utilisation, l'efficacité de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique et la présence éventuelle de facteurs prédictifs de réponse à ce traitement. La période d'étude s'étendait de 6 mois avant l'introduction du traitement par rifaximine, jusqu'à 6 mois après. Les critères de jugement principaux évalués et comparés entre les deux périodes étaient : le nombre d'épisodes d'EHC, le nombre d'hospitalisations pour EHC et le nombre cumulé de jours d'hospitalisation pour EHC. D'après notre première expérience, l'efficacité de la rifaximine est observée chez les patients en prévention de la récurrence de l'EHC. La rifaximine ne semble pas efficace dans le traitement de l'EHC persistante.

EVALUATION OF THE USE OF RIFAXIMIN IN THE MANAGEMENT OF OVERT HEPATIC ENCEPHALOPATHY AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF TOULOUSE

The current management of overt hepatic encephalopathy (OHE) is mainly based on the use of lactulose. Rifaximin has been shown to decrease the risk of recurrence of OHE in patients who experienced at least 2 episodes of spontaneous OHE. Rifaximin is available in France in this indication since 2010. The objective of this work was to evaluate in "real life" the efficacy of rifaximin for OHE and the presence of predictive factors of clinical outcome. Two periods were considered: six months before and six months after the introduction of rifaximin. The main end criteria assessed and compared between the 2 periods were: the number of episodes of OHE, the number of hospitalizations for OHE and the cumulative number of days in hospitalization for OHE.

In our first real life experience, the efficacy of rifaximin is observed in patients for the prevention of recurrence of OHE. Rifaximin seems to be not effective in the treatment of persistent OHE.

DISCIPLINE : Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Mémoire du DES de Pharmacie

MOTS CLES : Cirrhose, encéphalopathie hépatique, rifaximine, autorisation temporaire d'utilisation

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : UF Equipe de pôle pharmaceutique, pôle Pharmacie, 330 avenue de Grande Bretagne 31059 Toulouse.