

@@110897@@ @@107387b@@ ~~mardi 30 septembre 2014~~

Le traitement de l'encéphalopathie hépatique confronté à l'*Evidence based medicine*

2004

Gastroentérologie Clinique et Biologique

Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials ALS -NIELSEN B, GLUUD LL, GLUUD C *BMJ* 2004 ; 328 : 1046-51.

L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuro-psychiatrique complexe qui complique l'insuffisance hépatique aiguë ou chronique et s'accompagne d'une morbi-mortalité importante [1]. Les disaccharides non-absorbables (lactulose et lactitol) sont « classiquement » recommandés en première intention dans le traitement de cette affection [2]. L'évaluation de leur effet et de leur bénéfice a été rapportée dans de nombreux essais depuis le début des années 1980. Le but de ce travail était de réaliser une revue systématique des données de la littérature médicale actuelle sur les effets des disaccharides non-absorbables dans l'encéphalopathie hépatique comparés aux traitements antibiotiques, au placebo ou bien encore à l'abstention thérapeutique [3].

Les recherches documentaires ont été réalisées dans les principales bases de données bibliographiques : le groupe Hépato-biliaire Cochrane, la librairie Cochrane, Medline et Embase. Elles ont inclu tous les essais randomisés comparant les disaccharides non-absorbables au placebo, à l'abstention thérapeutique ou à l'antibiothérapie orale jusqu'au mois de mars 2003. Tous les types d'encéphalopathie hépatique (chronique, aiguë, sévère, minime...) étaient étudiés. Une évaluation soigneuse de la qualité des essais, des résultats cliniques, biologiques (ammoniémie), psychométriques (test de connexion numérique) et des effets secondaires était effectuée. Deux lecteurs indépendants relevaient dans chaque essai l'étiologie de la maladie hépatique à l'origine de l'encéphalopathie, le type de traitement utilisé avec les posologies, le mode d'administration et sa durée ainsi que le suivi des malades.

Les données étaient analysées en intention de traiter. L'expression des résultats était effectuée en terme de risque relatif avec intervalle de confiance de 95 %. Les tests d'interactions étaient utilisés pour comparer les différences entre les sous-groupes de malades.

Vingt-deux essais dont 2 résumés étaient inclus dans l'étude. Dix-huit de ces essais étaient des études randomisées, les 4 autres étant des études en crossover. L'utilisation du double aveugle était notée pour 15 des travaux étudiés. Enfin 9 des essais étaient jugés de qualité élevée par les auteurs.

Dix travaux comparaient les traitements par lactulose ou lactitol avec le placebo ou l'abstention thérapeutique. Ils représentaient un total de 280 malades. Huit de ces essais étudiaient le lactulose par voie orale, un le lactitol par voie orale et un le lactulose par lavement rectal. La durée du traitement était en moyenne de 15 jours (extrême de 5 à 360 jours), la posologie moyenne quotidienne était de 50 g de lactulose (extrême de 30 à 84 g) et était adaptée afin d'obtenir dans 6 des essais 2 à 3 selles molles par jour. Le lactulose et lactitol semblaient réduire le risque d'aggravation de l'encéphalopathie hépatique (risque relatif de 0,62, IC 95% [0,46-0,84] pour 6 essais). Mais il n'existait pas de différence significative entre le traitement et le placebo ou l'abstention dès lors que l'étude se limitait aux essais de qualité élevée (risque relatif de 0,92, IC 95% [0,42-2,04] pour 2 essais). La réponse thérapeutique ne différait pas entre les différents types d'encéphalopathie (aiguë, chronique, minime ou sévère). **Aucun effet significatif du traitement sur la mortalité** (risque relatif de 0,41 sur 4 essais), et sur le test psychométrique de connexion numérique (différence moyenne de - 9,0 secondes sur un essai) était observé. Le taux d'ammoniémie tendait à être plus bas chez les malades traités (- 8,16 µmol/L sur 4 essais). Les effets indésirables étaient tous considérés comme minimes.

Douze essais, comprenant 698 malades, comparaient le traitement par lactulose par voie orale (9 études) ou le lactitol par voie orale (3 études) avec l'antibiothérapie. Les différents antibiotiques étudiés étaient la néomycine, la ribostamycine, la vancomycine et la rifaximine. Ils étaient tous administrés par voie orale. La durée médiane du traitement était de 15 jours (extrême de 5 à 90 jours), la posologie moyenne quotidienne était de 59 g de lactulose (extrême de 30 à 120 g) et de 60 g de lactitol (extrême de 30 à 60 g). **Le lactulose et lactitol augmentaient de manière significative le risque d'aggravation de l'encéphalopathie hépatique** (risque relatif de 1,24, IC 95% [1,02-1,50] pour 10 essais). La réponse thérapeutique ne différait pas selon la qualité des essais et les différents types d'encéphalopathie ou d'antibiothérapie (aminoglycosides et rifaximine). Aucun bénéfice sur la mortalité n'était observé entre les 2 types de thérapeutiques. Aucun effet secondaire sévère n'était relevé.

Top of the page – Article Outline

► Commentaires

Cette revue exhaustive montre clairement qu'il n'existe pas de données suffisantes et significatives en faveur des disaccharides non absorbables dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique. L'effet bénéfique mis en évidence

dans quelques essais de faible qualité statistique et sur l'encéphalopathie d'intensité minimale, a entraîné un optimisme et une utilisation semble-t-il exagérée en pratique courante de ces thérapeutiques. Les résultats de ce travail se confrontent aux multiples biais méthodologiques rencontrés dans la plupart des essais thérapeutiques sur l'encéphalopathie hépatique. Ainsi l'évaluation du bénéfice clinique basée sur certains tests psychométriques non validés reste une source d'erreur et de discussion considérable [4]. Il apparaît également que le lactulose a été considéré de manière inappropriée comme le traitement de référence de l'encéphalopathie hépatique alors que plusieurs études anciennes le comparant au placebo mettaient en évidence son absence d'efficacité [5 et 6]. De plus, cette utilisation abusive se fondait sur les conclusions de deux essais considérant le lactulose et la néomycine d'efficacité identique alors qu'aucun bénéfice n'a été démontré pour l'antibiotique comparé au placebo jusqu'à présent [7 et 8]. Alors est-ce une histoire de malentendus ? La réponse semble être non, tant les études sur le traitement de l'encéphalopathie hépatique manquent de valeurs statistiques de qualité, requises aujourd'hui pour recommander une thérapeutique. Les disaccharides non absorbables ont été ainsi introduits en pratique quotidienne en l'absence d'une documentation scientifique adaptée.

L'effet bénéfique rapporté en faveur des antibiotiques dans ce travail se heurte, quant à lui, aux études également négatives lorsqu'ils furent comparés au placebo [9 et 10], au risque de multi-résistance bactérienne [11] et aux effets secondaires sévères historiquement décrits [7]. Ainsi la revue de Als-Nielsen et al. [3] entraîne plusieurs implications et rappels importants. Tout d'abord le traitement médical de l'encéphalopathie est remis en cause (s'il ne l'était pas déjà auparavant). Les taux importants d'amélioration de l'encéphalopathie sous placebo (entre 40 et 70 % pour certains travaux) posent ainsi le problème de la spontanéité de l'évolution et de la prise en charge efficace des facteurs déclenchants. Ainsi la prévention de ces facteurs déclenchants est la meilleure conduite à tenir : traitement des infections [12], déshydratation, troubles hydro-électrolytiques... Ensuite de nouveaux travaux sont nécessaires avec de plus larges effectifs de malades, comparant les nouvelles thérapeutiques au placebo. En effet les disaccharides non absorbables ne peuvent plus être considérés comme le traitement de référence de l'encéphalopathie hépatique alors que leurs effets sont improbables. Enfin les conclusions de ce travail reflètent le manque flagrant de thérapeutiques adaptées pour cette complication fréquente et sévère de la maladie hépatique cirrhotique. Ainsi les récentes découvertes physio-pathologiques sur l'encéphalopathie hépatique remettent en cause les principes de son traitement. Le métabolisme multiple de l'ammoniac a permis de dégager le rôle important de l'intestin grêle, des muscles et des reins [13] et autant de cibles thérapeutiques potentielles qui doivent être explorées dans l'avenir. Il sera alors important que les prochains essais ne souffrent pas de l'approximation statistique de leurs prédécesseurs.

Geoffroy VANBIERVIET [1]

[1] **Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Archet 2, Nice.**

Top of the page - Article Outline

► Références

- [1] Gitlin N. Hepatic encephalopathy In : Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology. A text book of liver disease. Philadelphia : WB Saunders, 1996 : 605-17.
- [2] Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001 ; 96 : 1968-76.
- [3] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy : systematic review of randomised trials. BMJ 2004 ; 328 : 1046-51.
- [4] Weissenborn K. Minimal hepatic encephalopathy : a permanent source of discussion. Hepatology 2002 ; 35 : 494-6.
- [5] Simmons F, Goldstein H, Boyle JD. A controlled clinical trial of lactulose in hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1970 ; 59 : 827-32.
- [6] Germain L, Frexinos J, Louis A, Ribet A. Etude en double aveugle du lactulose chez 18 malades atteints d'encéphalopathie hépatique chronique après anastomose porto-cave. Arch Fr Mal App Dig 1973 ; 62 : 293-302.
- [7] Conn HO, Leevy CM, Vlasevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seef L. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology 1977 ; 72 : 573-83.
- [8] 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 : 398-406.
- [9] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology 1992 ; 39 : 542-5.
- [10] Blanc P, Daures JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G. Association lactulose-néomycine versus placebo dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique aiguë. Résultats d'un essai contrôlé randomisé. Gastroenterol Clin Biol 1994 ; 18 : 1063-8.
- [11] Hunter PA. Coping with the rising tide of resistance to antimicrobial agents. Drug News Perspect 2001 ; 14 : 309-17.
- [12] Shawcross D, Davies N, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. J Hepatol 2004 ; 40 : 247-54.
- [13] Olde Damink S, Jalan R, Deutz N, Redhead D, Dejong C, Hynd P, et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after a simulated or actual upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. Hepatology 2003 ; 37 : 1277-85.