

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# DUPHALAC (lactulose), laxatif osmotique hypoammoniémiant

## Intérêt clinique modéré dans l'encéphalopathie hépatique et la constipation

### L'essentiel

- ▶ DUPHALAC a l'AMM dans l'encéphalopathie hépatique et dans le traitement symptomatique de la constipation.
- ▶ Dans la constipation, il ne doit être envisagé qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et en association avec celles-ci.
- ▶ Dans l'encéphalopathie hépatique, il est préconisé en cas d'encéphalopathie minime ou subclinique comme traitement symptomatique de 1<sup>ère</sup> intention à la phase aiguë, en complément de la prise en charge du facteur déclenchant, et pour prévenir les récurrences, avec un niveau de preuve non optimal.

### Stratégie thérapeutique

#### Constipation

- Le traitement médicamenteux de la constipation est un adjuvant au traitement hygiéno-diététique qui comprend un enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons et des conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.
- Pour traiter une constipation chronique légère à modérée, il est recommandé d'augmenter l'apport quotidien en fibres de manière progressive sur deux semaines (afin de réduire les effets indésirables à type de ballonnement et d'inconfort digestif). Les eaux riches en minéraux surtout en magnésium ont aussi un effet laxatif significatif.

#### Encéphalopathie hépatique

- Sa prise en charge repose sur l'identification et la correction des facteurs déclenchants : infection, hémorragie digestive, consommation excessive de protéines, insuffisance rénale, déshydratation, troubles électrolytiques, médicaments sédatifs, troubles digestifs à type de constipation.
- La rifamixine (TARGAXAN ; TIXTAR), est un antibiotique réservé à la prévention des rechutes des épisodes d'encéphalopathies hépatiques cliniques récurrentes, c'est-à-dire aux adultes ayant au moins 2 épisodes d'encéphalopathie hépatique et uniquement après avoir éliminé les facteurs susceptibles de déclencher l'encéphalopathie.
- Lorsque l'encéphalopathie est sévère (coma), une ventilation artificielle peut s'avérer nécessaire. La transplantation hépatique peut être nécessaire en cas d'encéphalopathie hépatique chronique réfractaire et/ou récurrente mais elle ne peut être réalisée que chez une minorité de malades.

#### Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

##### Constipation

Lorsqu'un laxatif est nécessaire, les laxatifs osmotiques (dont le lactulose) restent, avec les laxatifs de lest, des médicaments de 1<sup>ère</sup> intention. Ils ne doivent pas être prescrits en cas de colopathie inflammatoire ou d'obstruction intestinale.

##### Encéphalopathie hépatique

Le lactulose est préconisé en cas d'encéphalopathie minime ou subclinique comme traitement symptomatique de 1<sup>ère</sup> intention à la phase aiguë, en complément de la prise en charge du facteur déclenchant, et pour prévenir les récurrences (prévention secondaire) avec un niveau de preuve non optimal.

En cas d'intolérance au lactulose, le lactitol, peut être une alternative au lactulose. Néanmoins, les données en faveur de son utilisation sont nettement moins nombreuses. Il n'est pas cité dans les recommandations d'experts européennes et nord-américaines.

## Données cliniques

- **Dans le traitement de la constipation**, il n'y a pas de donnée clinique nouvelle d'efficacité ou de tolérance.
- **Dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique**, dans une méta-analyse de 9 études l'efficacité du lactulose a été comparée à un placebo dans l'encéphalopathie hépatique minime ou subclinique chez un total de 434 patients, avec des résultats montrant une amélioration des tests neuropsychiques après le traitement ; RR=0,52 (IC95% [0,44-0,62]).

Une méta-analyse Cochrane a comparé, à partir de 38 études cliniques de niveau de preuve différent, les disaccarides (lactitol ou lactulose) au placebo ou à l'absence de traitement chez des patients ayant une encéphalopathie hépatique et une cirrhose. Un total de 34 études a concerné le lactulose. Les résultats suggèrent une possible réduction de la mortalité, de l'encéphalopathie hépatique et de ses complications en comparaison au placebo/ ou à l'absence de traitement. Néanmoins, ces critères n'ont pas été des critères de jugement principaux et ce bénéfice n'a été mis en évidence dans aucune de ces études. Le niveau de preuve est modéré du fait de nombreux biais (étude ouverte notamment). De plus, les données cliniques restent limitées chez les patients à la phase aigüe de l'encéphalopathie, en cas d'atteinte chronique. Les données concernant la qualité de vie de patients sont aussi limitées.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par DUPHALAC reste modéré dans l'encéphalopathie hépatique et dans le traitement symptomatique de la constipation.
- DUPHALAC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de ces deux affections.
- Avis favorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 mars 2018 (CT-16350)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »