



Encéphalopathies métaboliques

C. Marois, M. Quirins, B. Hermann, S. Mouri, C. Bouzbib, M. Rudler, D. Thabut, N. Weiss

► To cite this version:

C. Marois, M. Quirins, B. Hermann, S. Mouri, C. Bouzbib, et al.. Encéphalopathies métaboliques. La Revue de Médecine Interne, 2019, 40, pp.88 - 97. <10.1016/j.revmed.2018.11.006>. <hal-03486713>

HAL Id: hal-03486713

<https://hal.science/hal-03486713v1>

Submitted on 20 Dec 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Encéphalopathies métaboliques

Metabolic encephalopathies

Clémence Marois¹, Marion Quirins², Bertrand Hermann¹, Sarah Mouri³, Charlotte Bouzbib³, Marika Rudler³, Dominique Thabut³ et Nicolas Weiss⁴

¹Sorbonne Université, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Département de Neurologie, Unité de réanimation neurologique, Paris, France

²Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre, service de Neurologie adulte, Le Kremlin-Bicêtre, France

³Sorbonne Université, Brain Liver Pitié-Salpêtrière (BLIPS) Study Group, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service d'hépatogastroentérologie, Unité de Soins Intensifs d'hépatologie, Paris, France

⁴ Sorbonne Université, Brain Liver Pitié-Salpêtrière (BLIPS) Study Group, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Département de Neurologie, Unité de réanimation neurologique, Paris, France

Correspondance :

Nicolas WEISS
Sorbonne Université
Unité de réanimation neurologique, département de neurologie,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix
47-83, boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS, France

Tel : +33 (0)1 42 16 27 70
Fax : +33 (0)1 42 16 19 89
Mail : nicolas.weiss@aphp.fr

Résumé

Les encéphalopathies métaboliques (EMtb) sont des causes fréquentes de recours au système de soins, via les urgences, l'hospitalisation et même la réanimation. Elles pourraient représenter jusqu'à 10 à 20% des causes de coma en réanimation et compromettre le pronostic vital, notamment chez le sujet âgé. L'EMtb correspond à une altération du fonctionnement cérébral due à un déficit en une substance indispensable au métabolisme normal ou à l'accumulation d'une substance toxique que celle-ci soit endogène ou exogène. Elle survient préférentiellement chez des patients présentant des comorbidités, complexifiant ainsi son diagnostic et sa prise en charge. Son diagnostic clinique repose sur la survenue subaiguë de troubles des fonctions supérieures et de mouvements anormaux, myoclonies principalement, en l'absence de signe de localisation neurologique. Indispensables pour éliminer les diagnostics différentiels, certains examens complémentaires sont parfois en mesure d'apporter des arguments positifs en faveur du diagnostic. C'est le cas pour certains dosages biologiques, et l'électroencéphalogramme. Une fois les mesures symptomatiques simples mises en œuvre à l'évocation du diagnostic, le traitement repose souvent sur le traitement de la cause. Seules certaines encéphalopathies métaboliques dont l'encéphalopathie hépatique bénéficient de prises en charge spécifiques. Nous décrirons successivement les principaux mécanismes physiopathologiques et les étiologies les plus fréquentes d'EMtb, les circonstances favorisant, la présentation clinique, les diagnostics différentiels à éliminer, et les examens complémentaires utiles au diagnostic. Nous proposerons enfin une stratégie de prise en charge de l'EMtb.

Mots-clefs : encéphalopathie métabolique, encéphalopathie médicamenteuse, encéphalopathie hépatique, barrière hémato-encéphalique, ammoniacque.

Abstract

Metabolic encephalopathies (ME) are a common cause of admission to emergency rooms, to hospitalization wards or to intensive care units. They could account for 10 to 20% of causes of comatose states in ICU and could be associated to a poor outcome especially in older patients. Nevertheless, they are often reversible and are associated with a favorable outcome when diagnosed and rapidly treated. They correspond to an altered brain functioning secondary to the deficiency of a substance that is mandatory for the normal brain functioning or to the accumulation of a substance that can be either endogenous or exogenous. It preferably occurs in co-morbid patients, complicating its diagnosis and its management. Altered brain functioning, going from mild neuropsychological impairment to coma, movement disorders especially myoclonus and the absence of any obvious differential diagnosis are highly suggestive of the diagnosis. Whereas some biological samplings and brain MRI are essential to rule out differential diagnosis, some others, such as electroencephalogram, may be able to propose important clues in favor of the diagnosis. Once simple symptomatic measures are introduced, the treatment consists mainly in the correction of the cause. Specific treatment options are only seldom available for ME; this is the case for hepatic encephalopathy and some drug-induced encephalopathies. We will successively describe in this review the main pathophysiological mechanisms, the main causes, favoring circumstances of ME, the differential diagnosis to rule out and the etiological work-up for the diagnosis. Finally, a diagnostic and therapeutic strategy for the care of patients with ME will be proposed.

Keywords: metabolic encephalopathy, drug-induced encephalopathy, hepatic encephalopathy, blood-brain barrier, ammonia.

Introduction

Le mot encéphalopathie est issue des racines grecques *enkephalos* (« cerveau ») et *pathos* (« souffrance »), et correspondrait ainsi à une souffrance cérébrale diffuse que celle-ci soit aiguë ou chronique ; un équivalent plus ancien du concept moderne d'agression cérébrale. Il faut cependant noter que le terme encéphalopathie n'est jamais utilisé isolément expliquant l'impossibilité de lui retrouver une définition propre dans les ouvrages de référence tels l'Adams & Victor ou le Plum & Posner (1,2). En effet, l'encéphalopathie est d'emblée définie en fonction de son origine présumée : métabolique, médicamenteuse, carentielle, épileptique, mitochondriale, post-anoxique, septique ou même spongiforme, regroupant ainsi des entités nosologiques assez diverses. Il a été implicitement accepté, probablement à tort, qu'il n'existait pas d'inflammation cérébrale et pas de lésion cérébrale fixée dans le concept d'encéphalopathie. Beaucoup d'arguments physiopathologiques récents plaideraient vers l'abandon de ce terme au profit de celui d'agression cérébrale aiguë ou chronique. Cette tendance existe déjà outre-Atlantique où le terme de *delirium*, ou syndrome confusionnel en français, correspondant plutôt à un symptôme clinique, s'est progressivement substitué à celui d'encéphalopathie notamment dans la littérature de réanimation et celle de la confusion post-opératoire (3,4).

Les encéphalopathies métaboliques (EMtb) pourraient ainsi se définir comme une agression cérébrale aiguë ou chronique secondaire à une anomalie du métabolisme acquise ou innée (cf infra).

Cliniquement, les anomalies neurologiques engendrées par les EMtb sont variables, allant de légers troubles neuropsychologiques, une inversion du rythme nyctéméral ou des troubles du sommeil à des altérations sévères de la vigilance, pouvant aller jusqu'au coma. Alors que les myoclonies d'apparition récente sont évocatrices, les signes focaux bien que possibles sont

inhabituels. Cette variabilité explique que ces malades soient pris en charge en consultation, au service d'accueil des urgences, en salle d'hospitalisation ou en soins intensifs et réanimation. Bien que fréquente chez tous les patients hospitalisés, l'EMtb est encore plus fréquente chez les patients polypathologiques ou âgés (5). Elle pourrait représenter jusqu'à 10 à 20% des causes de coma en réanimation (6,7) et ainsi compromettre le pronostic vital, notamment chez le sujet âgé. Le terrain semble important ; ainsi, environ 20% des malades cirrhotiques présentent une encéphalopathie hépatique (EH) au diagnostic et entre 60 et 80% en développeront une au cours de leur maladie (8). De par leur symptomatologie extrêmement variable, aspécifique et fluctuante, le diagnostic d'EMtb nécessite un examen neurologique rigoureux et orienté, complété par une stratégie diagnostique codifiée afin d'adapter rapidement la prise en charge thérapeutique des patients.

Nous nous focaliserons dans cette mise au point sur les EMtb au sens large en y incluant les encéphalopathies médicamenteuses. Nous n'aborderons que brièvement les encéphalopathies métaboliques sur erreurs innées du métabolisme en décrivant principalement les circonstances devant les faire évoquer et devant amener, en urgence, à contacter un centre expert pour permettre une prise en charge optimale (voir pour revue (9,10)). Nous n'aborderons pas le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible qui correspond physiologiquement au dépassement du seuil d'autorégulation cérébrale soit spontanément (hypertension artérielle majeure) soit précipité par une dysfonction endothéliale (pour revue voir (11)) ni les encéphalopathies toxiques secondaire aux intoxications médicamenteuses volontaires ou à la prise de substances illicites (pour revue voir (12)).

Nous décrirons successivement les principaux mécanismes physiopathologiques et les étiologies les plus fréquentes d'EMtb, les circonstances favorisant, la présentation clinique, les diagnostics différentiels à éliminer, et les examens complémentaires utiles au diagnostic, enfin nous proposerons une stratégie de prise en charge de l'EMtb.

1. Mécanismes physiopathologiques et étiologies fréquemment rencontrées

Les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue d'une EMtb sont représentés dans la Figure 1. Brièvement, le dysfonctionnement cérébral est secondaire soit à l'accumulation d'une ou plusieurs substances toxiques endogènes ou exogènes soit à la carence d'une ou de plusieurs substances essentielles au bon fonctionnement cérébral (2,13). Cette accumulation ou cette carence va compromettre le bon fonctionnement cérébral en interférant avec différents processus cellulaires et moléculaires pouvant entraîner un déficit énergétique, une altération de la neurotransmission ou une activation microgliale.

Les étiologies principales des EMtb sont détaillées dans le Tableau 1. Les encéphalopathies carentielles sont principalement constituées par le syndrome de Gayet-Wernicke-Korsakoff qui, bien que moins fréquemment rencontré dans le contexte classique de la consommation massive d'alcool, est maintenant plus fréquemment diagnostiqué dans les suites d'une chirurgie de l'obésité mal ou insuffisamment supplémentée en post-opératoire ou dans les suites de certaines chimiothérapies pouvant interférer avec l'absorption de la vitamine B1. L'encéphalopathie anoxo-ischémique fait suite à un déficit énergétique majeur dans les suites d'un arrêt cardio-circulatoire, une intoxication au monoxyde de carbone ou une hypoglycémie prolongée. L'implication d'un déficit énergétique a cependant été décrit dans d'autres types d'encéphalopathie comme les encéphalopathies chez les patients atteints de maladies mitochondriales ou l'encéphalopathie hépatique. Dans le cadre des rares EMtb associées à l'hypothyroïdie ou à l'insuffisance surrénalienne, l'hypométabolisme cérébral n'est qu'une partie de l'hypométabolisme plus global de l'organisme.

Les EMtb secondaires à l'accumulation d'une substance peuvent être secondaires à l'accumulation d'une substance endogène (CO₂, urée, ammoniac, calcium, hormones) ou exogène (médicaments, intoxication involontaire, substances illicites). Les substances

impliquées peuvent être toxiques dès de faibles concentrations (intoxication aux métaux lourds ou à certaines substances illicites), ou le devenir en raison de concentrations trop élevées (thyrotoxicose, hypercalcémie, intoxications médicamenteuses). Une liste des médicaments les plus fréquemment pourvoyeurs d'EMtb est indiquée dans le Tableau 2 (14,15).

Le substratum physiopathologique de l'encéphalopathie compliquant une hyponatrémie reste complexe et non entièrement élucidée. L'hyperhydratation intracellulaire, responsable d'un œdème astrocytaire cytotoxique, n'explique pas à elle seule le tableau clinique. La perturbation du fonctionnement cellulaire par l'extrusion en dehors du cytoplasme de certaines substances osmotiquement actives pour compenser l'œdème cytotoxique pourrait avoir un rôle, de même que l'implication du sodium dans le transport à travers la barrière hémato-encéphalique où le bon fonctionnement de plusieurs transporteurs est sous la dépendance du sodium (16). De plus, les symptômes observés peuvent parfois être secondaires à des épisodes critiques/épileptiques venant compliquer l'hyponatrémie plutôt qu'à l'encéphalopathie en elle-même.

Les anomalies acquises sont les causes les plus fréquentes d'EMtb. Il existe également des anomalies innées du métabolisme, beaucoup plus rares (voir pour revue (9,10,17), secondaires à des dysfonctions enzymatiques du métabolisme cellulaire, pouvant conduire à des EMtb par 4 grands mécanismes : une intoxication par une substance endogène, un déficit énergétique, un déficit de synthèse ou un déficit de catabolisme des molécules complexes. Ces maladies restent relativement rares, et surviennent principalement dans l'enfance. Néanmoins, un tableau encéphalopathique à l'âge adulte est possible en cas de décompensation aiguë chez des malades adultes ou en cas de révélation tardive de formes hétérozygotes peu ou pas symptomatiques au préalable (18).

2. Circonstances favorisantes

La survenue d'une EMtb est largement modulée par les antécédents des patients et le contexte de survenue des symptômes car ceux-ci influencent directement les données de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (PD). Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sont ainsi à risque en raison de l'accumulation de substances endogènes en lien direct avec la maladie, mais également en raison de la baisse de l'élimination de certaines substances. Les patients transplantés, les patients d'oncohématologie, et les patients infectés par le VIH sous traitement sont quant à eux particulièrement à risque de développer une EMtb en raison de la nécessité de fortes doses de certains médicaments (antibiotiques ou chimiothérapie notamment), mais également en raison des interactions médicamenteuses associées à la prescription de nombreux médicaments de manière concomitante (modulation des cytochromes P450 et des protéines d'efflux, P-gp principalement) (19-22) (Tableau 3) (voir carte d'interaction sur le site des Hôpitaux Universitaires de Genève (23)). L'implication des cytochromes P450 et des protéines d'efflux a été démontrée récemment comme étant un facteur de risque indépendant de delirium en réanimation (24) et pourrait être associée à de l'encéphalopathie chez le patient cirrhotique (22).

Un jeûne prolongé, un alcoolisme chronique ou la réalisation récente d'une chirurgie digestive ou bariatrique doivent faire évoquer une cause carencielle. Une aggravation dans un contexte de catabolisme (jeûne prolongé, vomissements, grossesse), de changement de régime alimentaire ou l'existence de tels antécédents dans la famille doivent faire évoquer une maladie innée du métabolisme (17).

L'aggravation de toute maladie neurologique centrale en cas d'inflammation systémique est classique, il en est de même pour les EMtb (25). Ainsi, la mise en évidence d'une inflammation systémique, en particulier d'origine infectieuse, ne signe pas forcément une encéphalopathie septique mais peut simplement constituer un élément déstabilisant d'une EMtb quelle qu'en soit la cause (26).

Les patients ayant une pathologie cérébrale sous-jacente semblent également plus susceptibles de développer une EMtb que la population générale. En effet, une altération cérébrale préalable va directement modifier la PD. Bien que cela ait été peu étudié dans le cas de l'EMtb, l'ensemble de la littérature du delirium en réanimation retient l'existence d'une maladie neurodégénérative comme un facteur de risque indépendant de delirium (3,4).

3. Présentation clinique

Bien que non spécifique, l'association de troubles des fonctions supérieures (troubles de la vigilance ou troubles cognitivo-comportementaux) et de myoclonies en l'absence de signe de localisation neurologique doit faire évoquer une EMtb.

3.1. *Altération de la vigilance*

Les troubles de la vigilance ou troubles de l'éveil, vont de la somnolence au coma profond. Ils s'évaluent au moyen de l'échelle de Glasgow ou du FOUR score (27-30). Ils peuvent se compliquer d'une bradypnée, d'un encombrement bronchique, ou d'une pneumopathie d'inhalation pouvant nécessiter la mise en place d'une ventilation mécanique et le transfert en réanimation.

3.2. *Troubles cognitivo-comportementaux*

L'EMtb peut se manifester par des troubles cognitivo-comportementaux variés : désorientation temporo-spatiale, troubles attentionnels, agitation, hallucinations et troubles du langage plus rarement. La diversité des manifestations cliniques est probablement expliquée en partie par la variabilité des régions cérébrales atteintes en fonction de l'étiologie de l'EMtb. Par exemple, les hallucinations visuelles et les zoopsies du *delirium tremens* évoquent une atteinte prédominante du cortex occipital, quand l'atteinte apparaît à prédominance frontale dans l'encéphalopathie

hépatique (EH) (syndrome frontal avec syndrome dysexécutif au premier plan). Ces troubles cognitifs peuvent être extrêmement discrets, comme dans le cas de l'EH minimale, définie par des tests neuropsychologiques altérés contrastant avec un examen neurologique normal.

Afin de dépister ces troubles cognitifs discrets et associés à une évolution défavorable, des tests simples au lit du malade peuvent être utilisés comme le test de fluence verbale (énumérer le plus grand nombre de noms d'animaux en 1 minute) (31), l'énonciation des jours de la semaine ou des mois de l'année à l'envers ou la réalisation de calcul mental.

3.3. ***Asterixis et myoclonies***

Un *asterixis*, décrit initialement par Adams et Folley dans l'EH (32) et correspondant à un relâchement musculaire intermittent irrégulier et soutenu (myoclonies négatives distales), est assez évocateur d'EMtb. Il est recherché classiquement par la manœuvre de Barré aux membres supérieurs, mais peut également se rechercher lors du maintien de posture d'autres parties du corps comme la protraction linguale. Des myoclonies touchant d'autres parties du corps : paupières, visage, plus rarement abdomen ou membres inférieurs, sont possibles. Il est assez fréquent que ces myoclonies soient interprétées à tort comme une activité épileptique et traitées comme telle aggravant ainsi l'EMtb et les troubles de la vigilance associés (33).

3.4. ***Absence de signe de localisation***

La présence d'un signe de localisation neurologique, c'est-à-dire d'un déficit sensitif ou moteur localisé, d'une amputation du champ visuel ou d'une atteinte des paires crâniennes, doit être recherchée. Sa présence doit faire évoquer un diagnostic différentiel (Tableau 4). Il est important de noter également que certaines EMtb peuvent se manifester par des anomalies neurologiques d'allure focale : l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke avec la présence de troubles oculomoteurs (paralysie oculomotrice, nystagmus) associée à un syndrome

cérébelleux ; l'hypoglycémie pouvant se manifester par un ou plusieurs signe(s) de localisation. Dans tous les cas, la présence d'anomalies neurologiques focales doit conduire à la réalisation d'une imagerie cérébrale afin d'éliminer un diagnostic différentiel.

Dans certains cas il est possible d'observer une hyperréflexie, un syndrome tétrapyramidal, ou une rigidité de type oppositionnelle en lien avec un dysfonctionnement frontal qui ne remet pas le diagnostic en doute.

4. Examens complémentaires

Le diagnostic d'EMtb repose, à l'heure actuelle, avant tout sur le contexte et l'examen clinique. L'intérêt principal des examens complémentaires est ainsi d'éliminer les diagnostics différentiels. En effet, bien que certains dosages biologiques, l'électroencéphalogramme (EEG) et l'IRM cérébrale puissent apporter des éléments forts en faveur du diagnostic, ils ne peuvent pas, le plus souvent, l'affirmer de manière formelle. Des techniques nouvelles, telle la métabolomique, permettant d'obtenir par spectrométrie de masse la composition d'un liquide biologique sans aucun *a priori*, pourraient apporter des éléments importants, mais l'accès à ces techniques est souvent difficile et celles-ci ne devraient pas être disponible en pratique courante avant une dizaine d'années (22).

4.1. Examens biologiques

Le bilan biologique de 1^{ère} ligne comprendra une glycémie capillaire vérifiée sur le ionogramme, un ionogramme sanguin à la recherche d'une dysnatrémie ou d'une dyscalcémie, un bilan hépatique avec temps de prothrombine, et un gaz du sang artériel à la recherche d'une hypercapnie (2,13). En l'absence d'explication claire sur le bilan initial, mais aussi en cas de tableau d'insuffisance hépatocellulaire, qu'elle soit liée à une hépatite aiguë sévère ou une cirrhose, ou dans un contexte particulier d'apparition des symptômes (jeûne, catabolisme,

apport important de protéines), un dosage d'ammoniémie devrait être effectué (8,17,34). Une corrélation entre les taux d'ammoniaque augmentés à la fois dans le plasma et dans le LCR et l'existence d'une EH est démontrée depuis de nombreuses années dans l'insuffisance hépatique aiguë et les anomalies innées du métabolisme. Dans le cas de la cirrhose, l'absence d'hyperammoniémie devrait faire remettre en doute le diagnostic d'EH clinique et faire évoquer la possibilité d'un diagnostic alternatif. L'implication d'autres facteurs que l'hyperammoniémie dans la physiopathologie de l'EH, et en particulier la possibilité de l'association entre EH et d'autres EMtb, pourrait expliquer l'existence d'une encéphalopathie avec une ammoniémie non élevée chez des patients atteints de cirrhose. Nous avons ainsi récemment montré par des techniques de métabolomique que deux tiers des patients cirrhotiques présentant une encéphalopathie avaient des taux importants de médicaments dans le LCR (22). Ainsi, devant une EMtb, le dosage de l'ammoniémie nous semble utile dans deux situations : 1) s'il existe une maladie hépatique, une ammoniémie élevée signant une EH et une ammoniémie normale faisant évoquer une encéphalopathie d'une autre cause métabolique, médicamenteuse en particulier (Tableau 2) ; et 2) devant une EMtb sans cause retrouvée où une ammoniémie élevée (seuil de 150 $\mu\text{mol/L}$ généralement proposé) doit amener à évoquer une maladie innée du métabolisme, anomalie du cycle de l'urée en particulier. Il est à noter que les conditions d'acheminement doivent être vérifiées, notamment l'absence de glace qui peut aboutir à une ammoniémie faussement élevée (voir les recommandations nationales récentes de l'Association Française de l'Etude du Foie concernant l'EH pour le prélèvement optimal de l'ammoniémie).

Les dosages hormonaux (cortisol, TSH) ne sont souvent proposés que secondairement si le bilan reste négatif en l'absence de signes cliniques très évocateurs d'un myxoedème ou d'une insuffisance surrénalienne.

Dans certaines circonstances, les dosages plasmatiques des médicaments supposés impliqués dans une EMtb peuvent être intéressants : antiépileptiques, antibiotiques notamment

bêtalactamines. La mise en évidence de taux élevés est un élément en faveur de l'implication du médicament mais d'authentiques cas d'encéphalopathies médicamenteuses sont possibles alors que les dosages plasmatiques sont dans les limites de la normale. Ceci s'explique probablement autant par la variabilité interindividuelle que par des mécanismes d'inhibition compétitive des transporteurs spécifiques au niveau de la barrière hémato-encéphalique (cf supra) (36,37).

Un dosage des vitamines (B1, B6, B12) devra être réalisé en cas de contexte évocateur (alcoolisme chronique, dénutrition sévère, régime ou chirurgie bariatrique, chirurgie digestive récente, nouvelles habitudes alimentaires (vegan)). En raison de l'évolution défavorable des EMtb carencielles traitées avec retard, les dosages sont souvent réalisés alors que le patient a déjà reçu une perfusion de vitamine, notamment B1.

D'autres tests plus spécifiques peuvent être réalisés en cas de suspicion de maladie innée du métabolisme mais leur réalisation ne doit absolument pas retarder l'appel à un centre expert (voir le site (38) pour les centres proches de votre lieu d'exercice) : une ammoniémie, un dosage du lactate, un dosage de pyruvate, une chromatographie des acides aminés sanguins, urinaires, un dosage de l'acide orotique urinaire, une chromatographie des acides organiques sanguins, urinaires, un dosage de l'uricémie et une homocystéinémie (9,10,18).

4.2. ***Electroencéphalogramme (EEG)***

La réalisation d'un EEG a pour objectif d'éliminer une activité critique/épileptique et de confirmer le diagnostic d'EMtb. En effet, la mise en évidence à l'EEG, d'ondes lentes d'aspect triphasique, diffuses à prédominance antérieure, particulièrement sensibles aux stimulations auditives ou nociceptives est assez évocatrice (Figure 2) (39). Elles surviennent en bouffées de durée variable selon la sévérité de l'encéphalopathie et, contrairement aux anomalies critiques, elles ne présentent ni rythmicité ni organisation temporo-spatiale. Les ondes triphasiques peuvent

parfois prendre un aspect plus pointu et peuvent alors être prises à tort pour une activité critique, induisant la prescription induue de thérapeutiques antiépileptiques (33). L'EEG ne permet cependant pas, en dehors de rares causes aux profils EEG spécifiques, par exemple l'encéphalopathie au céfépime, de différencier les différents types d'EMtb.

4.3. *Imagerie cérébrale*

Bien que l'imagerie cérébrale standard n'ait que peu d'utilité dans le diagnostic positif d'EMtb, elle reste fondamentale afin d'éliminer les principaux diagnostics différentiels (Tableau 4). Le scanner cérébral est plus facile d'accès mais l'IRM cérébrale est plus sensible grâce aux différentes séquences possibles : séquences de diffusion, séquences pondérées en T2 comme le FLAIR ou les séquences en écho de gradient, séquences pondérées en T1 avec et sans produit de contraste et angiographie par résonance magnétique (40-43). Ces séquences sont le plus souvent normales mais certaines anomalies sont observables dans les EMtb et certaines sont hautement évocatrices d'un diagnostic précis (Figure 3). Ainsi dans l'encéphalopathie au métronidazole, des hypersignaux T2 et FLAIR bilatéraux des noyaux dentelés, des pédoncules cérébelleux et des colliculi inférieurs associés à une hypertrophie olivaire ont été décrits (41). De manière similaire des hypersignaux sur les séquences pondérées en T2/FLAIR du splenium du corps calleux ont été décrit lors de la prise de carbamazépine (42). En séquence T1 sans injection de gadolinium, des hypersignaux des noyaux gris centraux (Figure 4), attribués à la surcharge en manganèse, sont retrouvés chez les patients présentant un shunt porto-systémique, notamment chez les patients cirrhotiques EH (43,44) ; leur importance est mal corrélée à l'état neurologique. L'ajout à ces séquences d'une séquence de spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet d'obtenir le profil métabolique d'un voxel déterminé, le plus souvent localisé dans la couronne rayonnante. Il est ainsi possible de quantifier les pics de N-acétyl-aspartate (NAA) (un marqueur neuronal), de lactate (un marqueur d'anaérobiose), de

choline (un marqueur du tissu glial), de glutamine/glutamate (produit en réponse à l'augmentation de la concentration intracérébrale d'ammoniaque), et de myoinositol (osmole actif extrudé du cytoplasme astrocytaire afin de garder stable l'équilibre osmotique en cas d'hyperammoniémie). Ainsi, l'augmentation du pic de glutamine/glutamate, et la baisse des pics de choline et de myoinositol signe le diagnostic d'EH (Figure 4). Des anomalies du rapport NAA/choline ont été décrites dans certaines encéphalopathies médicamenteuses avec la mise en évidence d'une réversibilité à l'arrêt du médicament (45). La technique de SRM est probablement encore sous-utilisée pour l'heure pour faire le diagnostic d'EMtb.

4.4. Ponction lombaire

Une ponction lombaire sera effectuée, en dehors de toute contre-indication, lorsqu'un diagnostic différentiel sera évoqué ou en cas de fièvre. Dans les cas les plus typiques d'EMtb, celle-ci n'est généralement pas nécessaire, notamment en cas d'évolution rapidement favorable. Certaines équipes profitent de la réalisation de la ponction lombaire pour réaliser le dosage de substances possiblement impliqués dans l'EMtb, notamment les antibiotiques. Cela pourrait être intéressant mais il existe peu de données sur les concentrations thérapeutiques attendues dans le LCR. Une telle pratique ne peut donc pas être recommandée en routine.

5. Diagnostics différentiels et associés

Les principaux diagnostics différentiels sont donnés dans le Tableau 4. L'existence d'un signe de localisation impose la réalisation en urgence d'une imagerie cérébrale à la recherche d'une cause vasculaire ou d'un processus expansif. De même une fièvre associée doit faire réaliser un bilan infectieux et faire discuter la réalisation d'une ponction lombaire à la recherche d'une encéphalite infectieuse. Le sevrage alcoolique ou en d'autres substances exogènes est un diagnostic différentiel particulièrement fréquent. En raison des myoclonies, un diagnostic erroné

d'état de mal épileptique est souvent proposé et peut conduire à l'adjonction d'un traitement anticonvulsivant pouvant aggraver le tableau d'EMtb (33). Un avis neurologique, avec une relecture critique de l'histoire de la maladie, de l'examen clinique, une étude précise des mouvements anormaux, parfois aidée par des films des mouvements du patient, ainsi qu'une analyse critique de l'EEG permettent souvent de redresser le diagnostic.

Dans le cas des EMtb, les associations ne sont pas rares. Il nous semble ainsi indispensable de rechercher systématiquement des arguments pour une insuffisance respiratoire chronique, une élévation de l'urée en faveur d'une encéphalopathie urémique, une EH. Les deux associations les plus classiques sont celles d'une encéphalopathie médicamenteuse à une autre cause d'EMtb (cf. supra) et celle d'une encéphalopathie septique à une EMtb (25,26,36,37).

6. Traitements

Le traitement repose avant tout sur une prise en charge symptomatique dont l'objectif est de prévenir une aggravation neurologique et une prise en charge étiologique visant à corriger la cause de l'EMtb. Seule l'EH, les erreurs innées du métabolisme et certaines encéphalopathies médicamenteuses disposent de traitements spécifiques.

Concernant le traitement symptomatique, il reposera essentiellement sur le traitement d'une agitation ou de troubles du comportement pouvant mettre en danger le malade ou le personnel soignant. La littérature la plus abondante dans le domaine concerne le delirium de réanimation et post-opératoire (3,4,46). Parmi les médicaments sédatifs, les neuroleptiques semblent être les médicaments les plus adaptés même s'il existe des disparités importantes entre les molécules. L'halopéridol est le neuroleptique pour lequel les données sont les plus solides dans le traitement du délirium. Ce neuroleptique polyvalent, anti-productif, met cependant une dizaine de minutes à être efficace quelle que soit la voie d'administration. La réalisation préalable d'un ECG est recommandée. Il est à noter cependant qu'un traitement préventif n'a pas montré

d'effet bénéfique et pourrait même être associé à une morbidité accrue (47). Certains auteurs ont proposés l'utilisation de neuroleptiques de nouvelles générations afin d'en décroître les effets indésirables. Quelques études de faible effectif et de mauvaise qualité méthodologique ont évalués la rispéridone avec des résultats encourageant (48). Des neuroleptiques plus sédatifs, clozapine ou cyamémazine, sont parfois utilisés en raison de leur rapidité d'action. Il est cependant à noter que cela peut provoquer un effet rebond qui n'est pas observé avec l'halopéridol. En cas de nécessité de sédation rapide, certains auteurs préconisent d'associer une benzodiazépine au traitement par halopéridol. Cette pratique n'est cependant pas étayée par des données scientifiques importantes. Les benzodiazépines sont de plus associées à des effets indésirables dans certaines situations à risque d'EMtb (insuffisance respiratoire, insuffisance hépatique).

En cas de troubles de la vigilance, des mesures simples comme l'installation du patient en décubitus dorsal à +45°, ou l'évaluation de sa déglutition, permettent de minimiser le risque de pneumopathie nosocomiale sur inhalation. Parfois, devant l'importance des troubles de la vigilance, le recours temporaire à la ventilation mécanique est nécessaire.

De manière similaire aux autres agressions cérébrales aiguës, il est nécessaire de rappeler les objectifs classiques de neuroprotection : PaCO₂ à 40mmHg, glycémie normale, natrémie à 140 mmol/L, température < 38,5°C, pression artérielle moyenne >65 mmHg.

En cas d'encéphalopathie médicamenteuse, l'arrêt du médicament incriminé semble licite. Cependant, il n'est pas toujours aisé d'identifier le médicament responsable et un certain nombre de médicaments ne peuvent pas être arrêtés sans danger (traitements immunosuppresseurs chez les patients transplantés ou molécules de chimiothérapie efficaces chez un patient d'oncohématologie par exemple). Il est ainsi habituel d'arrêter tous les médicaments non indispensables tout en sachant que ce dernier point devra le plus souvent être discuté au cas par cas avec les spécialistes prenant le patient en charge. L'apport de

l'expertise des centres de pharmacovigilance est primordial et permet, de plus, de réaliser les déclarations utiles en terme de santé publique (14). Il est à noter que les patients ont très souvent une prescription d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) sans indication réelle et validée, qui constitue un inhibiteur des pompes d'efflux exprimées au niveau de la barrière hémato-encéphalique et donc un facteur de risque de survenue d'EMtb (37). Ce traitement devra être arrêté dans ce cas d'autant plus qu'il existe dorénavant des données démontrant le lien entre prescription d'IPP et EH et entre prescription d'IPP et mortalité chez le patient cirrhotique (49-51). Pour les antibiotiques, et notamment les bêtalactamines, fréquemment responsables d'encéphalopathies médicamenteuses, une alternative peut souvent être trouvée en étudiant l'antibiogramme. Chez les patients transplantés, même si les médicaments immunosuppresseurs sont indispensables, l'apparition récente de nouveaux immunosuppresseurs permet également d'adapter le traitement sans risque majeur pour le patient. Certains traitements supposés spécifiques ont été proposés mais sont peu utilisés en pratique courante. Pour exemple, l'utilisation préventive de bleu de méthylène a été proposée pour minimiser le risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide après un premier épisode avéré (52). Dans le cadre de l'EH, différents essais randomisés ont validé l'utilisation de saccharides (lactulose) et d'antibiotiques non absorbables tels que la rifaximine, en prévention secondaire (pour revue voir (8,53)). De manière plus récente, l'utilisation d'épurateurs d'ammoniaque s'est avérée également prometteuse (54,55).

Enfin, en cas de forte suspicion de maladie innée du métabolisme, il conviendra de mettre en place une supplémentation vitaminique (B1, B6, Biotine, Riboflavine, B12), de contacter un centre expert afin de discuter la mise en place d'une nutrition glucido-lipidique pour bloquer le catabolisme protéique, associée à un arrêt des apports azotés, ou d'épurateurs augmentant l'excrétion d'azote (benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium). Enfin, dans des cas

extrêmement sévère en réanimation, la mise en place d'une épuration extra-rénale pourra également se discuter (9).

7. Stratégie de prise en charge diagnostique

Une proposition de stratégie diagnostique est donnée dans le Figure 2 à titre indicatif.

8. Conclusion

L'EMtb est une situation clinique rencontrée fréquemment. Certains types de patients, patients âgés, patients transplantés d'organe, patients VIH sous traitement, patients ayant une insuffisance rénale, respiratoire ou hépatique, une lésion cérébrale préexistante et patients ayant une polymédication, sont à risque plus élevé de présenter une EMtb. Le diagnostic est évoqué devant un contexte particulier, une présentation clinique évocatrice, associant troubles de la conscience et/ou de la vigilance et présence de myoclonies, et en l'absence de diagnostic différentiel. En plus d'éliminer certains diagnostics différentiels, un bilan biologique, un EEG et une IRM cérébrale peuvent apporter des arguments en faveur du diagnostic. Une fois les mesures symptomatiques simples mises en œuvre, le traitement repose souvent sur le traitement de la cause. Seules certaines EMtb, notamment l'EH, bénéficient d'un traitement spécifique.

Remerciements :

Les auteurs remercient le Pr Damien Galanaud, service de neuroradiologie, le Pr Vincent Navarro, service de neurophysiologie, le Dr Fanny Mochel, Groupe de Recherche Clinique Neurométabolique, service de génétique, et le Dr Françoise Imbert-Bismut, service de biochimie, Sorbonne Université - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix.

Références

1. Ropper A, Samuels M, Klein J. Adams and Victor's Principles of Neurology 10th Edition. 10 edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2014. 1654 p.
2. Posner JB, Saper CB, Schiff N, Plum F. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. 4 edition. Oxford; New York: Oxford University Press; 2007. 400 p.
3. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2018 Oct 18; doi: 10.1097/CCM.0000000000003482.
4. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):263–306.
5. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Jul 28;304(4):443–51.
6. Weiss N, Regard L, Vidal C, Luque Y, Taldir G, Vallet H, et al. Causes of coma and their evolution in the medical intensive care unit. *J Neurol*. 2012 Jul;259(7):1474–7.
7. Horsting MWB, Franken MD, Meulenbelt J, van Klei WA, de Lange DW. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2015 Apr 29;15:65.
8. Mouri S, Bouzbib C, Mourabit HE, Schaefer A, Imbert-Bismut F, Galanaud D, et al. L'encéphalopathie hépatique, du diagnostic au traitement en 2016. *Réanimation*. 2016 Jul 23;1–15.
9. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May 29;7:32.
10. Servais A, Arnoux J-B, Dupic L, Brassier A, Valayannopoulos V, Legendre C, et al. Maladies métaboliques de l'adulte, ce que le réanimateur doit savoir. *Réanimation*. 2014 Nov 1;23(6):666–75.
11. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol*. 2011 Jun;11(3):136–44.
12. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation*. 2006 Oct;15(5):332–42.
13. Weiss N. Syndrome confusionnel et coma. *EMC - Traité Médecine AKOS*. 2010 Jan;5(4):1–8.
14. Quirins M, Weiss N. Encéphalopathies médicamenteuses, une approche pratique pour le clinicien. *Prat Neurol - FMC*. 2014 Feb 1;5(1):39–48.
15. Masson E. Encéphalopathies métaboliques et toxiques [Internet]. *EM-Consulte*. [cited 2018 Nov 7]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/2436>
16. Córdoba J, García-Martínez R, Simón-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis*. 2010 Mar;25(1):73–80.
17. Weiss N, Mochel F, Rudler M, Demeret S, Lebray P, Conti F, et al. Peak hyperammonemia and atypical acute liver failure: The eruption of an urea cycle disorder during hyperemesis gravidarum. *J Hepatol*. 2017 Sep 20;
18. Sedel F. [Inborn errors of metabolism in adult neurology]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Feb;169 Suppl 1:S63-69.
19. Cheung MC, Hicks LK, Leitch HA. Excessive neurotoxicity with ABVD when combined with

- protease inhibitor-based antiretroviral therapy in the treatment of AIDS-related Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Apr;10(2):E22-25.
20. Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):230–2.
 21. Heluwaert F, Santre C, Martin C, Hilleret M-N, Martin D. [Coma following chemotherapy: is 5FU implicated? Discussion about on case-report]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Feb;30(2):325–6.
 22. Weiss N, Barbier Saint Hilaire P, Colsch B, Isnard F, Attala S, Schaefer A, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2016 Dec;65(6):1120–30.
 23. carte interaction cytochromes P-gp [Internet]. Available from: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
 24. Skrobik Y, Leger C, Cossette M, Michaud V, Turgeon J. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med*. 2013 Apr;41(4):999–1008.
 25. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):15.
 26. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2004 Feb;40(2):247–54.
 27. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81–4.
 28. Wijdicks EFM, Rabinstein AA, Bamlet WR, Mandrekar JN. FOUR score and Glasgow Coma Scale in predicting outcome of comatose patients: a pooled analysis. *Neurology*. 2011 Jul 5;77(1):84–5.
 29. Weiss N, Mutlu G, Essardy F, Nacabal C, Sauves C, Bally C, et al. [The French version of the FOUR score: A new coma score]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Oct;165(10):796–802.
 30. Mouri S, Tripon S, Rudler M, Mallet M, Mayaux J, Thabut D, et al. FOUR score, a reliable score for assessing overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Neurocrit Care*. 2015 Apr;22(2):251–7.
 31. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatol Baltim Md*. 2017;66(1):198–208.
 32. Foley JM, Watson CW, Adams RD. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc*. 1950;51:161–5.
 33. Rudler M, Marois C, Weiss N, Thabut D, Navarro V, Brain-Liver Pitié-Salpêtrière Study Group (BLIPS). Status epilepticus in patients with cirrhosis: How to avoid misdiagnosis in patients with hepatic encephalopathy. *Seizure*. 2017 Feb;45:192–7.
 34. Mallet M, Weiss N, Thabut D, Rudler M. Why and when to measure ammonemia in cirrhosis? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Mar 15;
 35. Weiss N, Hilaire PBS, Colsch B, Isnard F, Attala S, Schaefer A, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2016 Aug 9;
 36. Weiss N, Junot C, Rudler M, Thabut D. Hepatic versus drug-induced encephalopathy in cirrhotic patients? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2016 Jan 20;
 37. Assaraf J, Weiss N, Thabut D. Proton Pump Inhibitor Administration Triggers Encephalopathy in Cirrhotic Patients by Modulating Blood-Brain Barrier Drug Transport. *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):2077.

38. Présentation de la Filière G2M [Internet]. Filière G2M groupement des maladies héréditaires du métabolisme. [cited 2018 May 10]. Available from: <http://www.filiere-g2m.fr/patient-public/la-filiere-g2m/presentation-de-la-filiere-g2m/>
39. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2004 Oct;21(5):307–18.
40. Dietemann J-L, Botelho C, Nogueira T, Vargas MI, Audibert C, Abu Eid M, et al. [Imaging in acute toxic encephalopathy]. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2004 Sep;31(4):313–26.
41. Farmakiotis D, Zeluff B. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Metronidazole-Associated Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016 Apr 14;374(15):1465.
42. Mori H, Maeda M, Takanashi J, Kunimatsu A, Matsushima N, Suzuki H, et al. Reversible splenial lesion in the corpus callosum following rapid withdrawal of carbamazepine after neurosurgical decompression for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2012 Aug;19(8):1182–4.
43. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Oct;29(9):1612–21.
44. Córdoba J, Sanpedro F, Alonso J, Rovira A. 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis*. 2002 Dec;17(4):415–29.
45. Abdenmour L, Sanchez-Peña P, Galanaud D, Navarro V, Weiss N, Puybasset L. Gabapentin-induced coma: A MR-spectrometry analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(5):695–702.
46. DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci GMS E-J*. 2015;13:Doc19.
47. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med*. 2018 Oct 22;
48. Rivière J, van der Mast RC, Vandenberghe J, Van Den Eede F. Efficacy and Tolerability of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Delirium: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics*. 2018 May 31;
49. Bajaj JS, Acharya C, Fagan A, White MB, Gavis E, Heuman DM, et al. Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects Gut Microbiota and Readmission Risk in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jun 6;
50. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2009 May;104(5):1130–4.
51. Shaw J, Bajaj JS. Editorial: should the inappropriate use of proton pump inhibitors be a quality assurance issue in cirrhotic patients? *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(3):476–7.
52. Tajino T, Kikuchi S, Yamada H, Takeda A, Konno S. Ifosfamide encephalopathy associated with chemotherapy for musculoskeletal sarcomas: incidence, severity, and risk factors. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. 2010 Jan;15(1):104–11.
53. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatol Baltim Md*. 2014 Aug;60(2):715–35.
54. Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown RS, Alexeeva O, et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatol Baltim Md*. 2014 Mar;59(3):1073–83.
55. Weiss N, Tripon S, Lodey M, Guiller E, Junot H, Monneret D, et al. Treating hepatic encephalopathy in cirrhotic patients admitted to ICU with sodium phenylbutyrate: a

preliminary study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018 Apr;32(2):209–15.

Légendes

Figure 1. Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue d'une encéphalopathie métabolique

La survenue d'une encéphalopathie métabolique (EMtb) fait intervenir différents processus physiopathologiques. 1) éléments de pharmacocinétique concourant à entraîner une accumulation intracérébrale d'une substance. Cette accumulation peut être le résultat de l'augmentation de la concentration plasmatique de la substance en raison d'une diminution de l'élimination normale de la substance (B par rapport à la courbe normale en A) ou en raison d'un surdosage ou de la diminution de la fraction liée aux protéines (C). Une inhibition compétitive pour le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est également possible en cas d'association de plusieurs médicaments comme également la baisse de l'élimination cérébrale. 2) éléments pouvant concourir à modifier la pharmacodynamique de l'administration d'une substance. L'effet sur le cerveau d'une substance sera d'autant plus important que le cerveau sera préalablement lésé (B par rapport à la courbe normale en A). Ces altérations cérébrales sont le plus souvent ignorées car strictement asymptomatiques. Des techniques d'imagerie ont permis en recherche de montrer ces altérations dans différentes pathologies fréquemment rencontrées en clinique. 3) Il résulte de ces modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques une altération du fonctionnement cérébral normal en interférant avec la neurotransmission, en entraînant un déficit énergétique ou une activation microgliale. En fonction de l'importance de ces altérations et en fonction des altérations préalables (parfois appelée réserve cognitive), le patient va ou non présenter des symptômes neurologiques d'EMtb.

Figure 2. Proposition de démarche diagnostique devant un tableau compatible avec une encéphalopathie métabolique.

Abréviations : AST, aspartate aminotransférase ; ALT, alanine aminotransférase ; BU, bandelette urinaire ; EEG, électroencéphalogramme ; EMtb, encéphalopathie métabolique ; TP, taux de prothrombine ; IRC, insuffisance rénale chronique ; PCO₂, pression partielle en dioxyde de carbone ; TSH, *Thyroid stimulating hormone*.

Figure 3. Causes possibles d'encéphalopathies métaboliques en fonction des résultats de l'ammoniémie et de l'IRM cérébrale si elles ont été réalisées (cas de l'encéphalopathie sur cirrhose exclue).

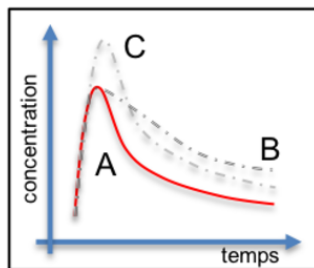
Tableau purement indicatif qui ne présente pas l'ensemble des causes d'EMtb de manière exhaustive.

Figure 4. IRM cérébrale d'une encéphalopathie hépatique.

A, séquence pondérée T1 montrant des hypersignaux spontanés des noyaux gris centraux ; B, spectroscopie par résonance magnétique montrant un profil typique d'encéphalopathie hépatique avec un empâtement du pic glutamine/glutamate, une baisse du pic de choline et de celui du myoinositol.

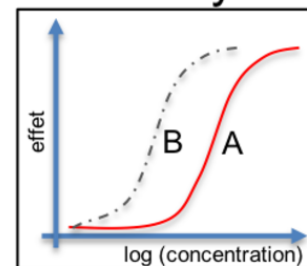
Abréviations : NAA, N-acétyl-aspartate ; Cr, créatine ; Chol, choline ; ml, myoinositol ; Glu-Glx, glutamine/glutamate.

1 Pharmacocinétique



2

Pharmacodynamique



SANG

CERVEAU

Accumulation intracérébrale

Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Diminution de la fixation aux protéines (hypoalbuminémie, compétition)
Dose trop importante

Compétition au niveau de l'élimination

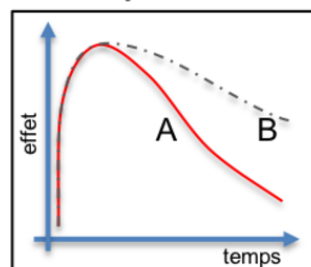
Compétition au niveau de la BHE

Altération cérébrale préalable

Age
Diabète
Syndrome métabolique
Maladie vasculaire
Maladie neurodégénérative

3

Pharmacocinétique/Pharmacodynamique



Déficit énergétique
Altération de la neurotransmission
Activation microgliale



symptômes

dysfonction cérébrale
asymptomatique

TROUBLES NEUROLOGIQUES AVEC MYOCLONIES ET CONTEXTE EVOCATEUR

IRC, patients VIH, patient d'onco-hématologie, patient transplanté, prises médicamenteuses multiples, patient avec maladie neurologique sous-jacente, erreur innée du métabolisme connue, jeun prolongé, grossesse

Encéphalopathie métabolique possible

ETAPE 1

IONOGRAMME : UREE, CREATININE, GLYCEMIE, SODIUM, POTASSIUM, CALCEMIE, MAGNESIUM
BILAN HEPATIQUE : AST, ALT, bilirubine, TP, plaquettes
Gaz du sang: PCO2
Discuter : alcoolémie, dosage toxiques, recherche de cétones (BU)

Encéphalopathie métabolique possible

EMtb confirmée

ETAPE 2

REALISER UN EEG

La présence d'ondes triphasiques évoque le diagnostic d'encéphalopathie métabolique

Arrêt explorations
Traitement

Encéphalopathie métabolique possible

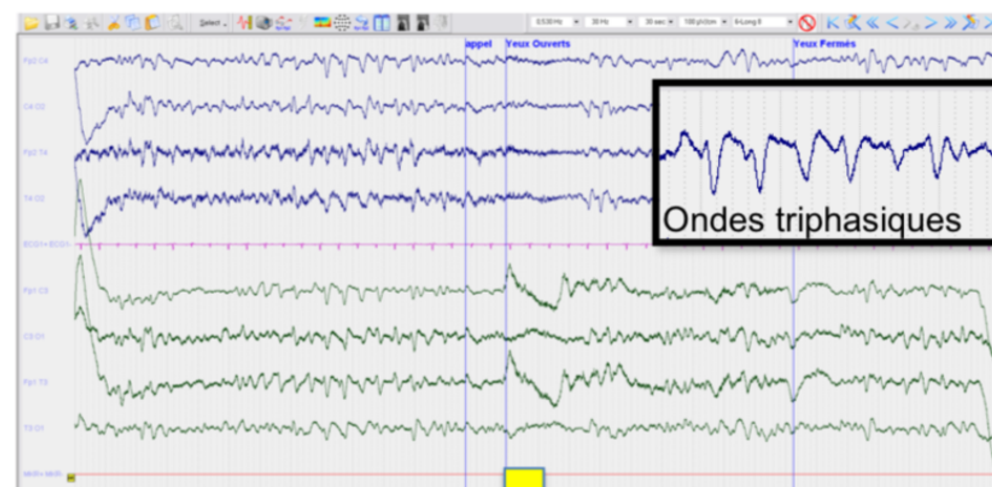
EMtb confirmée

ETAPE 3

REALISER UNE IMAGERIE CEREBRALE (IRM >> scanner)

EMtb possible

EMtb confirmée

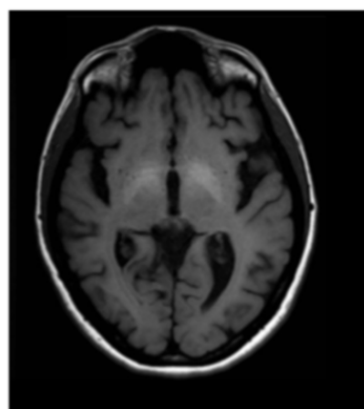


Arrêt explorations
Traitement

ETAPE 4

SI PAS DE DIAGNOSTIC, DOSER L'AMMONIEMIE

Discuter TSH, cortisol, dosage vitamines (B1, B6, PP, Folates, B12, C, E), lactate, pyruvate, chromatographie acides aminés et organiques, homocystéine, autres toxiques



Arrêt explorations
Traitement

ENVISAGER UN
DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL

		AMMONIEMIE	
		NORMALE	ELEVEE
IRM (hors spectroscopie)	NORMALE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hypoglycémie, dysnatrémie, hypocalcémie ✓ Hypothyroïdie ✓ Hypocorticisme ✓ Erreurs innées du métabolisme (≠ cycle de l'urée) ✓ Encéphalopathie carentielles (B1, PP, C, B12, folates, ...) ✓ Encéphalopathie médicamenteuse 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hyperammoniémies médicamenteuses ✓ Anomalies du cycle de l'urée ✓ Chirurgie bariatrique ✓ Urétérosigmoidostomie ✓ Myélome ✓ Pullulation microbienne (en association)
	ANORMALE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Encéphalopathies carentielles (B1, PP, C, B12, folates, ...) ✓ Encéphalopathie au métronidazole 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Shunts porto-systémiques

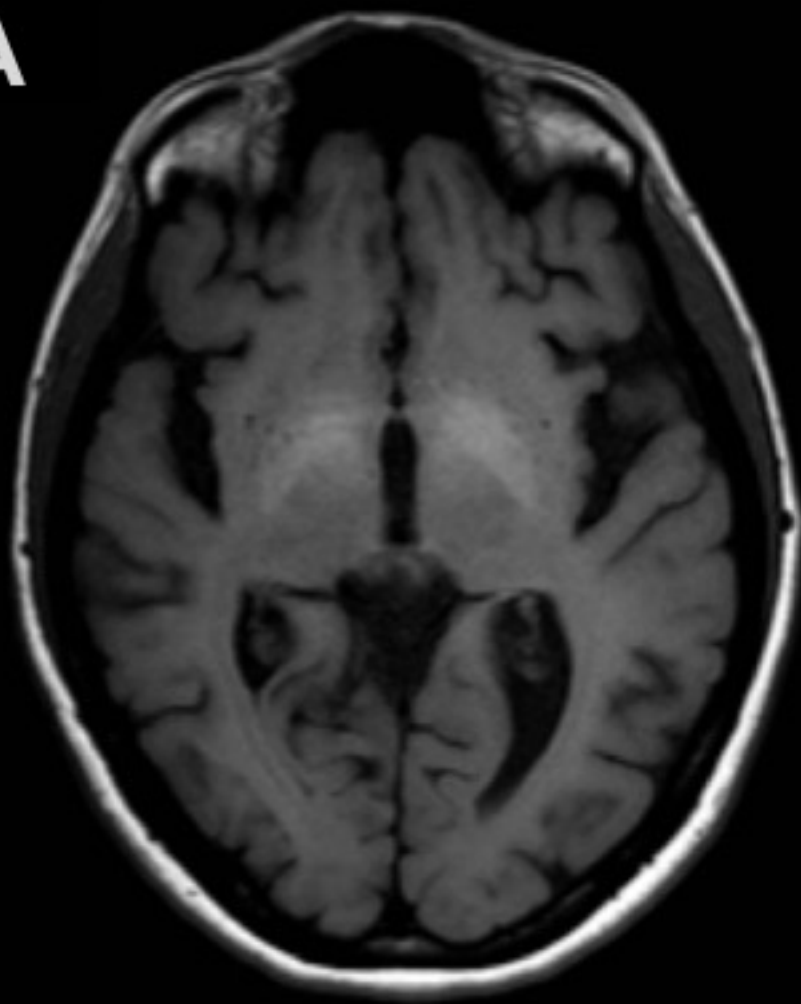
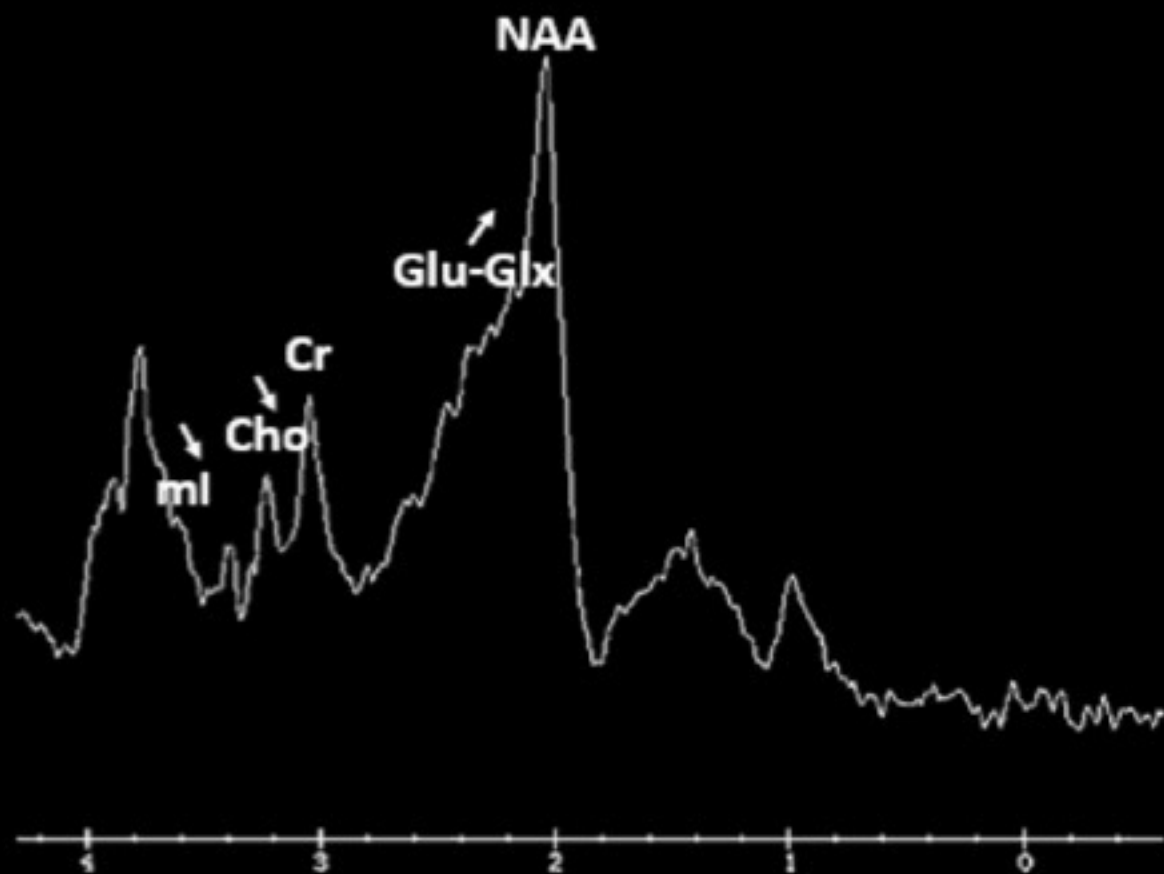
A**B**

Tableau 1. Principales causes d'encéphalopathie métabolique.

Encéphalopathie hépatique	Insuffisance hépatique aiguë ou chronique Shunt porto-systémique
Encéphalopathie respiratoire	Insuffisance respiratoire
Encéphalopathie urémique	Insuffisance rénale
Troubles ioniques	Dysnatrémie Hypocalcémie Hypomagnésémie Troubles équilibre acide/base
Encéphalopathies endocriniennes	Hypoglycémie Etat hyperosmolaire Acido-cétose Troubles thyroïdiens Insuffisance surrénalienne
Encéphalopathie septique	Sepsis, SIRS Pancréatite aiguë Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Encéphalopathies carencielles	Carence en B1 : encéphalopathie de Gayet-Wernicke-Korsakoff Carence en PP : encéphalopathie pellagreuse Carence en B6 Carence en folates Carence en B12 Carence en vitamine E Carence en vitamine C : scorbut
Encéphalopathies anoxo-ischémiques	Hypoxie ou anoxie Hypoglycémie profonde et prolongée Intoxication au CO
Encéphalopathies médicamenteuses	
Encéphalopathies aux métaux lourds	Intoxication au plomb Intoxication au mercure Intoxication à l'arsenic Intoxication au thallium Intoxication au manganèse
Encéphalopathies aux composés organiques	Encéphalopathie au méthanol Encéphalopathie aux organophosphorés Encéphalopathie aux hydrocarbures
Encéphalopathies en rapport avec des maladies innées du métabolisme	Maladie mitochondriale Anomalie du cycle de l'urée Aciduries organiques Leucinose Anomalies de l'oxydation des acides gras Neurodégénérescence par accumulation de fer intracérébral
Encéphalopathies autres	Encéphalopathie aluminique Encéphalopathie au lithium Encéphalopathie au bismuth

Abréviations. *SIRS*, *systemic inflammatory response syndrome*.

Tableau 2. Principaux médicaments pourvoyeurs d'encéphalopathie métabolique.

Médicaments dont la cible thérapeutique est le SNC	
Médicaments antalgiques	Morphiniques
Antipsychotiques	Neuroleptiques
Anticonvulsivants	Benzodiazépines Valproate de sodium +++ Barbituriques Phénytoïne Gabapentine Lacosamide
Antidépresseurs	Antidépresseurs tricycliques Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
Thymorégulateurs	Lithium
Antiparkinsoniens	Agonistes dopaminergiques L-DOPA
Médicaments dont la cible thérapeutique n'est pas le SNC	
Antibiotiques	Bétalactamines dont carbapénèmes et céfépime +++ Fluoroquinolones Métronidazole Linézolide
Antiviraux	Traitements anti-VIH Foscavir, aciclovir Interférons alpha
Antifongiques	Fluconazole (indirect par inhibition compétitive des pompes d'efflux)
Anti-rejets	Anti-calcineurines
Inhibiteurs de la pompe à proton	
Myorelaxants	Baclofène Benzodiazépines
Chimiothérapies	Méthotrexate Ifosfamide L-asparaginase, 5-FU, ITK (indirect par hyperammoniémie induite)
Anti-diarrhéiques	Lopéramide (indirect par inhibition compétitive des pompes d'efflux)

Tableau 3. Facteurs favorisant une encéphalopathie métabolique.

Facteurs favorisants	
Accumulation substance endogène	Insuffisance hépatique aiguë ou chronique (ammoniémie)
	Insuffisance respiratoire (CO ₂)
	Insuffisance rénale (urée)
	Sepsis, SIRS
	Erreurs innées du métabolisme
Relation PK/PD modifiée	Âge (sujets âgés et enfants avec risque de surdosage)
	Patients neutropéniques
	Hypoalbuminémie
	Interaction médicamenteuse
Élimination ou métabolisation diminuées	Âge (sujets âgés)
	Insuffisance rénale ou hépatique selon le mode d'élimination des médicaments
	Interaction médicamenteuse
	Polymorphisme sur des enzymes de métabolisation
Nécessité de doses importantes	Antibiotiques dans le choc septique
	Infection bactérienne ou virale du SNC
	Infection à germe résistant avec peu d'alternatives thérapeutiques (CMI élevée)
	Chimiothérapie
Prescription simultanée de nombreux médicaments	Inhibiteurs des pompes d'efflux en particulier (patients VIH, transplantation cellules souches hématopoïétiques, transplantation d'organe, épilepsie pharmaco-résistante)
	Agonistes/antagonistes des cytochromes P450
SNC préalablement lésé	Pathologie neurologique centrale sous-jacente Patient âgé, patient diabétique, patient NASH, patient cirrhotique, patient dialysé

Tableau 4. Diagnostics différentiels d'une encéphalopathie métabolique.

Causes vasculaires post-traumatiques ou spontanées :
Hémorragies méningées
Thrombophlébites cérébrales
Hémorragies extra- et sous-durales
Hémorragies intra-parenchymateuses
Accidents ischémiques (notamment du tronc basilaire)
Méningites / méningoencéphalites
Encéphalites auto-immunes
Etats de mal épileptique
Encéphalopathies postérieures réversibles
Myélinolyse centro- ou extra-pontine
Hypertension intracrânienne
Troubles neurocognitifs majeurs (tableau démentiel)
Troubles psychiatriques