

Evaluation de troubles cognitifs dans le cas d'hépatopathie et de troubles de l'usage de l'alcool

Lyès KHELOUFI

Neuropsychologue

Doctorant en Neurosciences



Brain Liver Pitié-Salpêtrière Study Group,
INSERM UMR_S 938, CDR Saint-Antoine
& Institut de Cardiométabolisme et Nutrition ICAN



Introduction: Cas clinique

Homme de 60 ans

Adressé par son généraliste

consommation excessive sans complications depuis
l'âge adulte

Perte de contrôle il y a 10 ans

Première hospitalisation en **addictologie** pour un
sevrage de l'alcool

Sevrage non compliqué

Découverte d'une cirrhose en lien avec l'alcool

Bilan neuropsychologique :

- troubles attentionnels
- ralentissement psychomoteur
- difficultés fonctions exécutives

Diagnostic ?

TCLA, prise en charge et possible rééducation



Introduction: Cas clinique

Version parallèle :

Homme de 60 ans

Adressé par son généraliste

consommation excessive sans complications depuis l'âge adulte

Perte de contrôle il y a 10 ans

Prise de sang avec marqueurs fonction hépatique

Envoyé vers un service d'**hépatologie**

Cirrhose en lien avec l'alcool

Pas de complications

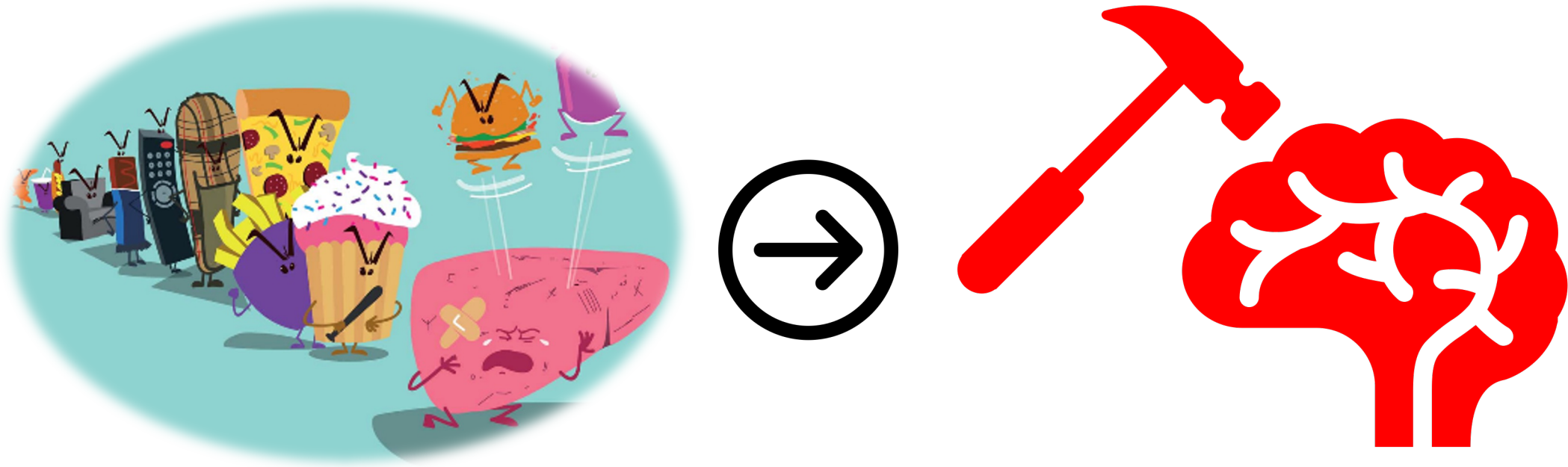
Plaintes cognitives, ralentissement, troubles du sommeil

Diagnostic ?

Soupçon d'EH, traitement par lactulose

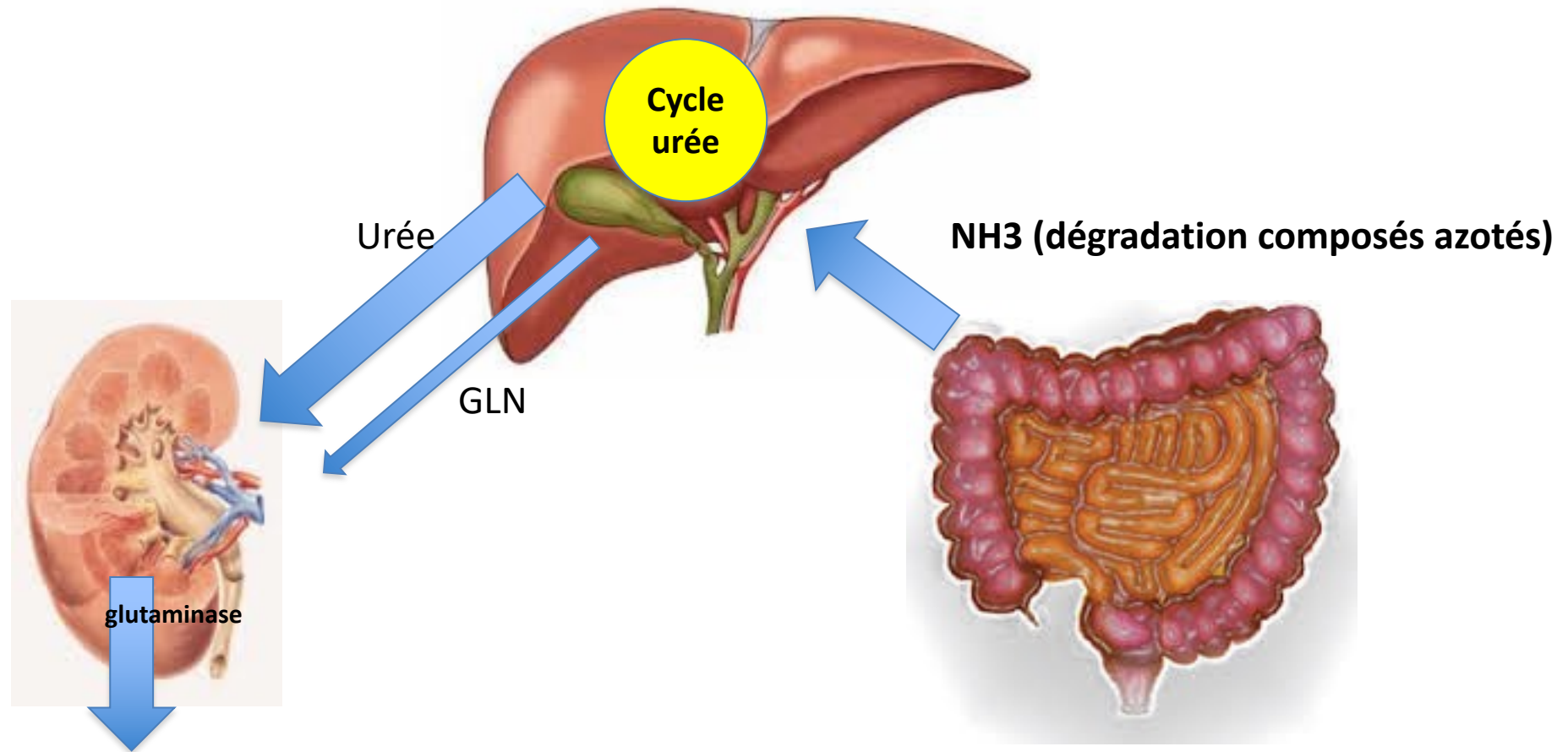


Introduction: Encephalopathie hépatique (EH)

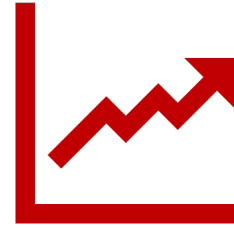


Symptômes neurologiques et neuropsychologiques causés par une insuffisance hépatique et/ou un shunt portosystemique

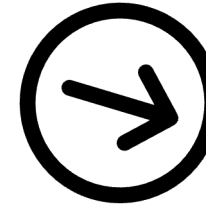
Physiopathologie



Physiopathologie



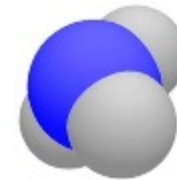
Ammoniaque



Inflammation
systémique



dans les astrocytes

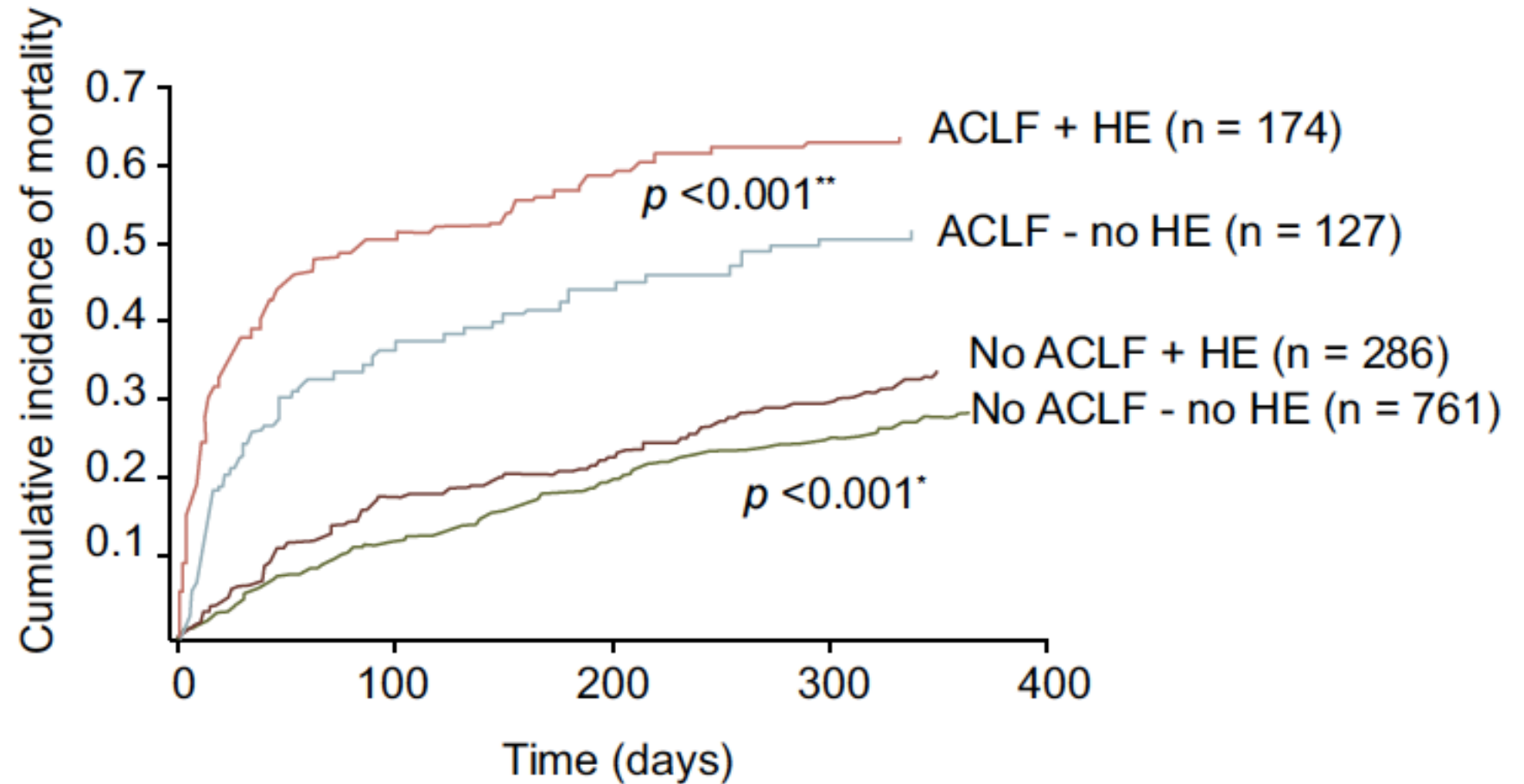


→ Glutamine

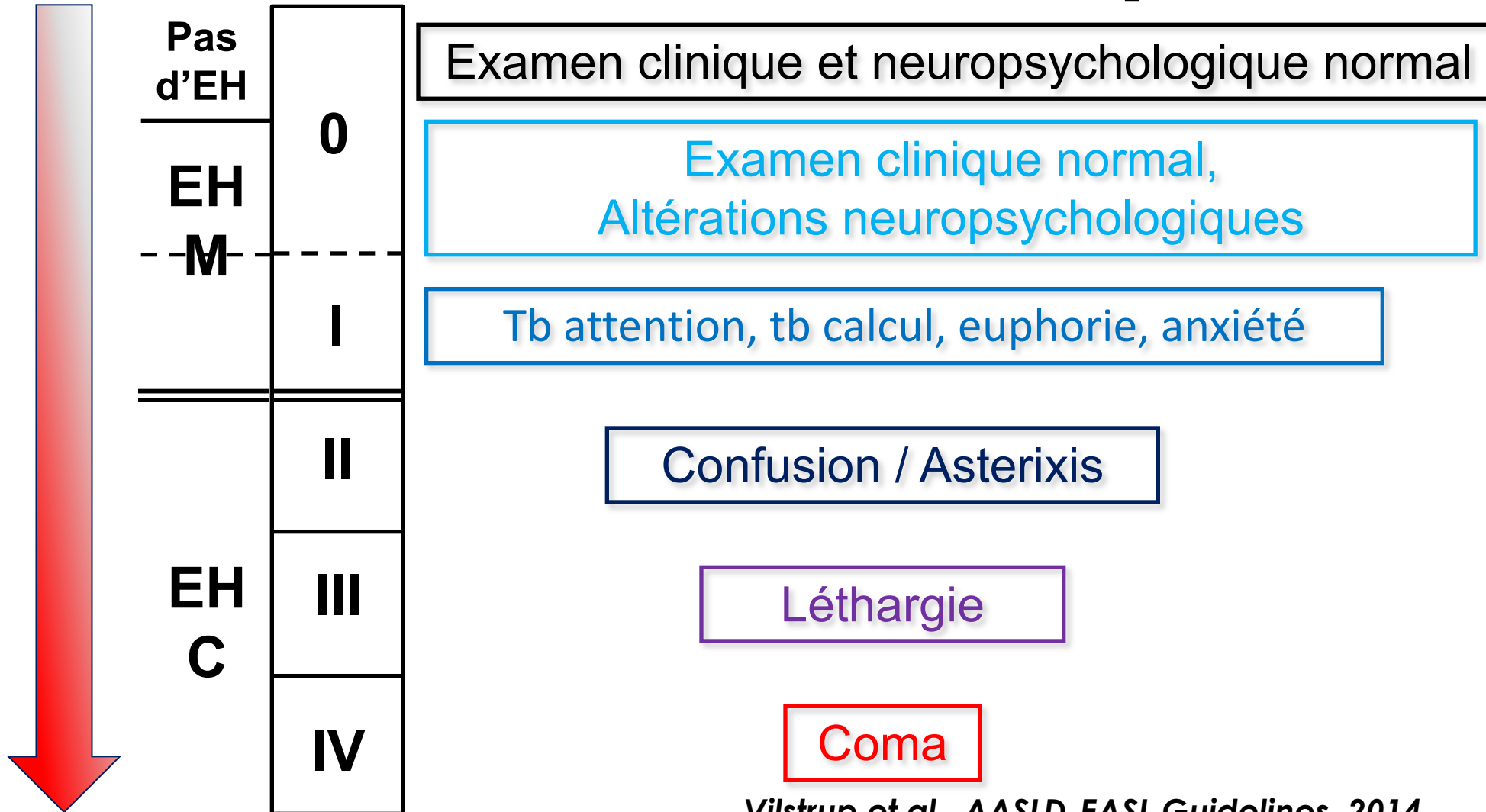


Influence de l'EH sur le pronostic

- **Prévalence** : près de 40 % des patients avec une cirrhose



Classification clinique de l'EH



Vilstrup et al., AASLD-EASL Guidelines, 2014

Diagnostic de l'EH clinique



Suspicion d'EH
Asterixis
Troubles de la conscience
...

Ammoniémie



Acheminée sur la glace
Analysée en urgence

EEG



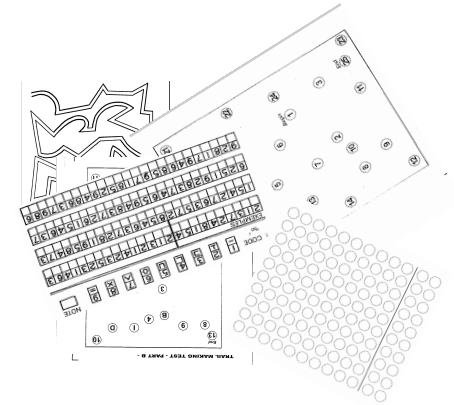
Ralentissement de la fréquence
Ondes triphasiques

IRM cérébrale



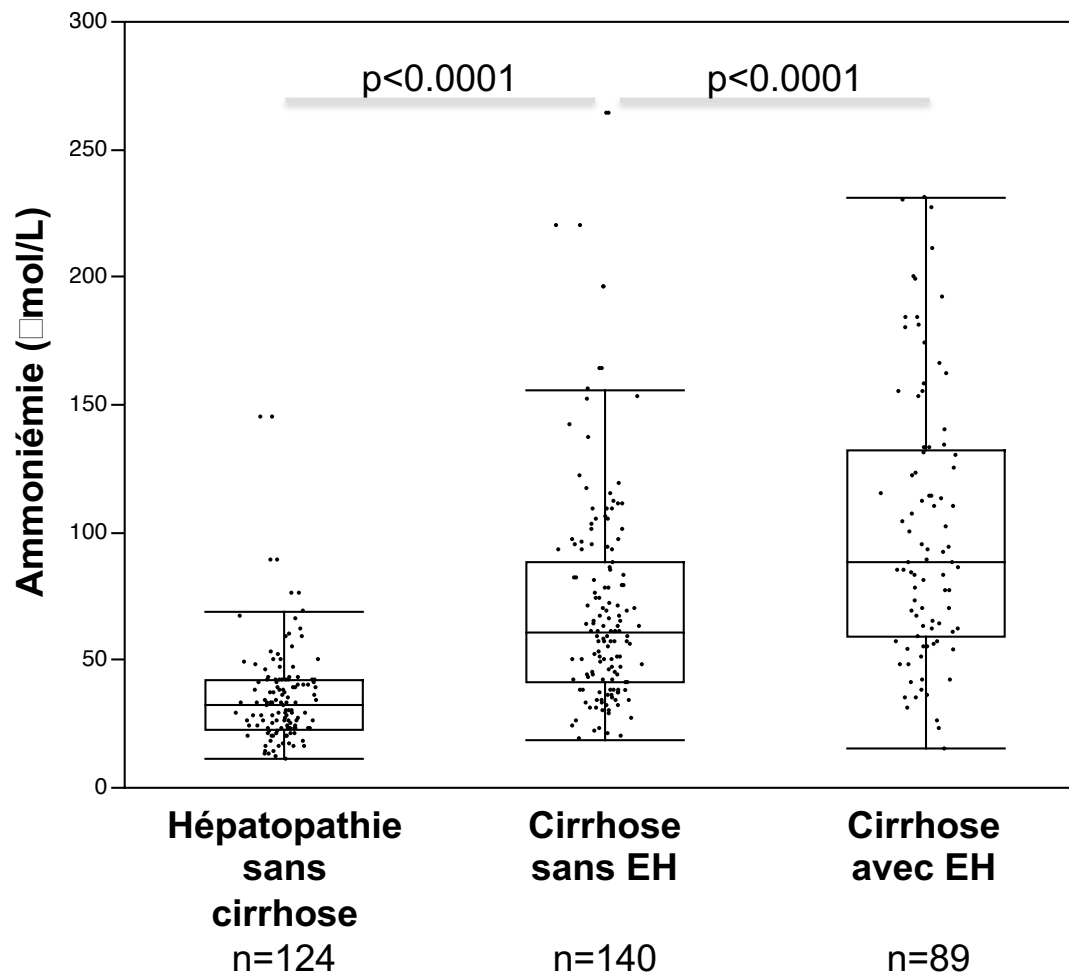
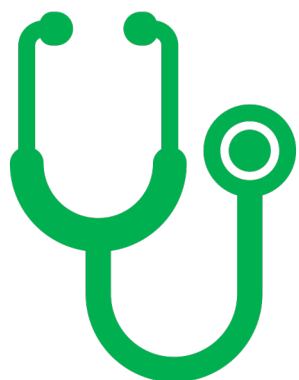
Hypersignaux T1 des noyaux gris centraux
Profil EH en spectroscopie par résonance magnétique

Bilan neuropsychologique



- Attention
- Orientation
- Fonctions exécutives
- Diagnostic différentiel

Diagnostic de l'EH clinique: ammoniémie



si $< 75 \mu\text{mol/L}$



diagnostic différentiel ?



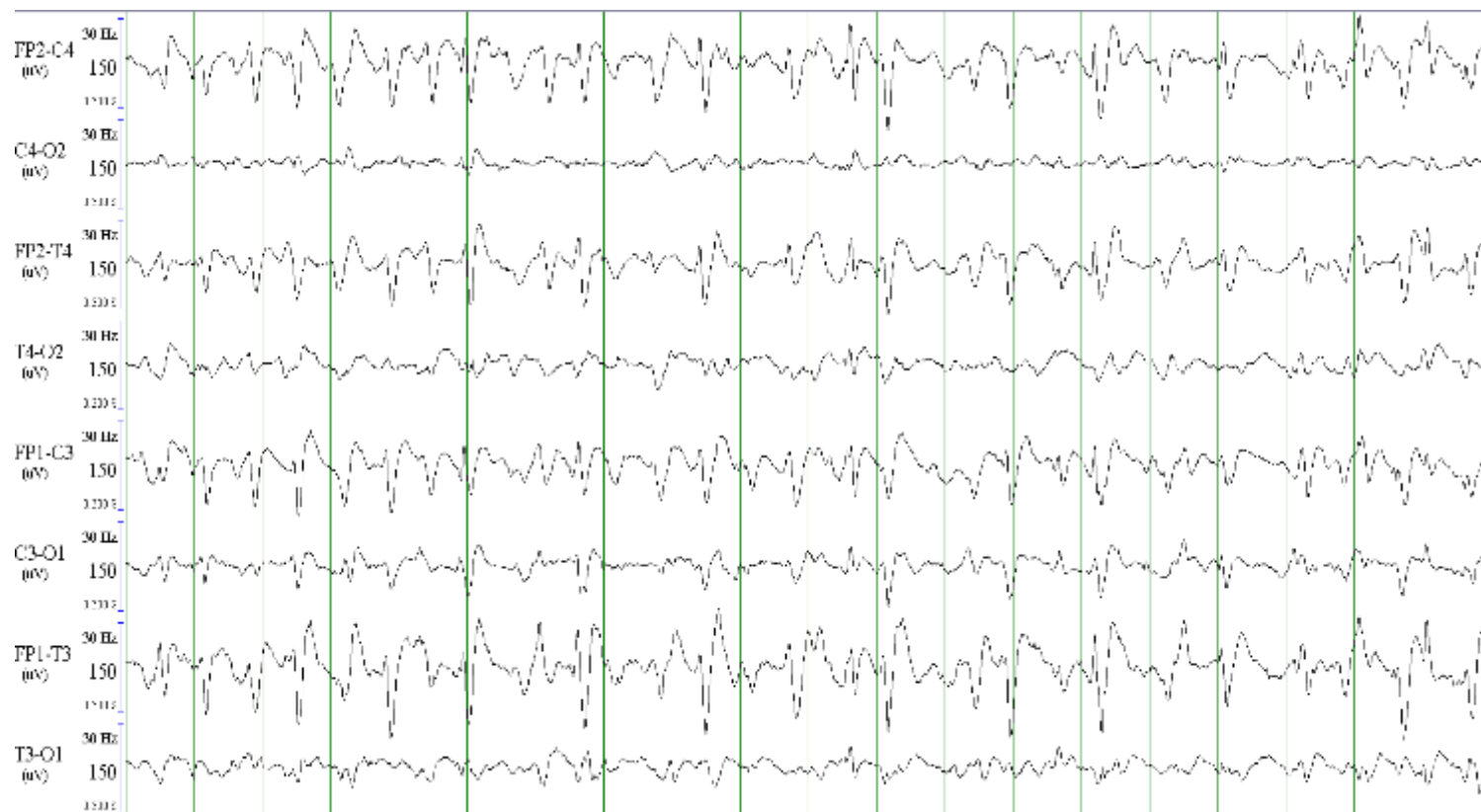
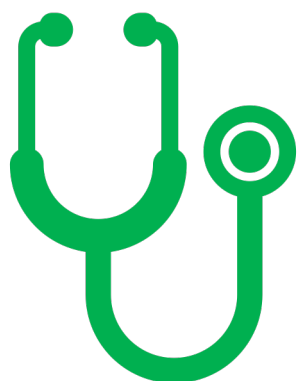
si $> 200 \mu\text{mol/L}$



anomalie du cycle de l'urée ?

NB: se méfier des conditions de prélèvement, refaire si valeur aberrante

Diagnostic de l'EH clinique: EEG

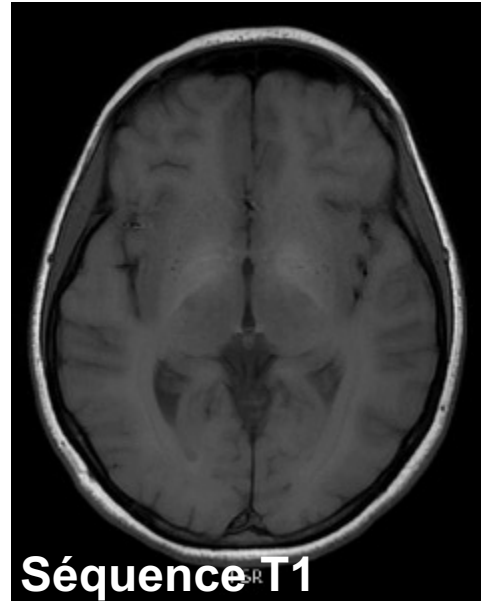


Ralentissement de la fréquence
Ondes triphasiques

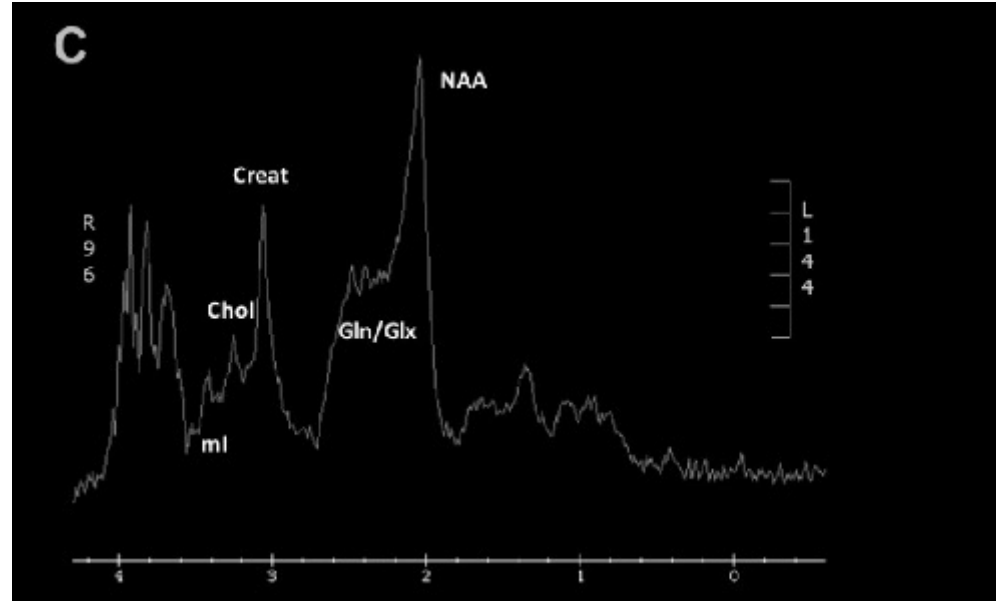


Encéphalopathie métabolique dont EH
Encéphalopathie médicamenteuse

Diagnostic de l'EH clinique: IRM cérébrale



Hypersignaux en T1 des noyaux gris en rapport avec la surcharge en Manganèse



EH 3 éléments caractéristiques:

- Augmentation du glutamate/glutamine (Glx)
- Baisse du myoinositol (ml)
- Baisse de la choline (Cho)

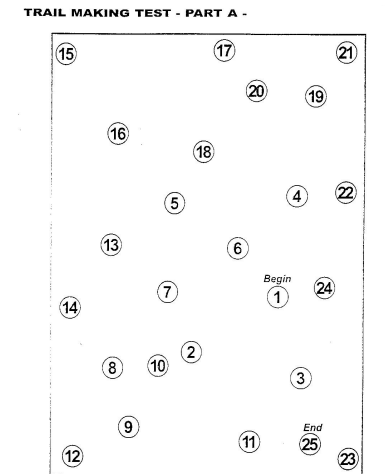
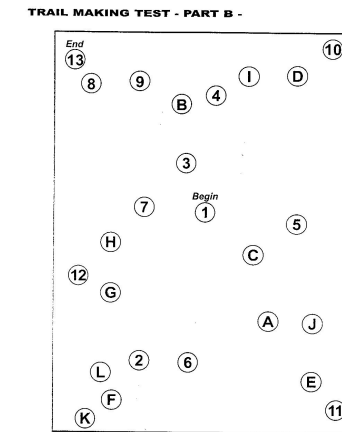
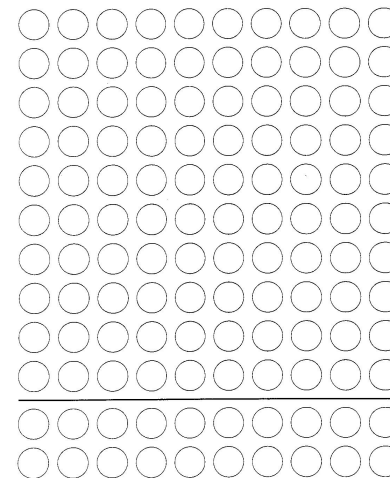
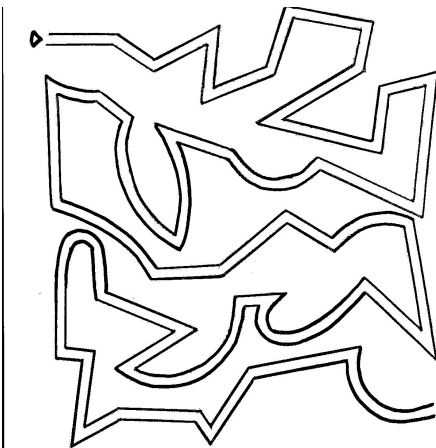
Diagnostic de l'EH clinique: Bilan neuropsychologique

- **Orientation temporo-spatiale**
- **Fonctions attentionnelles** : attention soutenue, sélective, divisée, encodage, plusieurs modalités sensorielles
- **Vitesse de traitement**
- **Fonctions exécutives** : inhibition, flexibilité mentale, planification, recherche stratégique, récupération en mémoire
- **Absence d'autres troubles** : mémoire épisodique et sémantique, fonctions instrumentales, cognition sociale, etc...

Diagnostic de l'EH clinique: Bilan neuropsychologique

- Outils spécifiques ou relayés par la littérature
 - PHES (vitesse de traitement, fonctions exécutives)
 - Non validé en France (En cours, normes espagnoles disponibles)

CODE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	NOTE															
EXEMPLES	2	1	3	7	2	4	8	1	5	4	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3
	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7
	9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

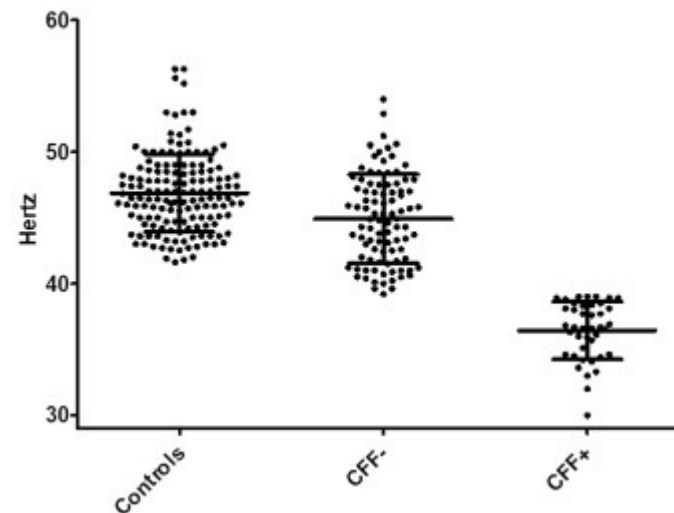


Diagnostic de l'EH clinique: Bilan neuropsychologique

- Outils spécifiques ou relayés par la littérature
 - CFF (Critical Flicker Frequency)
 - Fréquence de détection de la discontinuité d'un signal lumineux
 - Seuil < 39 Hz



Supplementary figure I: CFF values in controls and cirrhotic patients



Diagnostic de l'EH clinique: Bilan neuropsychologique

- Outils spécifiques ou relayés par la littérature
 - Stroop (encephalapp)

Quelle est la couleur du texte ?

ROUGE

VERT

ROUGE

BLEU



Diagnostic de l'EH clinique: Bilan neuropsychologique

- Outils spécifiques ou relayés par la littérature
 - Animal Naming Test : Fluences littérales catégorielles, catégorie « animaux » en 1 min
 - Seuil retenu : < 20 en 1 min
 - Critiquable mais rapide, sensible et reproductible
 - Dépend de la langue maternelle ++ et du niveau scolaire
 - Autres outils : Inhibitory Control Test (ordinateur), RBANS (non disponible en France)
- Outils en développement ... (Eye tracker, analyse vocale, ..)

Diagnostic de l'EH clinique: Bilan neuropsychologique

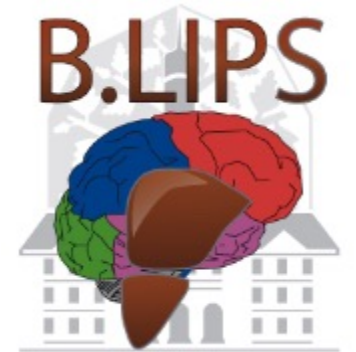
- Points clés du diagnostic différentiel cognitif
 - Arguments pour une EH : **attention, vitesse, fonctions exécutives**
 - Arguments diagnostic différentiel :
 - **Mémoire(s)** (hors encodage et récupération, RLRI – 16)
 - **Fonctions instrumentales** (langage, vision, praxies)
- Utilisation de tests validés pour l'EH (PHES, ANT, CFF)

Diagnostic de l'EH clinique: Bilan neuropsychologique

- **Chronologie des symptômes**
 - Corrélation à la maladie du foie
 - Réactivité aux traitements (lactulose, rifaximine, épurateurs)
- **Recherche d'autres sources de troubles cognitifs**
 - Accès à la cirrhose (Alcool, NASH)
 - Facteurs de risques cardio-vasculaires (obésité, diabète, HTA)
 - Autres pathologies neurologiques (AVC, TCC, neurodégénératif, ...)
 - Humeur (anxiété, dépression)
 - produits iatrogènes (benzo, neuroleptiques, antihistaminiques, substances récréatives)

L'équipe BLIPS : Brain-Liver Pitié-Salpêtrière

- Co dirigée par Pr Dominique Thabut (Hépatologue) et Pr Nicolas Weiss (Neurologue-réanimateur)
- Hépatologues, neurologue, neuropsychologue, radiologue et neurophysiologiste
- L'ensemble des examens cliniques et paracliniques en une journée d'HDJ
 - Prise de sang
 - Consultation hépatologue, neurologue
 - EEG
 - IRM avec spectroscopie
 - Bilan neuropsychologique
- Diagnostic par discussion collégiale, faisceau d'arguments
- Patients de tout le territoire, avis sur demande du médecin (maladie hépatique et plainte cognitive)
- Contact : Dr Philippe Sultanik



Traitements médicamenteux curatifs de l'EH



Disaccharides non absorbables
lactulose



Méta-analyse de 16 RCTs
Glud et al.
Hepatology 2016



Antibiotiques non absorbables
rifaximine



Méta-analyse de 10 RCTs
Kimer et al. APT
2014



Epurateurs de l'ammoniaque
Benzoate de Na⁺,
phenylacétate de Na⁺,
LOLA, OPA, ...



1 RCT, Etude OCERA ?
Weiss et al. Fund Clin
Pharmacol 2018



Flumazénil (antagoniste benzo)



Méta-analyse de 6 études prosp.
Goulenok et al.
APT 2002



PEG (Polyéthylène Glycol)



1 RCT
Rahimi et al.
JAMA Int Med
2014



Transplantation de microbiote fécal



No data, PHRC en cours

Conclusion



Présentation et examen clinique

Ammoniémie, **EEG**, **IRM cérébrale**, **Bilan neuropsychologique**

Chronologie des symptômes

Diagnostic différentiel



Facteurs précipitants (benzo, IPP, infection, ..)

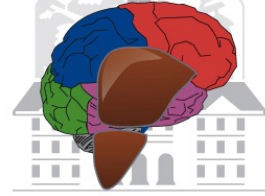
Lactulose? Rifaximine ? Epurateurs de l'ammoniaque ?

Contacts :

Lyes.kheloufi@aphp.fr

Philippe.sultanik@aphp.fr (PH responsable de l'organisation)

B.LIPS



Brain-Liver Pitié-Salpêtrière Study Group

Pr Dominique Thabut & Pr Nicolas Weiss



Laboratory UMR_S938, CDR Saint-Antoine

Pr Chantal Housset
Dr Sarah Mouri
Dr Haquima El Mourabit
Dr Sara Lemoine

Hepatology

Dr Marika Rudler
Dr Simona Tripou
Dr Philippe Sultank
Dr Charlotte Bouzbib

Liver transplantation

Pr Olivier Scatton
Pr Yvon Calmus
Pr Filomena Conti
Dr Alessandra Mazzola
Dr Maxime Mallet

Collaborations

CEA, Saclay

Dr Benoit Colsch, Dr Christophe Junot

CHU Toulouse

Pr Christophe Bureau

Royal Free Hospital, Londres

Pr Rajiv Jalan

Univ. of Padova, Padoue

Pr Sarah Montagnese
Dr Chiara Formentin

McGuire VA Medical center, Richmond, USA

Pr Jasmohan Bajaj

Inst. of Liver and Biliary Sciences, Delhi

Pr Shiv Sarin
Dr Rakhi Maiwall

Imaging, Cogimage

Pr Damien Galanaud
Pr Stéphane Lehericy
Pr Louis Puybasset
Dr Vincent Perlberg

Sleep medicine

Pr Thomas Similowski
Pr Isabelle Arnulf
Dr Valérie Attali

Neurophysiology

Pr Vincent Navarro
Dr Bertrand Hermann

Ophtalmology

Pr Valérie Touthou

Neuropsychology

Lyès Khéloufi

Biochemistry

Pr Bonnefont-Rousselot



@BrainLiverPS

Start-up

MedDay pharmaceuticals
Suricog
Biopredictive

