

Université de Montréal

**Associations entre l'état nutritionnel, la qualité de vie et  
l'encéphalopathie hépatique lors de maladies chroniques  
du foie**

par Cassandra Picinbono-Larose, Dt.P.

Nutritionniste

Département de nutrition, Université de Montréal

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise (M.Sc.) en nutrition — avec mémoire (2-320-1-0)

Janvier 2018

© Cassandra Picinbono-Larose, 2018

## Résumé

**Introduction :** La malnutrition est la complication la plus fréquente (65-95%) chez les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique (MHC ; cirrhose). La malnutrition lors de cirrhose peut accroître le risque de développer d'autres complications telle que l'encéphalopathie hépatique (EH ; désordre neuropsychiatrique complexe) et affecter la qualité de vie (QV) des patients. Les stratégies thérapeutiques axées sur l'état nutritionnel en relation avec les complications de la cirrhose représentent un besoin clinique urgent. **Hypothèse :** Un pauvre état nutritionnel chez les patients cirrhotiques affecte négativement la QV et augmente le risque de complications, notamment le développement d'EH. **Objectifs principaux :** 1) Évaluer les relations entre l'état nutritionnel et la QV ; 2) Vérifier la présence, la gravité et les historiques d'EH ; 3) Évaluer les relations entre l'état nutritionnel, l'EH et les antécédents (ATCD) d'EH ; 4) Investiguer les relations entre l'EH, les ATCD d'EH et la QV des sujets cirrhotiques. **Méthode :** Étude observationnelle et transversale réalisée auprès de patients (hospitalisés et ambulatoires du service d'hépatologie de l'hôpital St-Luc du CHUM ;  $N=60$ ) atteints de cirrhose d'étiologies et de sévérité (score Child-Pugh) diverses. Un groupe de patients non-cirrhotiques hospitalisés pour des interventions mineures au sein du même établissement ont été recrutés comme contrôles ( $N=30$ ). Les sujets ont été évalués pour : 1) État nutritionnel : Questionnaire standardisé évaluation subjective globale (ESG) ; 2) Qualité de vie : Questionnaire généraliste SF-36 évaluant la QV telle que perçue par le patient ; 3) EH : Présence ou historique d'EH à l'aide d'un test informatisé (Stroop EncephalApp) et d'une échelle d'évaluation de l'EH (CHESS). **Résultats :** À la suite de l'application de critères d'exclusion pertinents, ce projet pilote inclut 50 patients MHC (72% hommes) d'étiologies variées (12% alcoolique, 6% virale, 18% SHNA, 8% auto-immune, 12% autres et 44% étiologies mixtes), Child-Pugh (15A, 7B, 18C et 10 N/D), âgés de  $56\pm 12$  ans et 18 patients non-cirrhotiques (33% hommes, âge moyen  $42\pm 15$ ). L'ESG révèle que 34% des sujets MHC souffrent de malnutrition. Parmi les patients MHC malnutris, 18% avaient un diagnostic d'EH. Les patients MHC malnutris présentaient une perception de leur QV moindre que les patients MHC bien nourris, et ce pour toutes les dimensions du SF-36 ( $p<0,01$ ). De plus, l'EH affecte la QV, les patients MHC avec des ATCD d'EH présentant une diminution de l'activité

physique ( $p=0,024$ ) et des limitations liées à l'état physique ( $p=0,002$ ). Lorsque comparés aux sujets non-cirrhotiques, les patients MHC ont démontré un score inférieur relativement à l'activité physique ( $p=0,03$ ) et à la santé perçue ( $p=0,03$ ). **Conclusion** : Nos données suggèrent qu'un pauvre état nutritionnel influence négativement certaines dimensions de la QV lors de cirrhose, mais ne serait pas associé à l'EH. Cependant, les ATCD d'EH semblent être associés à une diminution de la QV parmi cette population. La cirrhose influence certaines dimensions de la QV. Par conséquent, l'identification des patients cirrhotiques souffrant de malnutrition est essentielle à l'amélioration de la QV. Les interventions pour traiter la malnutrition lors de MHC demeurent un besoin clinique primordial.

**Mots-clés** : Maladie hépatique chronique, cirrhose, malnutrition, évaluation nutritionnelle, état nutritionnel, encéphalopathie hépatique, qualité de vie.

## Abstract

**Introduction :** Malnutrition is the most common complication (65-95%) in patients with chronic liver disease (CLD : cirrhosis). Malnutrition during cirrhosis may increase the risk of developing other complications including hepatic encephalopathy (HE) and may also affect patients' functional status and quality of life (QOL). Management strategies focussing on nutritional status in relation to complications of cirrhosis are an unmet clinical need.

**Hypothesis :** Poor nutritional status in cirrhotic patients negatively affects QOL and increases the risk of developing HE. **Main objectives :** 1) Assess nutritional status and its relationship to QOL ; 2) Ascertain the presence, severity and history of HE ; 3) Investigate the relationship between nutritional status, HE and history of HE ; 4) Investigate the relationship between HE, history of HE and QOL of cirrhotic subjects. **Method :** Observational and cross-sectional study involving 60 patients (hospitalized and outpatients) from the Department of Hepatology at St-Luc Hospital, CHUM). A group of non-cirrhotic patients hospitalized for minor interventions were used as controls ( $N=30$ ). All subjects were assessed for: 1) Nutritional Status: Standardized Questionnaire Subjective Global Assessment (SGA) ; 2) Quality of life : General questionnaire SF-36 evaluating the QV as perceived by the patient; 3) HE : History or presence of HE using a computerized test (Stroop EncephalApp) and an evaluation scale of HE (CHESS). **Results :** After consideration of relevant exclusion criteria, this pilot project included 50 CLD patients (72% men) of various etiologies (12% alcoholic, 6% viral, 18% NASH, 8% autoimmune, 12% others and 44% mixed etiologies), Child-Pugh (15A, 7B, 18C and 10 N/A), aged  $56 \pm 12$  years and 18 non-cirrhotic patients (33% male, mean age  $42 \pm 15$ ). The SGA revealed that 34% of CLD subjects were malnourished. Among malnourished CLD patients, 18% were diagnosed with HE. CLD malnourished patients had a lower perception of QOL than well-nourished CLD patients for all SF-36 scales ( $p<0,01$ ). Moreover, HE was associated with poor QOL as cirrhotic patients with a history of HE episode(s) showed decreased physical functioning ( $p=0,024$ ) and role limitations due to physical health ( $p=0,002$ ). When compared to non-cirrhotic patients, CLD patients displayed a lower score in physical functioning ( $p=0,03$ ) and general health ( $p=0,03$ ). **Conclusion :** Our data suggest that a suboptimal nutritional status negatively influences some scales of QOL but is not associated

with HE. However, history of HE episode is associated with poor QOL among this population. Therefore, identifying malnourished patients is of great importance to improve QOL. Interventions to treat and prevent malnutrition in CLD remain a primary need.

**Keywords** : Chronic liver disease, cirrhosis, malnutrition, nutritional assessment, nutritional status, hepatic encephalopathy, health-related quality of life.

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures .....	x
Liste des sigles .....	xi
Remerciements.....	xiv
1. Introduction.....	1
1.1. Les maladies hépatiques .....	1
1.1.1. Définition, étiologies et prévalence .....	1
1.1.2. Évolution de la maladie hépatique.....	3
1.1.3. Diagnostic .....	5
1.1.4. Sévérité et classement.....	5
1.1.5. Conséquences.....	6
1.1.6. Traitements .....	7
1.2. La malnutrition.....	8
1.2.1. Définition et prévalence.....	8
1.2.2. Étiologie et facteurs précipitants.....	8
1.2.3. Conséquences et évaluation de l'état nutritionnel .....	10
1.3. L'encéphalopathie hépatique .....	11
1.3.1. Définition et prévalence.....	11
1.3.2. Étiologie et facteurs précipitants.....	12
1.3.3. Classification, grade et évolution.....	12
1.3.4. Diagnostic .....	15
1.3.5. Conséquences.....	18
1.3.6. Traitements .....	19
1.4. La qualité de vie.....	20
2. Problématique et objectifs de recherche .....	21

3.	Méthode .....	23
3.1.	Devis .....	23
3.2.	Considérations éthiques .....	23
3.3.	La population à l'étude .....	23
3.4.	Le recrutement .....	24
3.4.1.	Les critères de sélection .....	24
3.5.	Collecte de données .....	26
3.5.1.	Biochimie .....	26
3.5.2.	Sévérité de la maladie .....	28
3.5.3.	État nutritionnel .....	28
3.5.4.	Encéphalopathie hépatique .....	29
3.5.5.	Qualité de vie .....	32
3.6.	Analyse .....	34
4.	Résultats .....	36
4.1.	Caractéristiques des groupes à l'étude .....	37
4.1.1.	Étiologie et sévérité de la cirrhose .....	39
4.2.	État nutritionnel .....	40
4.2.1.	Comparaison de l'état nutritionnel entre les groupes à l'étude .....	40
4.2.2.	Comparaison de l'état nutritionnel selon la sévérité de la cirrhose .....	41
4.3.	Encéphalopathie hépatique .....	42
4.3.1.	Présence, gravité et historique d'encéphalopathie hépatique .....	42
4.3.2.	Comparaison de l'encéphalopathie hépatique à l'aide de tests psychométriques .....	43
4.3.3.	Comparaison de l'encéphalopathie hépatique selon l'état nutritionnel .....	45
4.4.	Qualité de vie .....	46
4.4.1.	Association entre l'état nutritionnel et la qualité de vie .....	46
4.4.1.1.	Comparaison de l'état nutritionnel lors de carcinome hépatocellulaire .....	47
4.4.2.	Association entre l'encéphalopathie hépatique et la qualité de vie .....	49
4.4.3.	Association entre la cirrhose et la qualité de vie .....	50
5.	Discussion .....	51
5.1.	Malnutrition .....	52

5.1.1.	Choix de la méthode d'évaluation de l'état nutritionnel.....	52
5.1.2.	Défi de l'évaluation nutritionnelle lors de cirrhose .....	55
5.2.	Encéphalopathie hépatique .....	62
5.2.1.	Difficultés liées au diagnostic.....	63
5.2.2.	Encéphalopathie hépatique et malnutrition.....	70
5.3.	Qualité de vie .....	71
5.3.1.	Association entre la cirrhose et la qualité de vie.....	71
5.3.2.	Association entre la malnutrition et la qualité de vie.....	72
5.3.3.	Association entre l'encéphalopathie hépatique et la qualité de vie .....	74
5.3.4.	Association entre la sévérité de la cirrhose et la qualité de vie .....	78
5.3.5.	Autres facteurs potentiels pouvant influencer la qualité de vie .....	79
5.3.6.	Type de questionnaires .....	81
5.3.7.	Procédures d'administration du questionnaire.....	82
5.3.8.	Analyse du questionnaire .....	83
5.3.9.	Moment d'administration.....	84
5.4.	Limites de l'étude .....	85
6.	Recommandations.....	86
7.	Pistes de recherche.....	88
8.	Conclusion .....	89
9.	Bibliographie.....	xc
10.	Annexes.....	xcix
10.1.	Annexe 1. Score de Child-Pugh.....	xcix
10.2.	Annexe 2. <i>Model for End-stage Liver Disease</i> .....	c
10.3.	Annexe 3. Qualité de vie.....	ci
10.4.	Annexe 4. Approbation du comité d'éthique.....	ciii
10.5.	Annexe 5. Formulaire d'information et de consentement .....	cv
10.6.	Annexe 6. Évaluation Subjective Globale (ESG).....	cxii
10.7.	Annexe 7. <i>Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale</i> .....	cxv
10.8.	Annexe 8. Stroop EncephalApp.....	cxvi
13.9.	Annexe 9. Questionnaire généraliste de la qualité de vie (SF-36).....	cxix



## Liste des tableaux

Tableau I.	Signes et symptômes de l'encéphalopathie hépatique .....	15
Tableau II.	Principales méthodes diagnostiques de l'encéphalopathie hépatique.....	17
Tableau III.	Valeurs de référence des données biochimiques en fonction du sexe .....	27
Tableau IV.	Catégorisation de l'état nutritionnel selon l'évaluation subjective globale .....	29
Tableau V.	Attribution des années d'éducation en fonction du système d'éducation québécois .....	32
Tableau VI.	Dimensions et autre élément constitutifs du questionnaire généraliste SF-36 .	33
Tableau VII.	Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes à l'étude .....	37
Tableau VIII.	Caractéristiques biochimiques des groupes à l'étude.....	38
Tableau IX.	Sévérité de la maladie hépatique des sujets cirrhotiques .....	40
Tableau X.	Prévalence de la malnutrition entre les groupes à l'étude.....	41
Tableau XI.	Prévalence de la malnutrition selon la sévérité de la maladie hépatique-Score de Child-Pugh .....	41
Tableau XII.	Prévalence de la malnutrition selon la sévérité de la maladie hépatique-Score de MELD-Na .....	42
Tableau XIII.	Diagnostic d'encéphalopathie hépatique et antécédents au dossier médical ....	43
Tableau XIV.	Caractéristiques des groupes ayant réalisé le Stroop EncephalApp.....	44
Tableau XV.	Résultats obtenus au Stroop EncephalApp et diagnostic d'encéphalopathie hépatique .....	45
Tableau XVI.	Prévalence de l'encéphalopathie hépatique selon l'état nutritionnel .....	45
Tableau XVII.	Prévalence d'antécédent(s) d'encéphalopathie hépatique selon l'état nutritionnel .....	46
Tableau XVIII.	Comparaison des scores du SF-36 entre les sujets cirrhotiques avec et sans malnutrition .....	47
Tableau XIX.	Prévalence de la malnutrition en présence d'un carcinome hépatocellulaire .	48
Tableau XX.	Comparaison des scores du SF-36 entre les sujets cirrhotiques avec et sans malnutrition exempts de carcinome hépatocellulaire .....	49
Tableau XXI.	Comparaison des scores du SF-36 entre les sujets cirrhotiques avec et sans antécédents d'EH .....	50

Tableau XXII.	Comparaison des scores du SF-36 entre les groupes à l'étude .....	51
Tableau XXIII.	Outils d'évaluation de l'état nutritionnel.....	56
En Annexe.....		
Tableau XXIV.	Calcul du Score de Child-Pugh .....	xcix
Tableau XXV.	Interprétation du Score de Child-Pugh .....	xcix
Tableau XXVI.	Interprétation du score MELD.....	c
Tableau XXVII.	Questionnaires sur la qualité de vie relative à la santé utilisés chez des sujets atteints de maladie hépatique et de complications associées .....	ci

## Liste des figures

Figure 1.	Les principales maladies hépatiques.....	2
Figure 2.	Évolution de la maladie hépatique .....	4
Figure 3.	Mécanismes contribuant au développement de la malnutrition lors de maladie hépatique chronique.....	9
Figure 4.	Description de l'encéphalopathie hépatique .....	13
	.....	13
Figure 5.	Évolution temporelle de l'encéphalopathie hépatique.....	13
Figure 6.	Objectifs de recherche primaires .....	22
Figure 7.	Processus de recrutement des participants de l'étude.....	36
Figure 8.	Origine ethnique des groupes à l'étude .....	38
Figure 9.	Étiologie de la cirrhose.....	39
Figure 10.	Comparaison des scores du SF-36 entre les sujets cirrhotiques avec et sans malnutrition.....	46
Figure 11.	Hypothèse de recherche et conclusion.....	89
En Annexe.....		
Figure 12.	Application Stroop EncephalApp.....	cxvi
Figure 13.	Introduction du Stroop EncephalApp .....	cxvii
Figure 14.	Stroop EncephalApp étape "Désactivé" .....	cxvii
Figure 15.	Stroop EncephalApp étape "Activé" .....	cxviii
Figure 16.	Stroop EncephalApp message d'erreur .....	cxviii

## Liste des sigles

AASLD : *American Association for the Study of Liver Diseases*

AST : Aspartate aminotransférase

ALT : Alanine aminotransférase

ALP : Phosphatase alcaline

CASL : *Canadian Association for the Study of the Liver*

CBP : Cirrhose biliaire primitive

CCF : *Critical Flicker Frequency*

CDR : *Cognitive Drug Research*

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHESS : *Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*

CLDQ : *Chronic Liver Disease Questionnaire*

CRT: *Continuous Reaction Time*

CSP: Cirrhose sclérosante primitive

EASL : *European Association for the Study of the Liver*

EEG: Électroencéphalographie

EH : Encéphalopathie hépatique

ESG : Évaluation subjective globale

ESPEN: *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

ICT : *Inhibitory control test*

IMC : Indice de masse corporelle

IMS : Index musculaire squelettique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISHEN : *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*

MELD : *Model for End-stage Liver Disease*

MOS Sf-36 ou SF-36 : *Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey*

Na : Sodium

NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*

PCT : Pli cutané tricéputal

PHES : *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*

RBANS: *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*

RFH-SGA : *Royal Free-Hospital-Subjective Global Assessment*

RIN : Rapport international normalisé

SHNA : Stéatose hépatique non-alcoolique

SIP : *Sickness Impact Profile*

TIPS : Dérivation transjugulaire intrahépatique porto-systémique

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

*Une citation que j'ai apprivoisée et que j'affectionne aujourd'hui :*

*« L'absence d'un résultat est un résultat en soi »*

*Pour toi Chantal qui a cru en moi dès le début.*

*Pour ma famille qui m'a offert cette éducation et un soutien inconditionnel.*

*Merci pour ce cadeau d'une valeur inestimable.*

# Remerciements

Je tiens à remercier Dre Chantal Bémour et Dr Christopher Rose pour leur appui tout au long de ma maîtrise. J'ai de la chance d'avoir été accueillie dans l'équipe du laboratoire, où j'ai tout de suite senti que j'avais une place à vos côtés. Au cours de ces deux dernières années, j'ai pu grandir, acquérir de l'expérience et saisir des opportunités uniques et gratifiantes.

Merci à ma collègue, Annie Lamoussenerie, pour sa patience et sa persévérance lors de la collecte de données. Je garderai un bon souvenir de tous les rires et les échanges cordiaux que nous avons partagés avec les participants de cette recherche. À deux, les journées étaient bien plus plaisantes.

Sans pouvoir tous les nommer, j'ai une pensée pour plusieurs membres du personnel qui nous ont accueillis au département d'Hépatologie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, et qui ont partagé leur savoir, offert leur aide et ont participé au recrutement des sujets.

Je souhaite également souligner le travail de notre assistante de recherche, Mélanie Tremblay, une personne-ressource au sein de notre laboratoire, pour son dévouement et ses multiples habiletés. Tu sais toujours trouver une solution même quand cela paraît improbable.

Je témoigne ma reconnaissance au Dre Nancy Presse pour sa pédagogie et son aide indispensable à la réalisation des statistiques.

Un merci tout spécial à toi, Chantal, pour ton écoute, ta gentillesse et ta générosité. J'ai toujours su que je désirais poursuivre des études supérieures et ta rencontre sur mon parcours a confirmé que j'ai finalement fait le bon choix en m'engageant sur cette voie. Présente et enthousiaste, tu as su me soutenir dans les moments de doute comme de réussite. Je suis fière du chemin parcouru grâce à ce projet. Je termine en ayant le sentiment d'avoir accompli quelque chose de plus grand que ce pour quoi j'ai initialement entrepris une maîtrise.

Je ne peux passer sous silence les membres de ma famille, qui m'ont appuyée dans la réalisation de mes études universitaires et qui ont démontré un intérêt sincère envers mon projet de recherche : ma grand-mère Malalie et ma sœur Sandrine, deux femmes empreintes de sagesse et de relativisme et mes parents Claude et Jacynthe. Vous avez su me rappeler de profiter de la vie lorsque j'étais trop prise dans mes réflexions et vous m'avez soutenue dans ce périple que j'ai décidé d'entreprendre pour cultiver ma passion de la nutrition.

Pour ses idées de génie, sa bonne humeur et son humour, Alexandre, mon allié de tous les jours, je te remercie du fond du cœur.

Pour mes pensées dirigées vers elle quotidiennement; Maman, tu es ma source de motivation et de persévérance.



# **1. Introduction**

Les maladies du foie sont un problème mondial de santé publique (Sanabria et al., 2013). Au Canada, pas moins de 1 personne sur 4 serait atteinte d'une forme de maladie hépatique, qui constitue la 5<sup>e</sup> cause de mortalité (Canadian Liver Foundation, 2016). La cirrhose, stade terminal de l'atteinte hépatique chronique, est associée à de nombreuses complications. Parmi celles-ci, la malnutrition et l'encéphalopathie hépatique (EH) (désordre neuropsychiatrique sévère) sont fréquentes.

Ce mémoire porte sur l'étude des relations entre la malnutrition, l'EH et la qualité de vie des patients cirrhotiques. Avant d'élaborer sur les liens possibles entre ces complications, les principaux thèmes soit les maladies hépatiques, la malnutrition, l'EH et la qualité de vie seront détaillés.

## **1.1. Les maladies hépatiques**

### **1.1.1. Définition, étiologies et prévalence**

Les maladies hépatiques représentent un ensemble d'affections du foie incluant notamment les hépatites, les cirrhoses et les tumeurs. Les maladies hépatiques peuvent être aiguës ou chroniques et exercent un impact important sur la population canadienne (Figure 1). En 2013, elles touchaient plus de trois millions de Canadiens, soit 1 canadien sur 10 (Morris et al., 2013). En 2016, la Fondation canadienne du foie avançait que la situation est d'autant plus alarmante puisqu'un canadien sur 4 serait atteint par les maladies hépatiques, soit près de 8 millions d'individus (Canadian Liver Foundation, 2016). Le nombre de cas de maladie hépatique chronique continue d'augmenter. Entre 2031 et 2035, au Canada, on estime à un peu plus de 36 000 le nombre de patients qui auront une cirrhose compensée, à près de 4 000 ceux avec une cirrhose décompensée et à près de 2 200 les décès liés à des problèmes hépatiques (Myers et al., 2014).

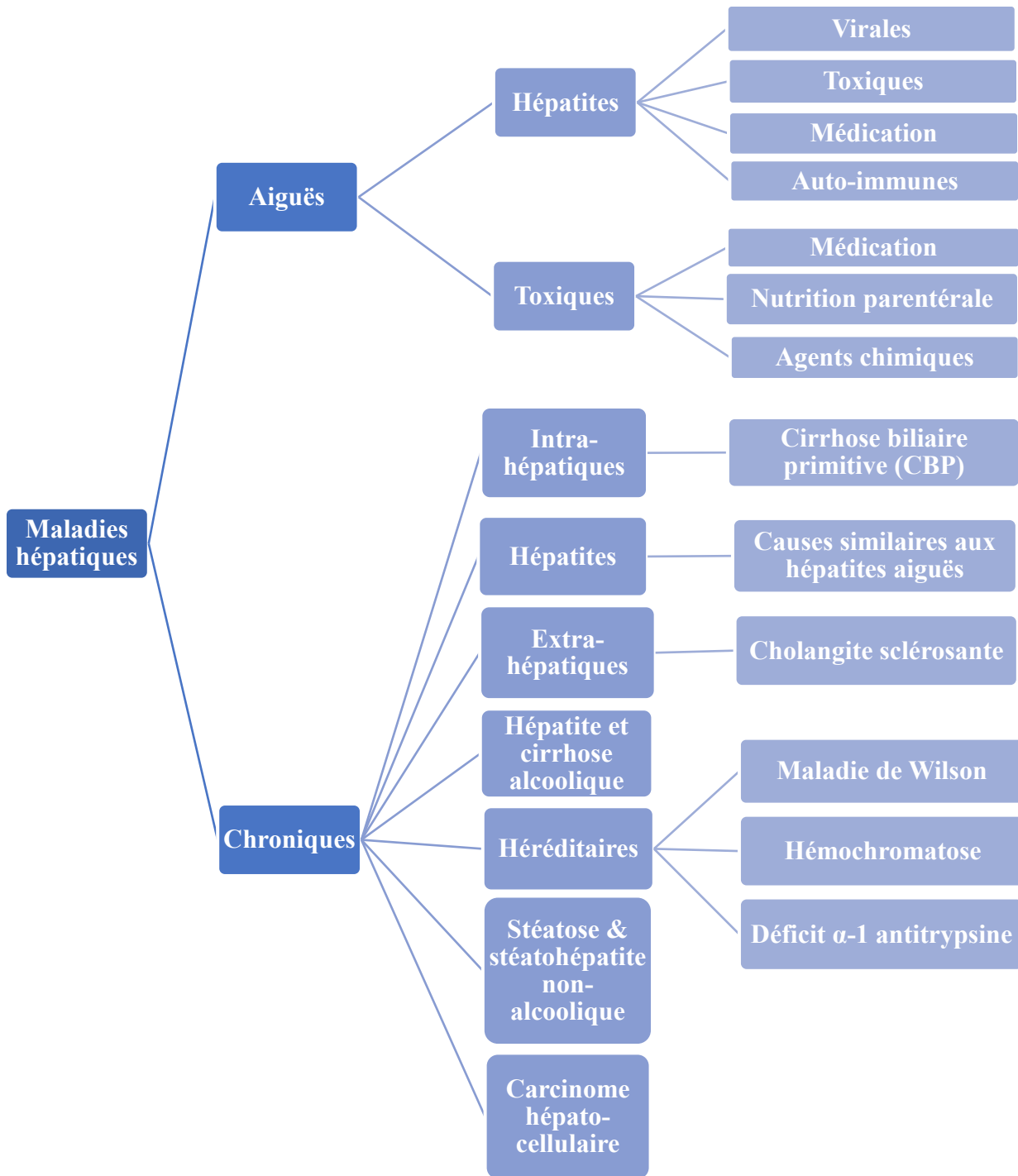


Figure 1. Les principales maladies hépatiques

Les principales maladies du foie responsables des niveaux les plus élevés de morbidité et de mortalité sont les hépatites virales (hépatites chroniques B et C), la maladie alcoolique du

foie, la stéatose hépatique non-alcoolique (SHNA), la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Ces maladies représentent plus de 95 % de tous les décès liés aux maladies du foie (Morris et al., 2013). Au Canada, la prévalence des hépatites virales est inconnue. Toutefois, Myers et al. estimaient la prévalence des cas d'hépatites C virémiques (VHC) à 251 990 en 2013 (Myers et al., 2014). Dans le cas de l'hépatite B, la prévalence serait élevée chez les populations d'immigrants (5-12%) comparativement à la population générale (<1%) (Morris et al., 2013). En contrepartie, les taux d'incidence globale des hépatites B et C diminuent au pays (Sanabria et al., 2013). Quant à la consommation d'alcool, on observe des tendances à la hausse de la répartition de buveurs en ce qui a trait à la fréquence et au nombre de consommation au sein de la population québécoise (Sanabria et al., 2013). Ces pathologies demeurent des causes importantes de maladie hépatique au Canada. Toutefois, le visage de la maladie est amené à changer en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité (indice de masse corporelle (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup>) issue, entre autres, d'un manque d'activité physique et de mauvaises habitudes alimentaires. Ainsi, l'obésité, qui a atteint les proportions d'une épidémie, est désormais considérée comme le nouveau moteur des maladies du foie au Canada. En effet, l'obésité est l'un des facteurs responsables du développement de la SHNA (Morris et al., 2013). Celle-ci résulte d'une accumulation de lipides au sein des hépatocytes (principales cellules du foie) et ce, en l'absence d'une consommation excessive et chronique d'alcool. La SHNA est la maladie hépatique la plus fréquente au Canada, touchant jusqu'à 25% de la population avec une incidence toujours à la hausse (Morris et al., 2013). Étant donné que l'obésité est souvent compliquée par d'autres comorbidités, cette étiologie particulière aura certainement un impact complexe et significatif sur la maladie hépatique.

### **1.1.2. Évolution de la maladie hépatique**

Les maladies hépatiques peuvent évoluer sur une courte période comme sur plusieurs décennies. Elles débutent par une agression aux hépatocytes. Tel que mentionné précédemment, celle-ci peut être de nature virale, toxique (alcool, lipides, etc.), auto-immune, cholestatique (diminution ou à l'arrêt de sécrétion de la bile) ou métabolique. Des polymorphismes génétiques, des marqueurs épigénétiques et des cofacteurs (ex : alcool, obésité) peuvent conjointement contribuer au développement de la maladie hépatique (Del

Campo et al., 2018; Mann, 2014). L'accumulation des dommages au foie entraîne l'inflammation chronique puis la destruction du parenchyme hépatique. Cette atteinte demeure réversible si elle n'outrepasse pas les capacités régénératrices du foie. Lorsque la destruction du tissu hépatique surpasse ses capacités régénératrices, il y a accumulation de tissu fibreux (fibrose). En outre, la fibrogenèse hépatique s'accompagne d'angiogenèse, d'un processus de cicatrisation et d'une réponse inflammatoire. L'angiogenèse contribue toutefois à la fibrose et à l'apparition d'hypertension portale à long terme. À ce stade, le foie perd certaines de ses fonctions. Finalement, le stade de cirrhose représente la phase terminale et irréversible de la maladie hépatique (Figure 2) (Pellicoro et al., 2014). La cirrhose est définie comme une hépatopathie chronique diffuse. Elle est caractérisée par une diminution importante du nombre d'hépatocytes et par la présence de fibrose et de nodules de régénération résultant en une désorganisation extensive et irréversible de l'architecture du tissu hépatique (Vojvodic et al., 2014). Les conséquences ultimes sont le développement d'un carcinome hépatocellulaire et dans certains cas la nécessité d'une transplantation orthotopique du foie (transplantation hépatique).

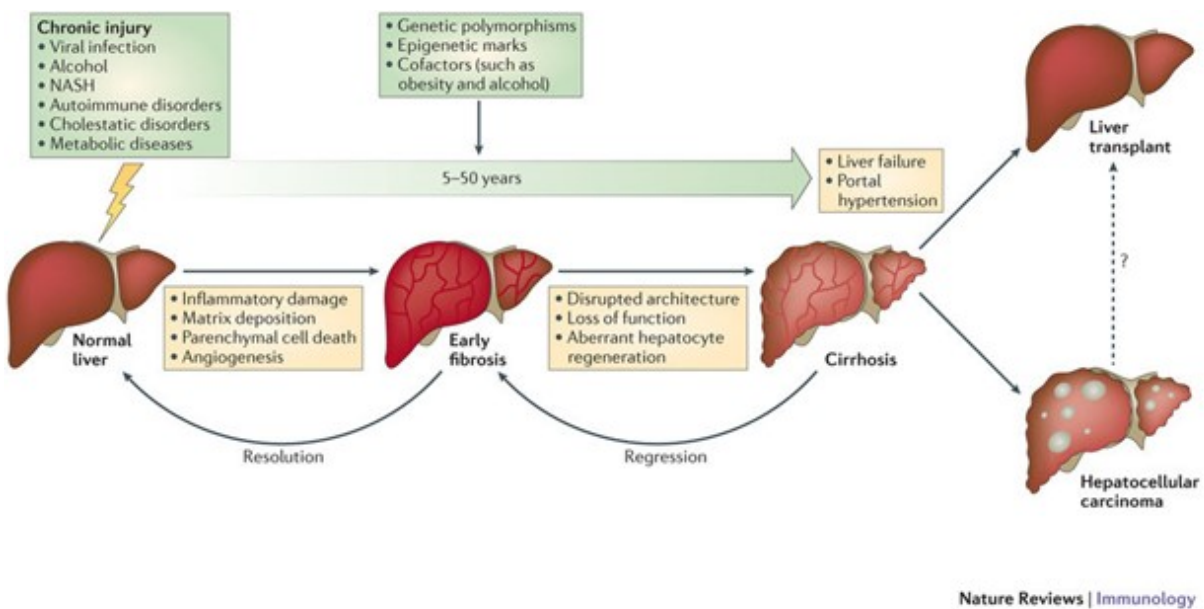


Figure 2. Évolution de la maladie hépatique  
« Reproduite avec la permission de Pellicoro et al. (2014) ».

### **1.1.3. Diagnostic**

Le diagnostic de la cirrhose se fait par histopathologie au moyen d'une biopsie du tissu hépatique. Cette méthode est la plus fiable à ce jour puisqu'elle permet d'établir avec précision le diagnostic même en l'absence d'anomalies d'imagerie ou d'analyses sanguines. Cependant, il existe plusieurs autres tests suggestifs d'une cirrhose. Dans un premier temps, des analyses sanguines du bilan hépatique (ex : décompte plaquettaire, albuminémie, bilirubinémie et variation du rapport international normalisé (RIN)) offrent une méthode de dépistage peu invasive des maladies du foie (Huard et al., 2016). L'imagerie radiologique (ex : échographie abdominale, tomodensitométrie abdominale) permet de détecter des complications associées à la cirrhose (ex : ascite, hypertension portale, splénomégalie), particulièrement lors d'un stade avancé de la maladie. Des signes cliniques d'hypertension portale et d'insuffisance hépatique (ex : varices, ictère, EH, ascite) font également partie du diagnostic. Finalement, le Fibroscan est un examen qui consiste à quantifier la fibrose du foie en déterminant le degré de dureté du tissu hépatique. Le Fibroscan peut être utilisé en combinaison avec les autres techniques mentionnées précédemment (Morris et al., 2013; Vojvodic et al., 2014).

### **1.1.4. Sévérité et classement**

L'évaluation initiale du patient cirrhotique vise à estimer la qualité de la fonction hépatique (Pomier-Layrargues, 2002). Ainsi, la sévérité et le classement des maladies hépatiques sont effectués par le biais du score de Child-Pugh et du *Model for End-stage Liver Disease* (MELD). Le score de Child-Pugh est un score global de décompensation hépatique utilisé depuis de nombreuses années (Annexe 1). Il est calculé à partir de trois marqueurs sériques soit la bilirubine totale, l'albumine et le temps de prothrombine. Il inclut également deux éléments cliniques, soit la présence d'ascite et d'EH (désordre neuropsychiatrique sévère). Chaque mesure se voit attribuer des points de 1 à 3. Un score de 1 indique une faible atteinte hépatique et un score de 3 démontre une atteinte élevée. Selon la somme des points cumulés (minimum de 5 et maximum de 15), la cirrhose peut être classée en trois catégories :

A, B et C. La classe A est liée à une bonne fonction hépatique alors que les classes B et C sont caractéristiques d'une insuffisance hépatique modérée et sévère, respectivement. Plus récemment proposé, le score MELD est utilisé pour prédire la mortalité à 3 mois des patients cirrhotiques (Annexe 2). Il permet notamment de hiérarchiser la répartition des transplantations orthotopiques hépatiques au Canada et aux États-Unis. Il est composé de 3 marqueurs sériques dont la bilirubine totale, le RIN et la créatinine. Le score de 1 à > 40 est divisé en 5 échelons, la mortalité augmentant à chaque échelon (Vojvodic et al., 2014). Toutefois, il semble que ce score sous-estime la mortalité chez les cirrhotiques avec une ascite réfractaire ou une hyponatrémie (concentration sérique du sodium < 135 mmol/L). En effet, la concentration sérique en sodium (natrémie) a été reconnue comme un facteur pronostique important chez les patients atteints de cirrhose en attente d'une transplantation orthotopique du foie et plus particulièrement en présence de faibles niveaux de sodium sérique (120 à 135 mmol/L). Comme les autres composants du score MELD, la natrémie est une mesure fiable, reproductible, objective et facilement disponible puisqu'elle est effectuée de routine. À cet effet le score MELD-Na, qui inclut la natrémie aux autres éléments mentionnés ci-dessus, a été développé afin de prendre en considération les risques supplémentaires liés à une hyponatrémie. Le score MELD-Na s'est avéré être mieux adapté pour prédire la mortalité que le score MELD seul en présence de ces deux conditions médicales et chez les patients avec un faible score MELD (Biggins et al., 2006).

### **1.1.5. Conséquences**

La cirrhose est associée à de nombreuses complications. Sous sa forme décompensée, elle peut être associée notamment à la malnutrition, l'EH, l'ascite et l'œdème, l'ictère, l'hypertension portale, l'insuffisance rénale, des hémorragies variqueuses, le syndrome hépatorénal, l'ostéopénie et l'ostéoporose (Vojvodic et al., 2014). Les patients cirrhotiques sont également exposés à un risque accru de cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). La cirrhose est le principal facteur de risque de ce type de cancer. Au pays, ce risque est estimé entre 1 et 8% annuellement, dépendamment de la gravité de la maladie hépatique sous-jacente (Morris et al., 2013). Dévastateur, le carcinome hépatocellulaire est le seul cancer pour lequel

on observe à la fois une augmentation de l'incidence (5<sup>e</sup> rang) et du taux de mortalité (3<sup>e</sup> rang) à l'échelle mondiale et au Canada (Jiang et al., 2011; Sanabria et al., 2013).

### **1.1.6. Traitements**

Le traitement de la cirrhose repose à la fois sur celui des causes et des complications. Il existe divers traitements selon l'étiologie de la cirrhose. Par exemple, l'abstinence de consommation d'alcool est primordiale dans le cadre d'une cirrhose d'origine alcoolique alors que les cirrhoses dues à une hépatite virale peuvent être traitées à l'aide de médicaments antiviraux (Vojvodic et al., 2014). Toutefois, il s'avère que le traitement des hépatites virales n'est pas optimal au Canada avec moins de 25% des patients ayant été traités efficacement (Morris et al., 2013). En ce qui a trait à la SHNA, la gestion du poids par le biais de modifications des habitudes alimentaires et l'activité physique permet, dans la plupart des cas, de freiner le développement de la maladie.

La prise en charge consiste également à prévenir et à traiter l'apparition de complications. La prévention des infections est effectuée par le biais de la vaccination alors que la prise de médication et des interventions médicales (ex : ligatures de varices, ponction d'ascite) permettent de prévenir ou de traiter les hémorragies variqueuses et la rétention liquidienne (Pomier-Layrargues, 2002; Vojvodic et al., 2014). Dans le cas d'un cancer hépatocellulaire, le traitement inclut diverses options telles que la résection chirurgicale, la thermoablation, la chimio-embolisation et la transplantation hépatique. En dernier lieu, la transplantation orthotopique du foie représente le seul traitement curatif de la cirrhose en stade terminal (cirrhose décompensée ou insuffisance hépatique sévère). L'ampleur de la problématique apparaît clairement lorsqu'on note qu'il y a plus de 5 000 décès liés aux maladies du foie annuellement alors qu'on dénombre environ 400 transplantations hépatiques seulement (Morris et al., 2013). De ce fait, la transplantation orthotopique du foie n'est pas la solution aux maladies hépatiques chroniques.

## **1.2. La malnutrition**

### **1.2.1. Définition et prévalence**

La malnutrition représente la complication la plus fréquente (65-95%) chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques, toutes étiologies confondues (Campillo et al., 2003; Kondrup, 2006; Mendenhall et al., 1995). Spécifiquement, la malnutrition protéino-énergétique est le type de malnutrition le plus couramment rencontrée chez les patients cirrhotiques. Elle est caractérisée par une déplétion de la masse musculaire et de la masse adipeuse en lien avec des apports insuffisants en énergie et en protéines.

### **1.2.2. Étiologie et facteurs précipitants**

L'étiologie de la malnutrition lors de maladie hépatique chronique est multifactorielle (Figure 3). À priori, la malnutrition est la conséquence d'une réduction de la fonction hépatique. Par ailleurs, plusieurs mécanismes contribuent à la malnutrition lors de cirrhose tels que l'hypermétabolisme, la malabsorption, l'altération du métabolisme des nutriments et de faibles apports oraux (Bémeur et al., 2010; Huisman et al., 2011; Maharshi et al., 2015). L'hypermétabolisme découle d'une augmentation de la dépense énergétique au repos. Lors de cirrhose, l'hypermétabolisme serait possiblement lié à des infections et à une immunité compromise. Il apparaît que 15 à 30% des patients cirrhotiques seraient hypermétaboliques (Peng et al., 2007). La malabsorption est reliée à des complications telles qu'une pancréatite chronique secondaire à l'abus d'alcool, une carence intraluminale en acides biliaires ou encore à la suite d'une dérivation transjugulaire intrahépatique porto-systémique (TIPS; intervention chirurgicale couramment pratiquée chez les patients cirrhotiques pour traiter l'hypertension portale). L'altération du métabolisme des nutriments est attribuable à une augmentation de la néoglucogenèse et au catabolisme protéique et, en contrepartie, à une diminution de la glycogénolyse. Les infections, par le biais de la production de cytokines et d'autres médiateurs d'infection, peuvent augmenter les taux de catabolisme protéiques (protéolyse, oxydation des acides aminés à chaîne ramifiée). En dernier lieu, la diminution des apports alimentaires est liée à de nombreux facteurs. En effet, les patients cirrhotiques présentent régulièrement de nombreux symptômes gastro-intestinaux (ex : nausées, dyspepsie, diarrhée, constipation, etc.).



Des restrictions alimentaires peuvent également être en cause telles que les restrictions en sodium et en liquides prescrites pour la gestion de la rétention liquidienne réduisant la variété alimentaire des individus. En outre, le jeûne (*nil per os* (NPO)) en prévision d'examens médicaux et préopératoire, l'inappétence et la satiété précoce s'y ajoutent. La diminution des apports peut aussi être attribuée à la régulation de médiateurs de l'appétit tel que la leptine, une hormone responsable de la sensation de satiété, sécrétée par les tissus adipeux. L'anorexie liée à l'alcoolisme est une autre cause de malnutrition en lien avec une alimentation de pauvre qualité nutritive et des prises alimentaires irrégulières. Finalement, les patients cirrhotiques représentent une population à risque de carences en micronutriments (zinc, magnésium) résultant de l'anorexie, de l'utilisation de diurétiques (rétention liquidienne), de la malabsorption des lipides et du VHC (Bémeur et al., 2010; Cheung et al., 2012).

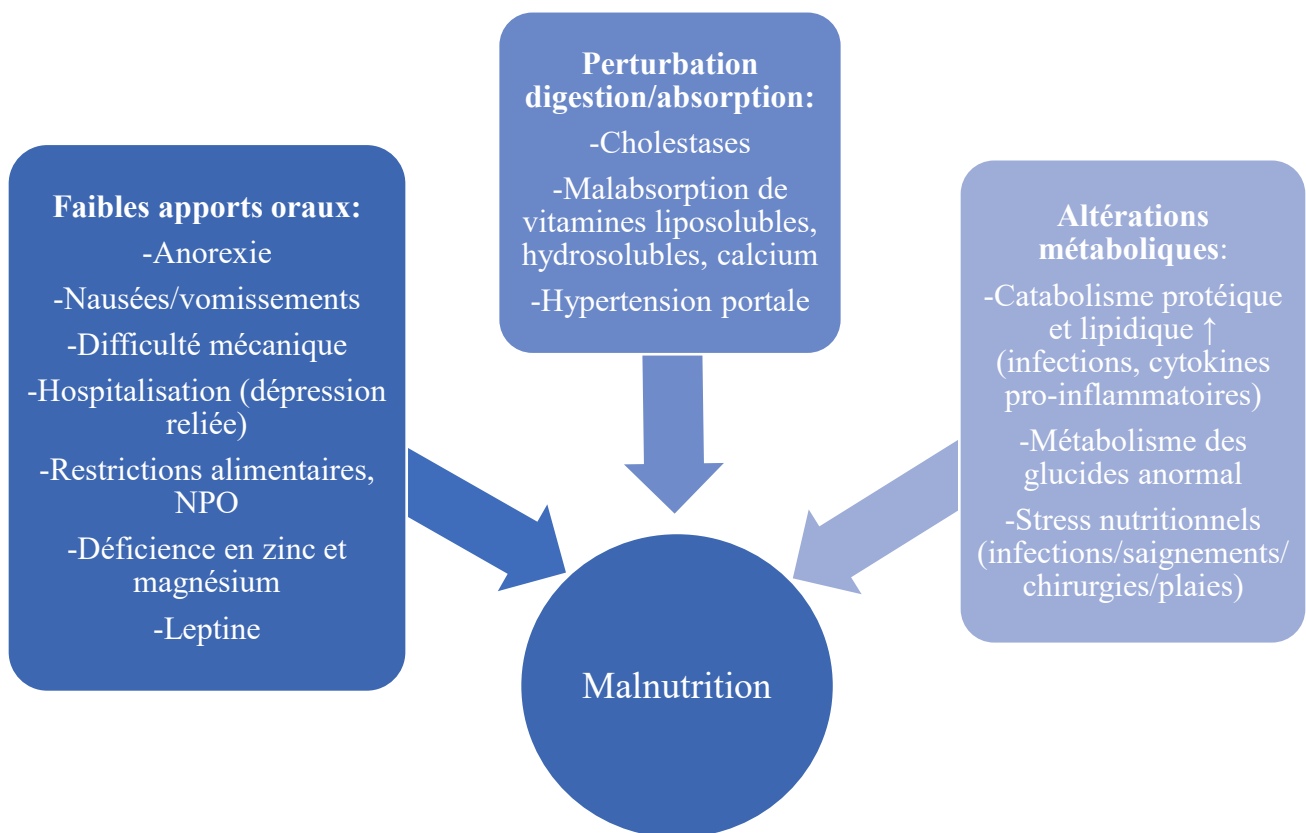


Figure 3. Mécanismes contribuant au développement de la malnutrition lors de maladie hépatique chronique

### **1.2.3. Conséquences et évaluation de l'état nutritionnel**

La malnutrition est un facteur pronostic important qui influence l'issue clinique des patients souffrant d'une maladie hépatique chronique. Les conséquences de la malnutrition sont nombreuses et graves. En général, la malnutrition affecte de façon néfaste l'état fonctionnel, le bien-être et la qualité de vie des patients cirrhotiques (Huisman et al., 2011; Rojas-Loureiro et al., 2017). Par ailleurs, la présence de malnutrition augmente le nombre d'admissions à l'hôpital, allonge le temps d'hospitalisation et accroît le taux de mortalité, alourdissant ainsi le fardeau économique du système de santé (Plauth et al., 1997; Sam and Nguyen, 2009). Aussi, la malnutrition est associée à un risque élevé de développer des complications telles que la sarcopénie (perte sévère de masse musculaire) et l'EH qui, à leur tour, augmentent également le risque de mortalité chez cette population. En effet, la malnutrition entraîne des fontes musculaires et adipeuses et la libération de médiateurs inflammatoires lors de cachexie, affectant le fonctionnement normal de différents organes tels que le cerveau (Kalaitzakis and Björnsson, 2008; Merli et al., 2013). En outre, un état nutritionnel relativement optimal est essentiel afin d'être éligible à la transplantation orthotopique du foie qui représente le seul traitement curatif pour ces patients. Ainsi, la malnutrition avant et/ou après la transplantation hépatique est associée à un mauvais pronostic (Plauth et al., 1997).

Étant donné que la malnutrition lors de maladie hépatique chronique engendre des complications cliniques substantielles en plus d'augmenter le risque de mortalité, son identification précoce est cruciale. À cette fin, il existe de multiples outils permettant d'évaluer l'état nutritionnel et la composition corporelle des sujets cirrhotiques (Plauth et al., 1997; Preedy et al., 2010). La composition corporelle peut être évaluée par le biais de mesures objectives directes et indirectes. Les mesures anthropométriques (ex : plis cutanés, circonférence brachiale, IMC), l'excrétion urinaire de la créatinine et l'analyse de la bioimpédance électrique sont des méthodes de mesure indirectes de la composition corporelle utilisées en pratique clinique. En contrepartie, les méthodes de mesures directes (ex : ostéodensitométrie) calculent plus précisément les changements de composition corporelle par le biais d'une approche multi-compartimentale. L'angle de phase, une mesure dérivée de

l'ostéodensitométrie, a été proposée récemment dans le contexte de la cirrhose (Peres et al., 2012). De plus, il est possible de mesurer la fonction musculaire à l'aide de la force de préhension grâce au dynamomètre ou par le biais de l'index musculaire squelettique, obtenu à partir d'une tomodensitométrie (CT Scan) (Montano-Loza et al., 2012). Aussi, des méthodes de mesures subjectives sous la forme d'un questionnaire tel que l'évaluation subjective globale (ESG) permettent de colliger des informations cliniques lors d'une discussion avec le patient sur l'historique médicale et un examen physique pour déterminer l'état nutritionnel (Detsky et al., 1987). Des méthodes de mesure de la consommation alimentaire peuvent également être utilisées (relevés alimentaires de 24 heures, journaux alimentaires) (Preedy et al., 2010).

D'autre part, il existe des outils d'évaluations plus complexes combinant à la fois des mesures objectives et subjectives. En effet, des chercheurs ont développé des scores composites, par exemple le *Royal Free-Hospital-Subjective Global Assessment* (RFH-SGA) rassemblant l'IMC, la circonférence musculaire brachiale et les apports alimentaires pour identifier la présence et le degré de malnutrition (Morgan et al., 2006). En dépit des nombreuses méthodes répertoriées ci-dessus, l'évaluation nutritionnelle chez les cirrhotiques pose un défi puisqu'aucune d'entre elles ne s'avère être la méthode « idéale » (Amodio et al., 2013; Kondrup, 2006).

## **1.3. L'encéphalopathie hépatique**

### **1.3.1. Définition et prévalence**

L'EH est un trouble neuropsychiatrique grave et débilitant résultant d'une insuffisance hépatique et/ou d'une dérivation transjugulaire intrahépatique porto-systémique (Amodio et al., 2013). Elle se manifeste par un large spectre d'anomalies neurologiques et psychiatriques allant d'altérations sous-cliniques au coma et, dans certains cas, au décès (Dharel and Bajaj, 2015). On estime que 30 à 80% des patients cirrhotiques développeront l'EH à un moment ou un autre au cours de la maladie hépatique (Agrawal et al., 2015).

### **1.3.2. Étiologie et facteurs précipitants**

La pathophysiologie de l'EH est complexe et implique de multiples composantes qui agissent seules ou en combinaison. Il en résulte une altération des fonctions cognitives. Les principaux éléments impliqués dans son développement sont l'ammoniac, les cytokines inflammatoires, les composés de benzodiazépines et les dépôts de manganèse (Patidar and Bajaj, 2015). Par ailleurs, la littérature relève que certains facteurs peuvent précipiter la survenue de l'EH. On dénombre parmi ceux-ci les saignements gastro-intestinaux, les infections, la constipation, les déséquilibres électrolytiques, la consommation d'alcool, des lésions rénales aiguës et diverses lésions hépatiques ainsi qu'une dérivation transjugulaire intrahépatique porto-systémique (Patidar and Bajaj, 2015; Vilstrup et al., 2014). La recherche sur les causes et les mécanismes sous-jacents de l'EH est complexe et en constante évolution.

### **1.3.3. Classification, grade et évolution**

L'EH est catégorisée selon 3 classes : A, B et C (Vilstrup et al., 2014) (Figure 4). La classe A est associée à l'insuffisance hépatique aiguë, soit une détérioration rapide de la fonction hépatique en l'absence d'une maladie hépatique pré-existante. La classe B est associée à une dérivation transjugulaire intrahépatique porto-systémique. Finalement, la classe C est associée à la cirrhose. L'EH est également subdivisée en grades. Ainsi, sont combinées l'EH minimale et l'EH de grade I sous l'EH latente (*Covert Hepatic Encephalopathy*) alors que les grades supérieurs (Grade II, III et IV) sont regroupés sous le terme d'EH manifeste (*Overt Hepatic Encephalopathy*) (Patidar and Bajaj, 2015). Finalement, il existe une évolution temporelle de ce syndrome neuropsychiatrique se référant aux symptômes cliniques expérimentés par les patients. Ainsi, l'EH peut être épisodique ou récurrente/persistante (Figure 5) (Bajaj, 2010).

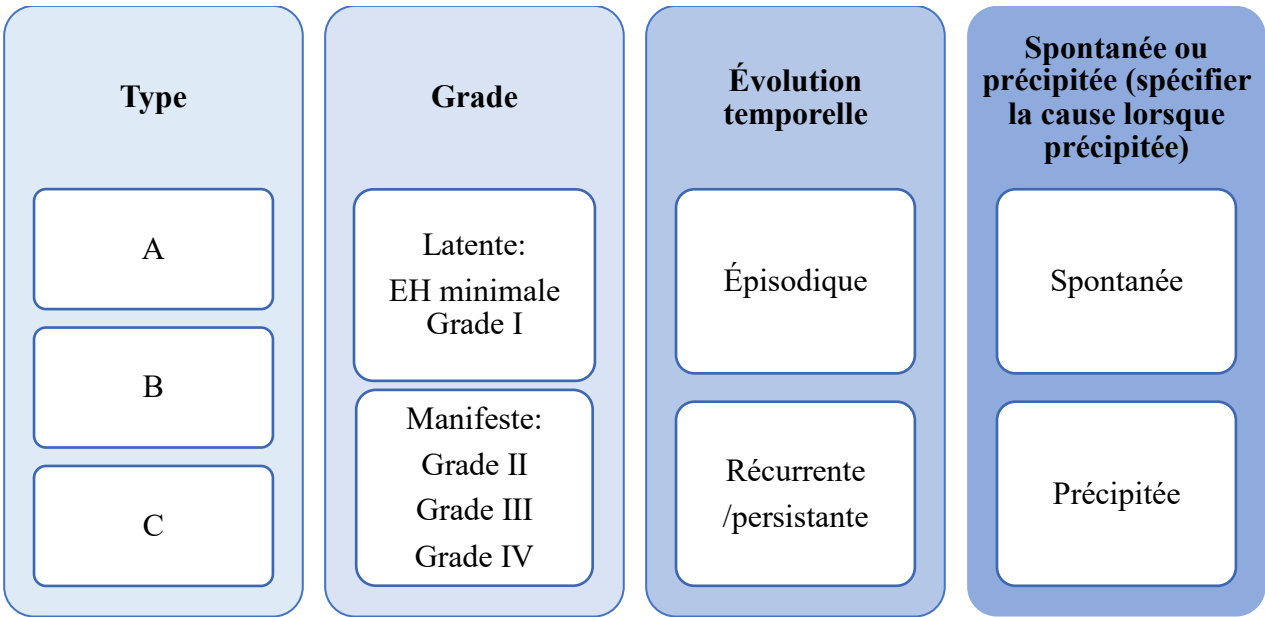


Figure 4. Description de l'encéphalopathie hépatique

Chaque patient diagnostiqué d'EH devrait être caractérisé par une composante de chaque colonne. Exemple d'une description recommandée d'un patient EH : "Le patient a une EH, Type C, Grade 2, Épisodique, Précipitée (ex : Hémorragie à la suite d'une rupture de varices œsophagiennes)." Adaptée de Vilstrup et al. (2014).

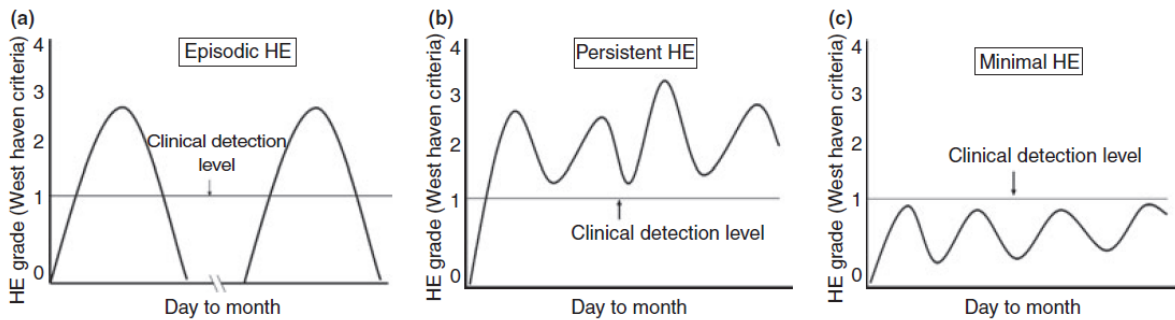


Figure 5. Évolution temporelle de l'encéphalopathie hépatique

L'EH est cliniquement divisée en 2 catégories épisodique ou persistante dépendamment de sa chronicité et des comportements cliniques. L'EH épisodique est indétectable entre les épisodes alors que l'EH persistante est constamment présente à un degré variable. L'EH minimale est sous le seuil de détection clinique. « Reproduite avec la permission de J. S. Bajaj. (2010) ».

D'une part, l'EH minimale est la forme légère du spectre de l'EH et elle est rapportée chez 30-85% des sujets cirrhotiques (Patidar and Bajaj, 2015). Elle est caractérisée notamment par des déficits cognitifs et psychomoteurs subtils en l'absence de symptômes cliniques reconnaissables. En présence d'EH minimale, les anomalies neurocognitives affectent en

premier lieu l'attention, la vitesse de traitement des informations, le contrôle exécutif, l'habileté motrice et la coordination (Agrawal et al., 2015). D'autre part, l'EH de grade I comprend des perturbations du sommeil, une diminution de l'attention, des comportements inappropriés conjointement à l'euphorie ou l'anxiété qui sont cliniquement observables. Distincte, l'EH manifeste (grade II, III, IV) se présentent par des déficits neurologiques et moteurs graves (Tableau I) (Dharel and Bajaj, 2015; Vilstrup et al., 2014). On compte parmi ceux-ci l'ataxie, les tremblements, la rigidité, la bradykinésie, la léthargie, des comportements inappropriés, la dyspraxie, la confusion, la désorientation, la somnolence et le coma (Vilstrup et al., 2014). L'EH manifeste surviendrait chez approximativement 30-50% des patients cirrhotiques avec un risque annuel de développement de 20% (Patidar and Bajaj, 2015).

Tableau I. Signes et symptômes de l'encéphalopathie hépatique

Grades		Signes et symptômes
Latente	<b>Encéphalopathie hépatique minimale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifications psychométriques ou neuropsychologiques des tests explorant la vitesse psychomotrice, les fonctions exécutives ou les altérations neurophysiologiques;</li> <li>• Absence de preuve clinique de changement mental (expertise psychologique requise).</li> </ul>
	<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Euphorie ou anxiété;</li> <li>• Rythme de sommeil altéré;</li> <li>• Intervalle d'attention réduit;</li> <li>• Comportement inapproprié.</li> </ul>
Manifeste	<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Léthargie ou apathie;</li> <li>• Désorientation temporelle;</li> <li>• Troubles de comportements;</li> <li>• Dyspraxie;</li> <li>• Astérixis.</li> </ul>
	<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolence et stupeur;</li> <li>• Désorientation temporelle et spatiale;</li> <li>• Confusion et comportement étrange;</li> <li>• Réponse aux stimuli.</li> </ul>
	<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coma;</li> <li>• Absence de réponse aux stimuli douloureux.</li> </ul>

### 1.3.4. Diagnostic

Le diagnostic de l'EH est établi en fonction des signes et symptômes cliniques. Dans le cas de l'EH manifeste, plusieurs signes et symptômes cliniques évidents permettent le diagnostic et l'initiation d'un traitement. Aussi, bien qu'elle ne soit pas systématiquement recommandée comme outil diagnostique pour l'EH, l'imagerie cérébrale (CT et imagerie par résonance magnétique (IRM)) peut aider à exclure d'autres pathologies intracrâniennes. En ce qui concerne les stades latents, le diagnostic s'avère ardu en lien avec l'absence de désorientation ou d'astérixis à l'examen médical (Patidar and Bajaj, 2015). En effet, l'EH minimale et le grade I présentent des symptômes ténus qui requièrent l'utilisation de tests psychométriques. Ces tests sont majoritairement basés sur la détection des déficits d'attention

et la vitesse de traitement des informations. Ceux-ci incluent des tests papier-crayon, des tests neurophysiologiques et des tests informatisés (Tableau II) (Patidar and Bajaj, 2015; Vilstrup et al., 2014). Actuellement, le *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES), composé de 5 tests est considéré comme la méthode étalon. Toutefois, il n'existe pas de normes validées aux États-Unis, le test ayant été développé et surtout utilisé en Europe et dans un contexte de recherche (Nabi and Bajaj, 2014). Pour ces raisons, d'autres tests plus simples ont été développés tels que le *Critical Flicker Frequency* (CFF) et l'*Inhibitory Control Test* (ICT). Malgré le fait que ces tests sont tous validés, ils sont difficiles à effectuer en pratique clinique. De plus, la méthode utilisée pour le diagnostic de l'EH varie en fonction de la disponibilité de normes locales validées, du temps d'administration, du coût et de l'expertise requise. Ainsi, ces éléments influencent la variation des taux d'incidence et de prévalence rapportés de l'EH (Vilstrup et al., 2014). Récemment, une application mobile (Stroop EncephalApp) a été rendue disponible sur iPhone/iPad/Android. Ce test est une variation adaptée du test Stroop; un test visant à évaluer la vitesse psychomotrice et la flexibilité cognitive. L'application Stroop EncephalApp a été validée et est actuellement utilisée aux États-Unis pour évaluer les patients cirrhotiques dans le but de dépister l'EH minimale (Bajaj et al., 2013). En dépit des diverses méthodes proposées pour le diagnostic de l'EH, aucun des tests ne peut, à lui seul, capturer l'ensemble du spectre de l'EH (Bajaj, 2010).



Tableau II. Principales méthodes diagnostiques de l'encéphalopathie hépatique

Type de tests	Description	Interprétation
<b>Papier-crayon</b>	<p><i>Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évalue le ralentissement psychomoteur, le déficit attentionnel et l'atteinte des fonctions exécutives;</li> <li>• Comprend 5 tests : le test du tracé de la ligne (LTT), le test du pointage en série (SDT), le test du symbole numérique (DST) et le test de connexion numérique A et B (NCT A et B);</li> <li>• Principalement utilisé pour dépister l'EH manifeste en Europe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score total &lt;-4;</li> <li>• Score total &lt;-6 indique un pauvre pronostic.</li> </ul>
	<p><i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Composé de 10 à 12 sous-tests;</li> <li>• Évalue les domaines corticaux et sous-corticaux;</li> <li>• Évalue le fonctionnement cognitif global basé sur le langage, la perception visuelle, l'attention, la mémoire immédiate et la mémoire différée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compilation des 5 scores individuels et de scores composés;</li> <li>• En fonction des normes établies pour une population de référence.</li> </ul>
<b>Informatisés</b>	<p><i>Inhibitory control test (ICT)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse à l'inhibition, vitesse psychomotrice, mémoire de travail;</li> <li>• Comprend un flux continu de 1728 stimuli, 40 leurres et 212 cibles présentées toutes les 500 msec. Le patient doit identifier ceux-ci;</li> <li>• Validé surtout aux États-Unis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compilation du pourcentage de cibles et de leurres auxquels les sujets ont répondu adéquatement ainsi que le temps de réaction nécessaire.</li> </ul>
	<p><b>Stroop EncephalApp smartphone app</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évalue la vitesse psychomotrice et la flexibilité cognitive;</li> <li>• Présentation de stimuli avec des couleurs concordantes et discordantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;190 secondes (Durée "Désactivée" + "Activé").</li> </ul>
	<p><i>Cognitive Drug Research (CDR)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Attention, continuité de l'attention, vitesse mnésique,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de -5 à 15;</li> <li>• Capable de prédire la</li> </ul>

		<p>qualité de la mémoire épisodique et de travail;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Composé d'un ensemble de tâches de plus en plus complexes basées sur des réponses dichotomiques (oui/non) colligées par le biais d'un logiciel informatique.</li> </ul>	<p>résolution de la dysfonction cognitive post-transplantation hépatique et TIPS.</p>
<b>Neurophysiologiques</b>	<b>Electroencéphalogramme (EEG)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Détecte les changements dans l'activité corticale cérébrale;</li> <li>• Aucune anomalie n'est cependant spécifique de l'encéphalopathie hépatique ;</li> <li>• Interprétation de l'EEG doit être réalisée par un neurologue.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une réduction du rythme alpha, entrecoupé d'ondes thêta, a pu être observée;</li> <li>• Plus rarement, on retrouve des ondes thêta diffuses ou des ondes triphasiques.</li> </ul>
	<b>Critical Flicker Frequency (CFF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processus visuel et discrimination et stimulation/excitation générale</li> <li>• Indiquer la fréquence minimale à laquelle une lumière scintillante est encore perçue comme scintillante et non fusionnée. Réception d'impulsions lumineuses à une fréquence initiale de 60 Hz progressivement diminuée de 0,1 Hz par seconde.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 39 Hz désigne une EH manifeste.</li> </ul>

### 1.3.5. Conséquences

Les conséquences de l'EH sont multiples. L'EH minimale augmente notamment le risque de chutes, d'accidents et de mortalité (Dhiman et al., 2010; Soriano et al., 2012). Elle peut également avoir des implications socio-économiques. En effet, des études ont démontré un impact significatif de l'EH minimale sur les performances de la conduite automobile, les performances au travail et des perturbations au niveau du sommeil (Agrawal et al., 2015; Bajaj et al., 2009; Groeneweg et al., 2000; Samanta et al., 2013). L'EH minimale altère significativement la qualité de vie des individus atteints et de leurs aidants (Arguedas et al., 2003; Bajaj et al., 2011a; Marchesini et al., 2001; Montagnese et al., 2012; Moscucci et al.,

2011) et présente un risque accru de progression vers l'EH manifeste (Bajaj et al., 2013; Wunsch et al., 2011). Dans le même ordre d'idées, l'EH manifeste est associée à une augmentation des taux d'hospitalisations et de mortalité (Stepanova et al., 2012; Wong et al., 2014). De façon générale, les déficits neuropsychiatriques associés à l'EH seraient réversibles. Cependant, dans certains cas extrêmes de dégénération hépatocérébrale, la régénération et la restauration complète des fonctions cérébrales est compromise (Dharel and Bajaj, 2015). Ces dommages irréversibles ont également des impacts sur la qualité de vie, les individus avec des antécédents d'EH accusant des taux de chômage plus élevés, une situation financière précaire et un fardeau important pour leurs proches aidants (Bajaj et al., 2011a).

### **1.3.6. Traitements**

Les stratégies de traitement de l'EH incluent l'élimination des substances toxiques et des facteurs précipitants. La composante pathophysiologique la plus connue étant l'ammoniac, la plupart des options thérapeutiques visent à diminuer sa production ou à favoriser son élimination (Rose, 2012). Les thérapies médicamenteuses permettant de réduire sa production incluent le lactulose, un disaccharide non-absorbable, des antibiotiques dont la rifaximine, et des probiotiques. Ces thérapies sont utilisées seules ou en combinaison pour contrôler et moduler la croissance de la flore intestinale (bactéries) qui génèrent l'ammoniac. L'utilisation de ces agents est toutefois limitée par le développement de souches de bactéries résistantes et le faible taux d'adhérence des patients en raison des effets secondaires associées (ex : douleurs abdominales, ballonnements, flatulences, diarrhées) (Cheung et al., 2012). En contrepartie, les stratégies d'élimination comptent les acides aminés à chaîne ramifiée (isoleucine, leucine et valine). Ceux-ci participent à la détoxification de l'ammoniac en soutenant la synthèse de la glutamine au niveau musculaire (Bémeur et al., 2010). Bien que la supplémentation en acides aminés à chaîne ramifiée soit jugée sécuritaire, la palatabilité, la solubilité et le coût des suppléments sont les principaux éléments qui affectent négativement l'observance au traitement (Rose, 2012). Parallèlement, l'investigation de facteurs précipitants potentiels devrait être effectuée. Les facteurs précipitants sont impliqués dans le développement de l'EH par divers mécanismes notamment en accentuant l'inflammation sous-jacente, en stimulant la production d'ammoniac, en réduisant le seuil de déclin cognitif ou par le biais d'une

combinaison de ce qui précède (Bajaj, 2010). L'identification des facteurs précipitants est d'une grande importance, puisque la correction de ceux-ci permet de traiter près de 90% des patients encéphalopathes (Vilstrup et al., 2014). En dernier recours, lorsque l'EH compromet gravement la qualité de vie du patient et ne peut être améliorée malgré la thérapie médicale maximale, la transplantation orthotopique du foie peut être envisagée (Bajaj, 2010; Vilstrup et al., 2014).

#### **1.4. La qualité de vie**

La qualité de vie est un concept qui reflète les aspects positifs et négatifs de la vie (Loria et al., 2013; Rojas-Loureiro et al., 2017). Ce concept est élargi sous la notion de qualité de vie relative à la santé lorsqu'il adresse l'impact de trois domaines de la santé tels que perçu par les patients sur leur bien-être : la santé physique, psychologique et sociale (Rojas-Loureiro et al., 2017).

Malgré les connaissances acquises sur la pathogenèse des maladies hépatiques et les avancées majeures dans le traitement de celles-ci, il manque d'informations concernant les éléments spécifiques de la qualité de vie reliée à la cirrhose. Plus encore, l'impact émotionnel de la cirrhose sur la vie des individus est rarement considérée dans la pratique clinique (Rojas-Loureiro et al., 2017). Initialement, l'évaluation des traitements de la cirrhose considérait habituellement les résultats cliniques telles que le taux de mortalité, les résultats biochimiques ou encore l'incidence de complications, mais s'attardait peu aux valeurs et au bien-être des patients. La qualité de vie s'avère aujourd'hui d'intérêt principal en recherche, s'inscrivant comme une composante charnière dans l'évaluation de toutes interventions thérapeutiques (Marchesini et al., 2001). En effet, la mesure de la qualité de vie reliée à la santé peut quantifier la portée d'une maladie et son traitement sur l'individu et est de plus en plus reconnue comme une problématique clinique importante dans les maladies chroniques telles que la cirrhose (Orr et al., 2014). Aussi, elle peut potentiellement refléter l'implication émotionnelle, physique, les changements apportés au mode vie liée à la condition médicale et l'impact des traitements encourus (Orr et al., 2014). Ces éléments semblent plus importants aux yeux des patients que les conséquences cliniques traditionnellement colligées (Orr et al.,

2014). Diverses études ont démontré que les sujets cirrhotiques présentent une moindre qualité de vie de façon globale (Afendy et al., 2009; Häuser et al., 2004; Huisman et al., 2011; Marchesini et al., 2001; Moscucci et al., 2011).

Plusieurs outils permettent d'évaluer et de mesurer la qualité de vie lors de maladies hépatiques chroniques (Annexe 3) (Orr et al., 2014). En premier lieu, il existe des outils généraux permettant de dresser un portrait général de la qualité de vie indépendamment de la pathologie. On recense parmi ceux-ci le *Sickness Impact Profile* (SIP), le *Nottingham Health Profile* (NHP) et le *Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey* (MOS Sf-36 ou SF-36) (Orr et al., 2014). Ces questionnaires, initialement disponibles dans leur version originale, ont également été développés sous forme abrégée telles que le *Sickness Impact Profile-68* (SIP-68), le *Medical Outcomes Study 12-item short-form health survey* (SF-12) et le *Medical Outcomes Study 8-item short-form health survey* (SF-8). Actuellement, le SF-36 représente le questionnaire le plus couramment utilisé et accepté pour l'étude de la qualité de vie reliée aux maladies hépatiques chroniques (Loria et al., 2013; Orr et al., 2014; Šumskienė et al., 2015). En deuxième lieu, au-delà des questionnaires généraux, des questionnaires spécifiques aux maladies du foie ont vu le jour. Ils ont pour principal objectif de mesurer les impacts de la maladie hépatique et ce, à travers les diagnostics (ex : cirrhose, hépatocarcinome, hépatite C), à tous les stades de la maladie et du traitement, sur la qualité de vie (Orr et al., 2014). Ils mesurent par le fait même la présence de symptômes plus susceptibles de survenir chez les patients atteints d'une maladie spécifique et définissent la réponse au traitement ou le poids d'une maladie comparativement à la norme. Ainsi, le *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ), le *Liver Disease Quality Of Life* questionnaire (LDQOL) et sa version écourtée, le *Short form liver disease quality of life* (SF-LDQOL) sont des questionnaires développés dans cette optique.

## **2. Problématique et objectifs de recherche**

La prévalence des maladies hépatiques chroniques est en hausse à travers le monde, incluant le Canada. La cirrhose, stade terminal des maladies du foie, engendre des conséquences dévastatrices sur l'état général et l'évolution clinique des patients. La

malnutrition et l'EH sont les principales complications de la cirrhose. Ces deux complications sont sous-diagnostiquées dans la population cirrhotique et pourraient influencer la qualité de vie. De plus, l'EH peut affecter la perception qu'ont les individus cirrhotiques de leur maladie et de leur état de santé. Toutefois, la relation entre malnutrition, EH et qualité de vie est controversée. Plus encore, il s'avère que peu d'études ont évalué les effets de la malnutrition et d'antécédent(s) d'EH sur la qualité de vie.

Dans ce contexte, nous émettons l'hypothèse qu'un pauvre état nutritionnel chez les patients cirrhotiques de toutes étiologies affecte négativement la qualité de vie et augmente le risque de complications notamment le développement d'EH (Figure 6). Également, nous supposons que l'EH exerce une influence sur la qualité de vie relative à la santé des individus cirrhotiques. Nous supposons également que la sévérité de la cirrhose (Child-Pugh et MELD-Na) influence négativement l'état nutritionnel et la qualité de vie des sujets atteints de maladies chroniques du foie.

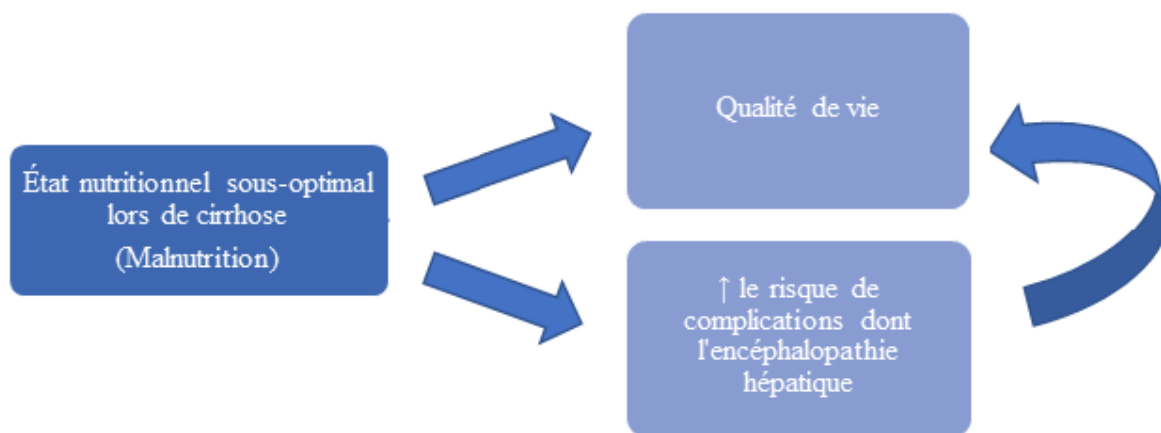


Figure 6. Objectifs de recherche primaires

À la lumière de la recension des écrits découlent plusieurs objectifs de cette recherche. Les objectifs primaires sont, dans un groupe de patients cirrhotiques :

- 1) Évaluer les relations entre l'état nutritionnel et la qualité de vie;
- 2) Vérifier la présence, la gravité et les historiques d'encéphalopathie hépatique;
- 3) Évaluer les relations entre l'état nutritionnel, l'encéphalopathie hépatique, et les antécédents d'encéphalopathie hépatique;

- 4) Investiguer les relations entre l'encéphalopathie hépatique, les antécédent(s) d'encéphalopathie hépatique et la qualité de vie;

Les objectifs secondaires sont, dans un groupe de patients cirrhotiques:

- 5) Investiguer la relation entre la sévérité de la cirrhose et l'état nutritionnel;
- 6) Investiguer la relation entre la sévérité de la cirrhose et la qualité de vie;
- 7) Comparer le diagnostic médical de l'encéphalopathie hépatique en utilisant différents outils;
- 8) Comparer l'état nutritionnel et la qualité de vie des sujets cirrhotiques et non-cirrhotiques.

### **3. Méthode**

#### **3.1. Devis**

Le devis de ce projet de recherche est une étude exploratoire observationnelle et transversale.

#### **3.2. Considérations éthiques**

Le projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique du Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (Annexe 4). Un consentement éclairé écrit a été obtenu de chaque participant inclus dans l'étude (Annexe 5).

#### **3.3. La population à l'étude**

La population à l'étude est constituée de patients avec un diagnostic de cirrhose de diverses étiologies, hospitalisés au département d'hépatologie de l'Hôpital St-Luc du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) ou recrutés à la clinique externe d'hépatologie du même établissement. En ce qui concerne la population de sujets non-cirrhotiques, les individus ont été recrutés à l'urgence du CHUM St-Luc. Le lieu a été choisi en lien avec la présence d'un département spécialisé en maladies hépatiques, l'association

entre le CHUM et son centre de recherche (CRCHUM) ainsi que la diversité de la population desservie par ce centre hospitalier. Ainsi, la population à l'étude est constituée d'hommes et de femmes adultes atteints de maladies hépatiques ou d'une condition médicale aiguë résidant au Québec.

### **3.4. Le recrutement**

En premier lieu, les participants potentiels étaient présélectionnés à l'aide du logiciel Oacis, une base de données utilisée par le CHUM pour les patients admis à l'étage ou inscrits à l'urgence. Dans un premier temps, la présélection était effectuée par le biais de la lecture des dossiers antérieurs numérisés dans Oacis. Dans un deuxième temps, le dossier actuel en milieu hospitalier (inscription ou admission) était lu afin de valider des changements dans la condition médicale pouvant entraîner l'exclusion du patient. Ensuite, une première rencontre était effectuée avec les patients afin d'expliquer le projet et de confirmer les informations recueillies au dossier et les informations manquantes dans le but de finaliser leur éligibilité. Deux groupes à l'étude ont ainsi été formés: cirrhotiques et non-cirrhotiques. Dans le cadre de ce projet pilote, le recrutement visait un total de 60 participants pour les sujets cirrhotiques et de 30 participants pour les sujets non-cirrhotiques. Diverses caractéristiques démographiques telles que l'âge, le sexe, l'ethnie, ont également été colligées aux dossiers médicaux et par le biais des participants lors d'entretiens individuels.

#### **3.4.1. Les critères de sélection**

Les participants à l'étude devaient répondre aux critères d'inclusion de l'étude.

##### **3.4.1.1. Les critères d'inclusion**

Les participants devaient être une femme ou un homme, âgés de 18 ans ou plus au moment du recrutement. La capacité de comprendre, de lire et de s'exprimer en français ou en anglais était également nécessaire dans la mesure où les questionnaires et le formulaire d'information et de consentement étaient disponibles uniquement dans ces deux langues. Les participants devaient être dans la mesure d'émettre un consentement libre et éclairé.



Lors du recrutement, les participants cirrhotiques devaient avoir été, au préalable, diagnostiqués par un hépatologue du CHUM St-Luc. Des données cliniques, histologiques et biochimiques permettent le diagnostic d'une cirrhose :

- Biopsie du tissu hépatique;
- Fibroscan démontrant un stade de fibrose F4 (fibrose sévère);
- Évidence de cirrhose à l'imagerie abdominale;
- Signes d'hypertension portale (ex : varices, thrombopénie);
- Signes d'insuffisance hépatique (ex : ictère, EH, ascite, augmentation du RIN);

De plus, les patients cirrhotiques présentant un saignement actif, ayant subi une intervention médicale récente (ex : chimioembolisation transartérielle, transfusion sanguine, ligatures de varices, etc.) ou d'autres événements aigus étaient inclus après résolution de la complication.

En ce qui a trait aux sujets non-cirrhotiques, ils étaient éligibles à l'étude s'ils présentaient une condition médicale aiguë non-complicquée tout en étant stable hémodynamiquement (paramètres vitaux stables) et sans atteinte multi-systémique (ex : fracture, diverticulites, fibrome utérin, appendicite). Ils devaient être exempts d'une atteinte hépatique (hépatites, cirrhose).

#### **3.4.1.2. Les critères d'exclusion**

Le refus de signer le formulaire de consentement entraînait l'exclusion de tout sujet. Chez tous les patient-e-s, cirrhotiques ou pas, une condition médicale ayant une influence sur l'état nutritionnel (ex : saignements digestifs au moment du recrutement, virus de l'immunodéficience humaine, grossesse, maladie cœliaque, maladies inflammatoires de l'intestin, insuffisance rénale chronique dialysée, trouble du comportement alimentaire) ou encore sur la capacité de consentir de ceux-ci (ex : toxicomanies actives ou suivant une thérapie de remplacement à cet effet, trauma crânien, troubles cognitifs, maladies neurologiques) entraînait l'exclusion des individus.

Les critères d'exclusion spécifiques aux patients cirrhotiques incluaient notamment un diagnostic d'EH de grade III ou IV et un diagnostic de cancer, à l'exception du carcinome hépatocellulaire. Les individus non-cirrhotiques étaient exclus s'il y avait présence d'un diagnostic de cancer, d'alcoolisme ou de problèmes de santé mentale à leur dossier.

### **3.5. Collecte de données**

Les patients ont été évalués lors de leur admission ou en cours d'hospitalisation pour les éléments décrits dans les sections suivantes. Les données ont été extraites rétrospectivement des dossiers médicaux archivés, du dossier médical de l'hospitalisation en cours et obtenues par entrevue individuelle avec les participants.

#### **3.5.1. Biochimie**

Les dossiers des patients ont été consultés le jour même de l'évaluation afin de recueillir les valeurs des analyses biochimiques réalisées de routine chez les sujets atteints de maladie hépatique. Elles comprenaient notamment l'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT), la phosphatase alcaline (ALP), la bilirubine totale et le RIN. Ces mêmes données ont été colligées au dossier des sujets non-cirrhotiques à des fins de comparaison. Afin de calculer le score MELD-Na, la créatinine et le sodium sérique ont été colligés chez les patients cirrhotiques uniquement. Lorsqu'elles étaient indisponibles, des données d'une prise de sang réalisée dans les 72 dernières heures ont été considérées. Les valeurs de références utilisées sont celles établies par le CHUM (Tableau III) (Huard et al., 2016).

Tableau III. Valeurs de référence des données biochimiques en fonction du sexe

Données biochimiques	Signification	Valeurs de référence
<b>Aspartate aminotransférase (AST) (U/L)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les transaminases (AST et ALT) sont des enzymes ayant une activité métabolique à l'intérieur des cellules hépatiques;</li> <li>• Elles reflètent l'activité et la destruction des cellules du foie;</li> <li>• ↑ de leur taux dans le sang témoigne de la destruction des cellules hépatiques.</li> </ul>	13-39
<b>Alanine aminotransférase (ALT) (U/L)</b>		Femmes: 8-31 Hommes: 10-39
<b>Phosphatase alcaline (ALP) (U/L)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe d'enzymes retrouvées dans plusieurs organes et tissus notamment le foie, les os, les reins;</li> <li>• Une augmentation sérique du taux des phosphatases alcalines peut être associée à une pathologie hépatique ou cholestatique;</li> <li>• Il est nécessaire de confirmer l'origine de son élévation en dosant les gamma-glutamyl transpeptidases (GGT).</li> </ul>	36-110
<b>Bilirubine totale (µmol/L)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pigment jaune provenant de la dégradation de l'hémoglobine;</li> <li>• L'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère (ou "jaunisse").</li> </ul>	7,0-23,0
<b>Prothrombine &amp; Temps de prothrombine (Rapport international normalisé (RIN))</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothrombine : Protéine synthétisée par le foie jouant un rôle essentiel dans la coagulation;</li> <li>• Rapport international normalisé (RIN) : Marqueur de la synthèse protéique hépatique;</li> <li>• Le foie produit des protéines nécessaires à la coagulation du sang (facteurs de coagulation). Le dosage des facteurs de saignement et de coagulation sanguine permet d'évaluer l'efficacité de la coagulation sanguine. Un temps de prothrombine élevé peut être causé par des dommages hépatiques ou une maladie du foie.</li> </ul>	0,9-1,2

### 3.5.2. Sévérité de la maladie

En premier lieu, une lecture complète du dossier médical de l'hospitalisation en cours a été réalisée pour chaque patient afin de rechercher l'information concernant le score de Child-Pugh et le score MELD. Lorsque plus d'un score était inscrit au dossier, le score le plus sévère a été attribué au patient. En l'absence d'un score pour l'hospitalisation actuelle, la recherche d'un score au sein des dossiers antérieurs a été effectuée. Finalement, en l'absence d'un score, au cours de l'hospitalisation et au sein des documents antérieurs disponibles, les patients se sont vu attribuer une mention non-disponible pour le score de Child-Pugh. Dans le cas du score MELD et du MELD-Na, basé sur des données objectives, il a été calculé à partir des données de laboratoire. Lors du calcul du score MELD, toutes les valeurs supérieures à 40 reçoivent un score de 40.

Les formules suivantes ont été utilisées afin de convertir les données biochimiques colligées au dossier pour le calcul du score MELD-Na (MDCalc, 2005):

$$\text{MELD}(i) = 0.957 \times \ln(\text{Cr}) + 0.378 \times \ln(\text{bilirubine}) + 1.120 \times \ln(\text{RIN}) + 0.643$$

Le résultat était arrondi à la dixième décimale et multiplié par 10. MELD maximum = 40.

Si le MELD(i) > 11, un calcul MELD supplémentaire était effectué comme suit:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD}(i) + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD}(i) \times (137 - \text{Na})]$$

### 3.5.3. État nutritionnel

L'évaluation de l'état nutritionnel a été réalisée par Madame Cassandra Picinbono-Larose, diététiste professionnelle et candidate à la maîtrise, au moyen d'un questionnaire standardisé (Évaluation subjective globale (ESG)) (Annexe 6) (Hasse et al., 1993). Ce questionnaire comprend des questions relatives à l'appétit (signaux de faim et de satiété, goût) à la persistance de symptômes gastro-intestinaux, aux capacités fonctionnelles, aux réserves adipeuses et musculaires et à la présence d'autres conditions (infection et fonction rénale). Par ailleurs, il a été adapté en fonction de la population cible pour inclure notamment des conditions spécifiques aux maladies hépatiques pouvant avoir un impact sur l'état nutritionnel

telles que la rétention liquidienne (ascite, œdème) et la présence de varices (Hasse et al., 1993; Preedy et al., 2010). D'autres données ont été colligées sur l'histoire pondérale, l'EH et les capacités fonctionnelles sans toutefois être incluses dans le calcul du score. Les réponses données permettent le calcul d'un score total classifiant les individus selon le degré de malnutrition (Tableau IV). Un score maximal de 32 indique un état nutritionnel adéquat. Les patients ont été catégorisés comme suit : absence de malnutrition, malnutrition légère, modérée ou sévère.

Tableau IV. Catégorisation de l'état nutritionnel selon l'évaluation subjective globale

Degré de malnutrition	Score total
<b>Absence de malnutrition (Score 0)</b>	Entre 24 et 32 points
<b>Malnutrition légère (Score 1)</b>	Entre 15 et 23 points
<b>Malnutrition modérée (Score 2)</b>	Entre 6 et 14 points
<b>Malnutrition sévère (Score 3)</b>	5 points et moins

### 3.5.4. Encéphalopathie hépatique

#### 3.5.4.1. Diagnostic de l'encéphalopathie hépatique

Une recherche dans les dossiers médicaux a été réalisée dans le but d'obtenir des informations sur la présence d'EH lors de l'hospitalisation ou du rendez-vous en clinique externe des patients cirrhotiques. Par le fait même, la présence d'épisode(s) antérieur(s) d'EH a été recensée dans les dossiers numérisés au sein du logiciel Oacis. De plus, afin de valider la présence et la gravité de l'EH, deux outils ont été utilisés : le *Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale* (CHESS) et le Stroop EncephalApp.

#### 3.5.4.2. *Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*

Composé de 9 questions relatives aux aspects temporels, spatiaux et cognitifs, ce questionnaire peut être effectué par tout professionnel de la santé et par les membres de la famille des patients (Ortiz et al., 2007). Dans le cadre de ce projet de recherche, le

questionnaire a été administré par Madame Cassandra Picinbono-Larose. Les questions ont été adressées verbalement aux patients. Il permet de classifier les participants allant de l'état normal (stade CHESS = 0) au coma profond (stade CHESS = 9). De ce fait, un score inférieur à 3 points indique un diagnostic d'EH négatif alors qu'un score de 3 points ou plus indique la présence d'EH (Annexe 7).

### **3.5.4.3. Stroop EncephalApp**

La présence d'EH a été également vérifiée au moyen d'un test informatisé, le Stroop EncephalApp qui permet d'évaluer les fonctions d'apprentissage, d'attention et de mémoire 10.8. Il a été validé pour le dépistage d'altération cognitive lors d'EH minimale (Bajaj et al., 2013). L'application EncephalApp Stroop a été téléchargée gratuitement à partir de l'App Store d'Apple (EncephalApp Stroop Test, 2015). Une tablette électronique de type iPad a été utilisée pour administrer le test à tous les sujets cirrhotiques et non-cirrhotiques afin de comparer les résultats. Afin d'être éligibles au test, les individus devaient être exempts de daltonisme. Les sujets étaient questionnés à ce sujet avant leur participation au test.

#### **3.5.4.3.1. Déroulement du Stroop EncephalApp**

Le test, séparé en deux étapes, consiste en une reconnaissance des couleurs lorsqu'elles sont concordantes et discordantes ; la première étape étant le Stroop "Désactivé" et la seconde étape le Stroop "Activé" (Annexe 8. Stroop EncephalApp). Les participants étaient invités à lire le texte d'introduction de l'application afin de comprendre l'objectif du test. Chaque individu disposait de deux séances d'entraînement avant de procéder à chaque étape. Les participants étaient encouragés à lire les instructions et celles-ci étaient répétées telles qu'écrites par Madame Cassandra Picinbono-Larose, administratrice du test. Dans l'étape "Désactivé", le sujet visualise un stimulus neutre, des signes dièse (###) présentés en rouge, vert ou bleu, un à la fois. Le sujet doit répondre le plus rapidement possible en touchant la couleur correspondante au stimulus parmi les couleurs affichées en bas de l'écran. Les couleurs au bas de l'écran sont également randomisées et leurs positions varient à chaque identification. Un tour comporte 10 identifications adéquates et une étape comporte 5 tours,

pour un total de 50 identifications par étape. Le temps total pour réaliser les 5 tours est comptabilisé (Durée "Désactivé" (OffTime)). Ensuite, vient la seconde étape, le Stroop "Activé" qui présente des stimuli incongrus. Dans cette partie, le sujet doit identifier la couleur de fond du mot présenté et non pas la couleur telle que lue à l'écran, c'est-à-dire, par exemple, que le mot "ROUGE" est coloré en bleu et la réponse correcte est bleu et non rouge. Si le sujet fait une erreur, soit qu'il appuie sur une mauvaise couleur, le tour s'arrête et le participant doit recommencer le tour échoué. Cette procédure s'applique dans les deux étapes de la même façon ("Désactivé" et "Activé"). La tâche se termine lorsque 5 tours complets ont été réalisés. Encore une fois, le temps total pour réaliser les 5 tours est comptabilisé (Durée "Activé" (OnTime)). Par conséquent, le nombre d'exécutions nécessaires pour effectuer 5 tours sans erreur indique également le nombre d'erreurs. Le test peut être effectué en français ou en anglais selon la préférence du participant.

Les résultats spécifiques à la fin de l'application Stroop étaient : a. temps total pour 5 tours complétés dans l'étape "Désactivé" (OffTime) et b. temps total pour réaliser 5 tours complets dans l'étape "Activé" (OnTime). Ensuite, ces éléments permettent le calcul suivant : Durée "Désactivé" + Durée "Activé". Ce résultat, ajusté en fonction de l'âge, du degré d'éducation et du sexe permet le diagnostic de l'EH minimale (Bajaj et al., 2013; EncephalApp Stroop Test, 2015).

Afin de déterminer le degré d'éducation, chaque patient a été catégorisé selon le degré de scolarité atteint (Tableau V). Tous les diplômes devaient être acquis. Dans le cas d'un diplôme incomplet, le niveau de scolarité inférieur était considéré, à l'exception du secondaire pour lequel le diplôme octroyé était un diplôme d'études secondaires. Pour les individus ayant complété leurs études à l'étranger ou dans une autre province canadienne, une équivalence du diplôme ou de la formation obtenue a été réalisée avec le système de scolarité québécois.

Tableau V. Attribution des années d'éducation en fonction du système d'éducation québécois

Diplômes	Nombre d'années moyen pour réaliser ce diplôme dans le système d'éducation québécois (ans)	Nombre d'années attribuées (ans)
<b>Diplôme du primaire</b>	6	6
<b>Diplôme d'études secondaires ou l'équivalent (école des adultes)</b>	5	11
<b>Certificat ou diplôme d'un collège, d'un CÉGEP ou d'un autre (1 an) (Formation professionnelle, diplôme d'études professionnelles, écoles des métiers, etc.)</b>	1	12
<b>Diplôme d'études collégiales (DEC) ou technique collégiale</b>	2-3	13
<b>Baccalauréat</b>	3	16
<b>Maîtrise</b>	2	18
<b>Doctorat</b>	3	21

Dans le cas où un patient n'était pas en mesure de compléter le test, le test incomplet était exclu, car l'algorithme actuel nécessite la réalisation des deux étapes pour émettre le diagnostic (Durée "Désactivé" et "Activé"). Les données incomplètes ne fournissent pas d'informations et ne sont pas interprétables.

### 3.5.5. Qualité de vie

Dans l'optique de ce projet de recherche, nous nous intéressons à la qualité de vie générale des patients cirrhotiques afin de comparer ceux-ci avec un groupe de sujets non-cirrhotiques. Ainsi, la qualité de vie a été évaluée à l'aide d'un questionnaire général standardisé, le questionnaire généraliste SF-36, visant à évaluer la qualité de vie telle que perçue par le patient (Annexe 9). Le questionnaire, composé de 36 questions, inclut 8 dimensions de la santé les plus fréquemment mesurées soit l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, les limitations dues à la santé psychique, la vie et relation avec les autres, la douleur, la vitalité, la santé psychique et la santé perçue (Tableau VI). Ainsi, chaque dimension regroupe de 2 à 10 questions. Finalement, le SF-36 inclut une question relative à



l'évolution de la santé perçue par le patient. Elle fournit une idée générale des changements actuels de l'état de santé survenus au cours de l'année précédant l'administration du questionnaire. Élément à part entière, l'évolution de la santé perçue n'est pas utilisée pour calculer l'une des huit dimensions précédemment mentionnées. (Ware Jr and Sherbourne, 1992; Ware Jr et al., 1993).

Tableau VI. Dimensions et autre élément constitutifs du questionnaire généraliste SF-36

Dimensions	Symboles	Description
<b>Activité physique</b> <i>Physical Functioning</i>	PF	Limitations des activités physiques ex : marcher, courir, monter les escaliers, soulever des objets lourds
<b>Limitations dues à l'état physique</b> <i>Role limitations due to physical health</i>	RLPH ou RP	Mesure de la gêne, de la difficulté à effectuer les activités quotidiennes due à l'état physique
<b>Limitations dues à l'état psychique</b> <i>Role limitations due to emotional problems</i>	RLPE ou RE	Mesure de la gêne dans les activités quotidiennes telles que le temps passé au travail ou l'exécution du travail (minutie) due aux problèmes psychiques
<b>Vie et relations avec les autres</b> <i>Social Functioning</i>	SF	Limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique
<b>Douleurs physiques</b> <i>Bodily Pain</i>	BP	Intensité des douleurs et la gêne occasionnée par celle-ci
<b>Vitalité</b> <i>Vitality</i>	VT	Vitalité, énergie et fatigue ressentie
<b>Santé psychique</b> <i>Mental Health</i>	MH	Santé psychique : anxiété, dépression, perte de contrôle comportementale ou émotionnelle et bien-être psychologique
<b>Santé perçue</b> <i>General Health</i>	GH	Santé générale, résistance à la maladie
<b>Autre élément du questionnaire</b>	<b>Symbole</b>	<b>Description</b>
<b>Évolution de la santé perçue</b> <i>Health Change</i>	HC	Évolution de la santé perçue comparativement à l'année précédente

### **3.5.5.1. Administration du questionnaire**

Le questionnaire peut être auto-administré, informatisé ou administré par un évaluateur qualifié en personne, par courriel ou par téléphone. Il a été conçu pour les individus âgés de 14 ans et plus. Le temps d'administration est de 5 à 10 minutes. Le questionnaire présente un haut degré d'acceptabilité et de qualité de données (Gandhi et al., 2014). Le nombre de choix de réponses par question varie de deux à cinq. Deux versions du questionnaire sont disponibles faisant référence respectivement aux quatre semaines précédentes ou à la semaine précédente. Dans l'optique d'étudier les relations à long terme de la maladie sur la qualité de vie, la version « chronique », se référant aux 4 semaines précédentes, a été préférée à la version « aiguë » qui s'applique à la semaine précédente (Ware Jr et al., 1993).

Dans l'objectif de limiter les données manquantes, les questions ont été adressées aux participants telles qu'écrites dans le questionnaire, par Madame Cassandra Picinbono-Larose, la même diététiste professionnelle en charge de l'évaluation subjective globale, et ce pour tous les participants de l'étude. La complétion du questionnaire a été réalisée lors d'une entrevue individuelle. Les patients ne devaient pas recevoir d'aide de la part des membres de leur famille ou encore d'une tierce personne.

## **3.6. Analyse**

Le questionnaire de qualité de vie SF-36 a été analysé à l'aide de la méthode de calcul suggérée par *RAND Corporation* (RAND Corporation, 1994). Les questions sont regroupées sous les huit dimensions, chaque dimension comprenant un minimum de deux questions. Par la suite, chaque dimension est calculée sur une étendue de 0 à un résultat optimal de 100. Ainsi, un score élevé correspond à une bonne perception de sa qualité de vie tandis qu'un faible score indique une plus faible perception de celle-ci. Les autres données recueillies pour chaque patient (données biochimiques, évaluation subjective globale, CHESS, Stroop EncephalApp) ont été compilées. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel IBM Statistics 24 (SPSS Statistical Package for the Social Sciences). Le choix des analyses statistiques appropriées a été réalisé avec les conseils d'une personne détenant une formation statistique,

Dre Nancy Presse. Le traitement des données a été effectué par Madame Cassandra Picinbono-Larose, diététiste professionnelle et candidate à la maîtrise. Étant donné la taille de l'échantillon, des tests non-paramétriques ont été sélectionnés. Les données ont été exprimées par le biais de la moyenne et de l'écart-type ou de la médiane et des 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles lorsqu'approprié. Les variables catégorielles ont été analysées à l'aide du test de Chi-carré ( $\chi^2$ ) et du test exact de Fisher. Pour les variables continues, les tests de U Mann-Withney et Kruskal Wallis ont été utilisés. Le seuil de valeur  $P$  pour la signification statistique a été fixé à 0,05.

## 4. Résultats

Cinquante-neuf patients cirrhotiques et 25 patients non-cirrhotiques ont été recrutés sur une période de 11 mois, de juillet 2016 à mai 2017. D'entre eux, 50 sujets cirrhotiques et 18 sujets non-cirrhotiques étaient éligibles après validation de certains critères d'exclusion découverts au cours de l'évaluation (Figure 7).

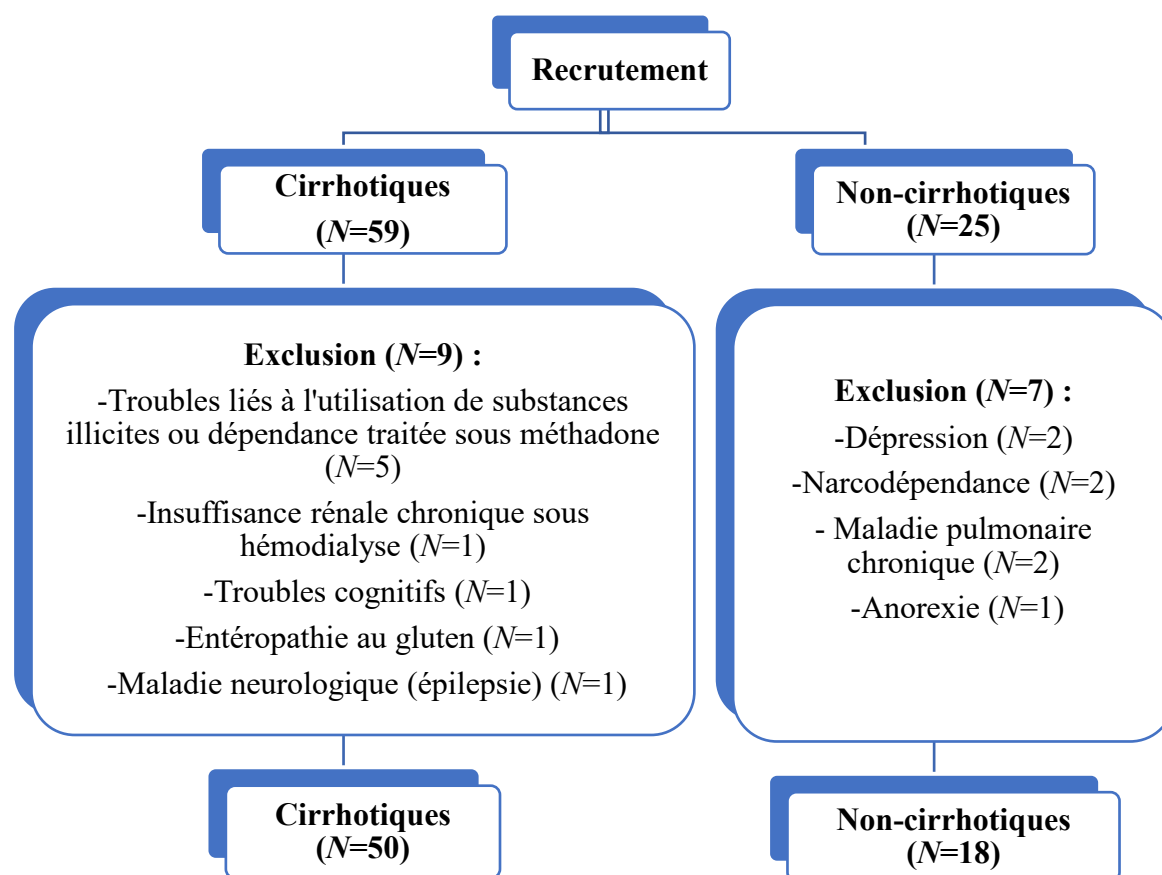


Figure 7. Processus de recrutement des participants de l'étude

## 4.1. Caractéristiques des groupes à l'étude

Les caractéristiques démographiques, biochimiques et cliniques des groupes à l'étude sont présentées ci-dessous (Tableau VII). Les groupes étaient différents en termes d'âge et de sexe ( $p < 0,001$ ). En effet, les sujets non-cirrhotiques étaient plus jeunes que les sujets cirrhotiques avec un âge moyen de  $42 \pm 15$  ans comparativement à  $55 \pm 12$  ans ( $p < 0,001$ ). Le groupe des sujets cirrhotiques présentait une plus grande proportion d'hommes comparativement aux non-cirrhotiques (72% vs 33%,  $p = 0,005$ ). Les groupes étaient similaires quant au poids ( $p = 0,121$ ) et à l'IMC ( $p = 0,116$ ).

Tableau VII. Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes à l'étude

	Non-cirrhotiques (N=18)	Cirrhotiques (N=50)	P
<b>Âge (années)</b>	42 (33-54)	59 (53-63)	0,001
<b>Sexe (N) (%)</b>			
• Hommes	6 (33)	36 (72)	0,005
• Femmes	12 (67)	14 (28)	
<b>Poids (kg)</b>	80 (56-91)	81 (72-96)	0,121
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 (21-30)	28 (25-35)	0,116

Non-cirrhotiques : Poids (N=18) et IMC (N=17).

Cirrhotiques : Poids et IMC (N=49).

Données présentées avec la valeur médiane et les percentiles (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup>)

L'origine ethnique des participants est décrite dans la figure ci-dessous (Figure 8). Au sein du groupe cirrhotique, 80% des sujets étaient d'origine Nord-américaine, 6% Nord-amérindienne, 4% Européenne, Caribéenne et Asiatique respectivement et 2% Latine, centrale et sud-américaine. Chez les non-cirrhotiques, 56% étaient d'origine Nord-américaine, 17% Latine, centrale et sud-américaine, 11% Africaine et 6% Européenne, Caribéenne et Asiatique respectivement.

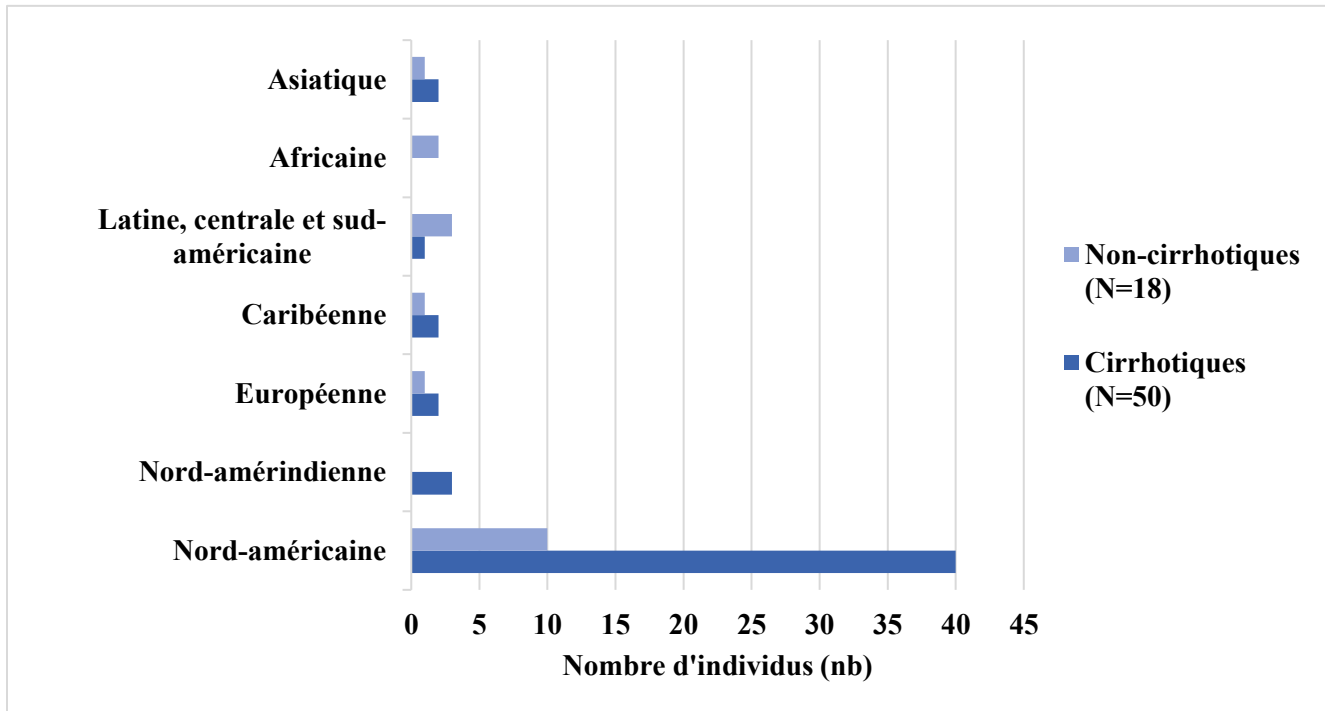


Figure 8. Origine ethnique des groupes à l'étude

Les données biochimiques diffèrent entre les deux groupes, à l'exception de l'ALT chez les hommes, les sujets cirrhotosiques présentant une altération des enzymes hépatiques caractéristiques d'une atteinte hépatique alors que les sujets non-cirrhotosiques ont des taux moyens situés dans les valeurs normales ( $p < 0,05$ ) (Tableau VIII).

Tableau VIII. Caractéristiques biochimiques des groupes à l'étude

	Non-cirrhotosiques (N=18)	Cirrhotosiques (N=50)	<i>P</i>
<b>AST (13-39 U/L)</b>	22 (16-28)	63 (38-86)	0,0001
<b>ALT</b>			
<b>Femmes (8-31 U/L)</b>	19 (11-23)	30 (24-65)	0,021
<b>Hommes (10-39 U/L)</b>	26 (21-41)	46 (24-72)	0,188
<b>ALP (36-110 U/L)</b>	59 (48-75)	102 (75-122)	0,001
<b>Bilirubine totale (7,0-23,0 U/L)</b>	10,9 (7,6-15,8)	35,9 (21,7-51,6)	0,0001
<b>RIN (0,9-1,2)</b>	1,0 (1,0-1,0)	1,3 (1,2-1,6)	0,0001

Les valeurs entre parenthèses dans la colonne de gauche sont les valeurs normales du CHUM; Données présentées avec la valeur médiane et les percentiles (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup>);

Non-cirrhotosiques : AST ( $N = 11$ ), ALT (Femmes :  $N=11$ ; Hommes :  $N=5$ ), ALP et bilirubine totale ( $N=16$ ), RIN ( $N=13$ );

Cirrhotosiques : AST ( $N=46$ ), ALT (Femmes :  $N=13$ ; Hommes :  $N=34$ ), ALP, bilirubine totale et RIN ( $N=47$ ).

#### 4.1.1. Étiologie et sévérité de la cirrhose

Les patients cirrhotosiques recrutés présentaient une diversité d'étiologies de la cirrhose (Figure 9). Ainsi six catégories ont été déterminées : 44% des sujets cirrhotosiques avaient une étiologie mixte, 18% une cirrhose liée à une SHNA, 12% une cirrhose d'origine alcoolique et 12% une cirrhose reliée à une maladie congénitale, héréditaire ou autre (exemple : Maladie de Wilson, cardiomyopathie de Fontan, hémochromatose, etc.). Les cirrhoses d'origine virale (B et C) ou auto-immune représentaient un faible pourcentage au sein de la cohorte, respectivement 6 et 8%. Les étiologies mixtes provenaient majoritairement de la combinaison d'une cirrhose d'origine alcoolique et virale ou encore d'une cirrhose alcoolique surajoutée d'une SHNA.

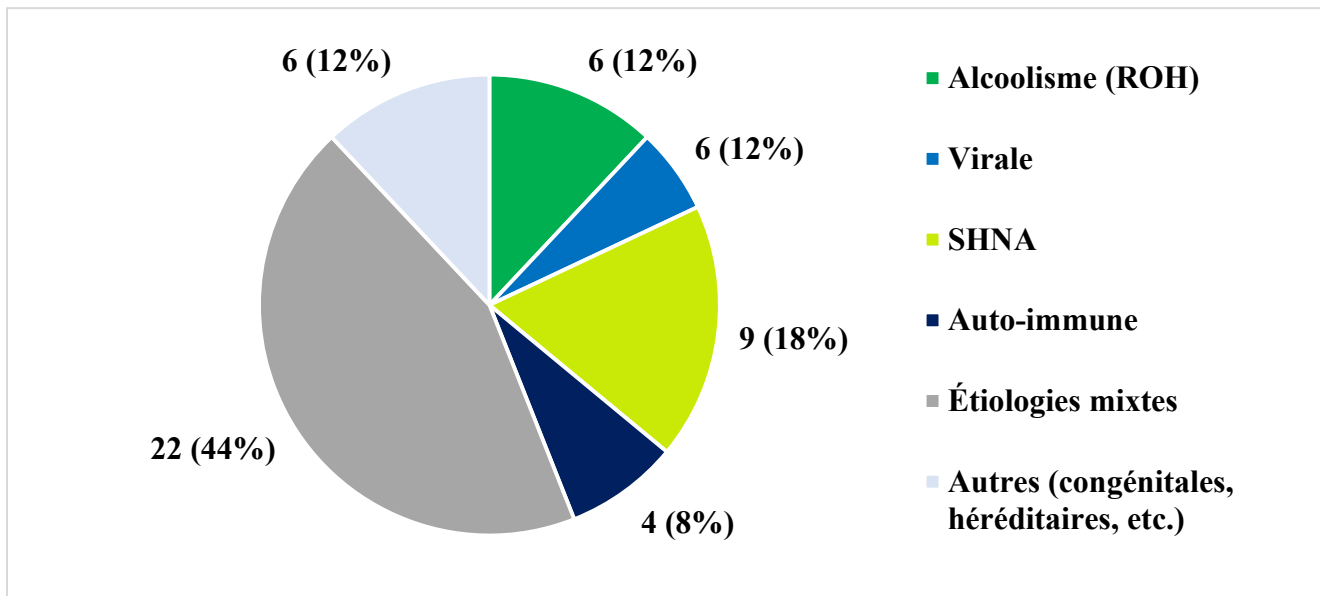


Figure 9. Étiologie de la cirrhose

Des 50 patients cirrhotosiques inclus, le score de Child-Pugh était connu pour 80% d'entre eux (Tableau IX). Ainsi, 30% d'entre eux avaient un score de Child A, 14% un score de Child B et 36% un score de Child C. Le score de Child-Pugh était inconnu pour 20% des

sujets cirrhotiques. Calculé à partir des données recueillies au dossier médical, le score MELD-Na médian du groupe cirrhotique s'élevait à 16 (10-20). Ainsi, 51% des sujets cirrhotiques avaient un score entre 10 et 19, 23% un score entre 0 et 9 et la même proportion un score entre 20 et 29. Un seul individu avait un score supérieur à 30. Finalement, 42% des patients cirrhotiques avaient également un diagnostic positif de carcinome hépatocellulaire lors de l'évaluation (Tableau IX).

Tableau IX. Sévérité de la maladie hépatique des sujets cirrhotiques

	<b>Cirrhotiques (N=50)</b>
<b>Score de Child-Pugh (N) (%)</b>	
• <b>A</b>	15 (30)
• <b>B</b>	7 (14)
• <b>C</b>	18 (36)
• <b>Inconnu</b>	10 (20)
<b>MELD-Na (N) (%)</b>	
• <b>0-9</b>	11 (23)
• <b>10-19</b>	24 (51)
• <b>20-29</b>	11 (23)
• <b>30-39</b>	1 (2)
• <b>&gt;40</b>	0 (0)
• <b>Inconnu</b>	3 (6)
<b>Score MELD-Na</b>	16 (10-20)
<b>Carcinome hépatocellulaire (N) (%)</b>	21 (42)

Score MELD-Na : Données présentées avec la valeur médiane et les percentiles (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup>)

## 4.2. État nutritionnel

### 4.2.1. Comparaison de l'état nutritionnel entre les groupes à l'étude

La prévalence de la malnutrition selon l'ESG était de 28% et de 34% chez les sujets non-cirrhotiques et cirrhotiques, respectivement (Tableau X). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la proportion d'individus malnutris par rapport aux individus non malnutris (p=0,772). Plus spécifiquement, 30% des patients cirrhotiques souffraient de malnutrition légère, 4% de malnutrition modérée et aucun de malnutrition



sévère. Parmi les sujets non-cirrhotiques, 28% souffraient de malnutrition légère. Les analyses subséquentes ont été réalisées en comparant les individus selon la présence ou l'absence de malnutrition et non pas en fonction du degré de malnutrition, la taille des groupes étant insuffisante pour réaliser ces analyses statistiques (Tableau X).

Tableau X. Prévalence de la malnutrition entre les groupes à l'étude

	<b>Non-cirrhotiques (N=18)</b>	<b>Cirrhotiques (N=50)</b>	<b>P</b>
<b>Pas de malnutrition (N) (%)</b>	13 (72)	33 (66)	0,772
<b>Malnutrition (N) (%)</b>	5 (28)	17 (34)	
<b>Degré de malnutrition (N) (%)</b>			
• <b>Légère</b>	5 (28)	15 (30)	
• <b>Modérée</b>	0 (0)	2 (4)	
• <b>Sévère</b>	0 (0)	0 (0)	

#### 4.2.2. Comparaison de l'état nutritionnel selon la sévérité de la cirrhose

En ce qui a trait à la prévalence de la malnutrition en fonction du score de Child-Pugh (sévérité de la maladie hépatique), 4% des sujets cirrhotiques étaient de classe A, 2% de classe B et 20% de classe C, la classe la plus sévère. En lien avec l'absence d'informations sur le score de Child-Pugh pour 20% des patients cirrhotiques et la petite taille de certains sous-groupes ( $N < 5$ ), nous n'avons pas effectué d'analyses statistiques afin d'investiguer la relation entre la sévérité de la maladie exprimée par le score de Child-Pugh et la malnutrition (Tableau XI).

Tableau XI. Prévalence de la malnutrition selon la sévérité de la maladie hépatique-Score de Child-Pugh

	<b>Cirrhotiques (N=50)</b>			
	<b>Child A (N=15)</b>	<b>Child B (N=7)</b>	<b>Child C (N=18)</b>	<b>Inconnu (N=10)</b>
<b>Pas de malnutrition (N=33) (N)(%)</b>	13 (26)	6 (12)	8 (16)	6 (12)
<b>Malnutris (N=17) (N)(%)</b>	2 (4)	1 (2)	10 (20)	4 (8)

Lorsque la prévalence de la malnutrition est répartie selon le score MELD-Na, un score qui prédit la mortalité à 3 mois, 20% des sujets cirrhotiques sans malnutrition avaient un score entre 0 et 9, 32% entre 10 et 19 et 10% entre 20 et 29 (Tableau XII). Aucun des individus cirrhotiques non-malnutris n'avait un score supérieur à 30. Chez les cirrhotiques malnutris, 16% avaient un score entre 10 et 19 et 12% entre 20 et 29. Un seul patient cirrhotique malnutri avait un score de MELD-Na très sévère, supérieur à 30. Le score MELD-Na était inconnu pour 6% des patients cirrhotiques. En lien avec la petite taille de certains sous-groupes ( $N < 5$ ), nous n'avons pas effectué d'analyses statistiques sur la relation entre la sévérité de la maladie exprimée par le score de MELD-Na et la malnutrition.

Tableau XII. Prévalence de la malnutrition selon la sévérité de la maladie hépatique-Score de MELD-Na

	Cirrhotiques (N=50)					
	0-9 (N=11)	10-19 (N=24)	20-29 (N=11)	30-39 (N=1)	>40 (N=0)	Inconnu (N=3)
<b>Pas de malnutrition</b> (N=33) (N) (%)	10 (20)	16 (32)	5 (10)	0 (0)	0 (0)	2(4)
<b>Malnutris</b> (N=17) (N) (%)	1 (2)	8 (16)	6 (12)	1 (2)	0 (0)	1(2)

### 4.3. Encéphalopathie hépatique

#### 4.3.1. Présence, gravité et historique d'encéphalopathie hépatique

L'EH, diagnostiquée au dossier médical, était présente chez 12% des patients (Tableau XIII). Parmi ceux-ci, un individu était classé Grade I, un individu Grade 2, deux portaient la mention "EH léger" et deux portaient la mention "EH" sans précision du grade (données non-présentées). Ainsi, en lien avec un faible nombre de cirrhotiques présentant un diagnostic d'EH au dossier médical et l'absence de catégorisation pour certains d'entre eux, ils ont été regroupés pour la présentation des données (Tableau XIII).

Lors de la révision des dossiers médicaux actuels et antérieurs, 18% des sujets cirrhotiques avaient déjà subi un épisode antérieur d'EH alors que la même proportion avait plusieurs antécédents d'EH. Trente et un (62%) n'avaient pas d'antécédent d'EH. En lien avec le manque d'informations sur le nombre exact d'épisodes, les sujets cirrhotiques ayant un ou plusieurs antécédents d'EH ont été regroupés sous le libellé "Épisode(s) antérieur(s)" pour les analyses ultérieures (Tableau XIII).

Tableau XIII. Diagnostic d'encéphalopathie hépatique et antécédents au dossier médical

	<b>Cirrhotiques (N=50)</b>
<b>Diagnostic d'EH au dossier médical à l'évaluation (N) (%)</b>	6 (12)
<b>Antécédent(s) d'EH (N) (%)</b>	
• <b>Épisode(s) antérieur(s)</b>	18 (36)
• <b>Aucun antécédent</b>	31 (62)
• <b>Inconnu</b>	1 (2)

### 4.3.2. Comparaison de l'encéphalopathie hépatique à l'aide de tests psychométriques

Le diagnostic d'EH a été établi par une évaluation psychométrique réalisée à l'aide de deux tests, le CHESS et le Stroop EncephalApp. Ces tests permettaient également d'exposer la gravité de l'EH.

#### 4.3.1.1. *Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*

Tous les sujets cirrhotiques (N=50) et non-cirrhotiques (N=18) ont complété le CHESS. En ce qui a trait aux résultats, aucun sujet cirrhotique ne présentait un diagnostic d'EH selon cet outil. Un score minimum de 3 points et plus est nécessaire au diagnostic d'EH (Orr et al., 2014). Or, tous les sujets avaient un score inférieur, soit 82% d'entre eux avaient un score nul, 16% un score de 1 et 2% un score de 2. Chez les non-cirrhotiques, 6% ont obtenu un score de 1 alors que tous les autres participants (94%) ont obtenu un score nul. Aucun des sujets non-cirrhotiques ne présentait de diagnostic positif (données non-présentées).

### 4.3.1.2. Stroop EncephalApp

Sur les 50 sujets cirrhotiques, 45 ont pu compléter le test alors que tous les sujets non-cirrhotiques l'ont complété. Parmi les 5 patients cirrhotiques n'ayant pu terminer le test, 3 ont été exclus, car ils souffraient de daltonisme et 2 ont abandonné le test en cours de réalisation à une étape ou une autre de celui-ci. On dénombrait une proportion plus élevée de femmes (67%) dans le groupe des non-cirrhotiques. L'âge médian des deux groupes était de 42 ans chez les non-cirrhotiques et de 58 ans chez les cirrhotiques ( $p=0,001$ ). Il n'y avait pas de différence significative du degré d'éducation entre les deux groupes ( $p=0,193$ ) (Tableau XIV).

Tableau XIV. Caractéristiques des groupes ayant réalisé le Stroop EncephalApp

	<b>Non-Cirrhotiques (N=18)</b>	<b>Cirrhotiques (N=45)</b>	<b>P</b>
<b>Âge (années)</b>	42 (33-54)	58 (53-63)	0,001
<b>Sexe (H/F) (N) (%)</b>			
• <b>Hommes</b>	6 (33)	31 (69)	0,012
• <b>Femmes</b>	12 (67)	14 (31)	
<b>Éducation (années)</b>	13 (11-16)	12 (11-13)	0,193

Lorsque les résultats du test étaient comparés, le groupe cirrhotique avait une durée "Désactivé", une durée "Activé" et une durée totale des deux étapes combinées significativement différente par rapport au groupe non-cirrhotique ( $p<0,0001$ ). Ainsi, 83% des individus du groupe non-cirrhotique et 93% des individus du groupe cirrhotique avaient un diagnostic positif d'EH minimale au Stroop EncephalApp. Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes ( $p=0,341$ ) (Tableau XV).

Tableau XV. Résultats obtenus au Stroop EncephalApp et diagnostic d'encéphalopathie hépatique

	<b>Non-Cirrhotiques (N=18)</b>	<b>Cirrhotiques (N=45)</b>	<b>P</b>
<b>Résultats du Stroop EncephalApp</b>			
<b>Durée (Désactivé) (sec)</b>	71 (61-79)	98 (77-119)	0,0001
<b>Durée (Activé) (sec)</b>	88 (68-99)	129 (97-163)	0,0001
<b>Durée (Désactivé) + Durée (Activé) (sec)</b>	161 (129-177)	230 (178-272)	0,0001
<b>Diagnostic selon le Stroop EncephalApp</b>			
<b>Non-encéphalopathe (N) (%)</b>	3 (17)	3 (7)	0,341
<b>Encéphalopathie minimale (N) (%)</b>	15 (83)	42 (93)	

Note : Les données sont présentées avec la médiane et les percentiles (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup>).

#### 4.3.3. Comparaison de l'encéphalopathie hépatique selon l'état nutritionnel

En ce qui a trait à l'EH en présence de malnutrition, 18% des sujets cirrhotiques malnutris souffraient également d'EH au moment de l'évaluation alors que 9% étaient encéphalopathes sans toutefois présenter de malnutrition. Près de la totalité des individus cirrhotiques, qu'ils soient malnutris ou non, ne souffraient pas d'EH au moment de l'évaluation, respectivement 82% et 91%. Ainsi, il n'y a pas de différence significative à l'égard de la proportion d'individus atteints d'EH parmi les sujets cirrhotiques en fonction de l'état nutritionnel (p=0,396) (Tableau XVI).

Tableau XVI. Prévalence de l'encéphalopathie hépatique selon l'état nutritionnel

	<b>Cirrhotiques non-malnutris (N=33)</b>	<b>Cirrhotiques malnutris (N=17)</b>	<b>P</b>
<b>Non-encéphalopathe (N=44) (N) (%)</b>	30 (91)	14 (82)	0,396
<b>Encéphalopathe (N=6) (N) (%)</b>	3 (9)	3 (18)	

Diagnostic d'EH réalisé par le médecin traitant chez les patients tel que colligé au dossier médical.

Lorsque les antécédents d'EH étaient considérés, 47% des sujets cirrhotiques malnutris avaient un historique d'EH. Parmi les sujets cirrhotiques non-malnutris, 31% avaient des antécédents d'EH. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant à la prévalence d'antécédents d'EH en fonction de l'état nutritionnel ( $p=0,355$ ) (Tableau XVII).

Tableau XVII. Prévalence d'antécédent(s) d'encéphalopathie hépatique selon l'état nutritionnel

	<b>Cirrhotiques non-malnutris (N=32)</b>	<b>Cirrhotiques malnutris (N=17)</b>	<b>P</b>
<b>Pas d'antécédent d'EH (N) (%)</b>	22 (69)	9 (53)	0,355
<b>Antécédent(s) d'EH (N) (%)</b>	10 (31)	8 (47)	

## 4.4. Qualité de vie

### 4.4.1. Association entre l'état nutritionnel et la qualité de vie

Lorsque comparés aux sujets cirrhotiques non-malnutris, les cirrhotiques malnutris présentaient une diminution de la qualité de vie et ce, pour toutes les dimensions du SF-36 ( $p<0,05$ ) (Figure 10) (Tableau XVIII).

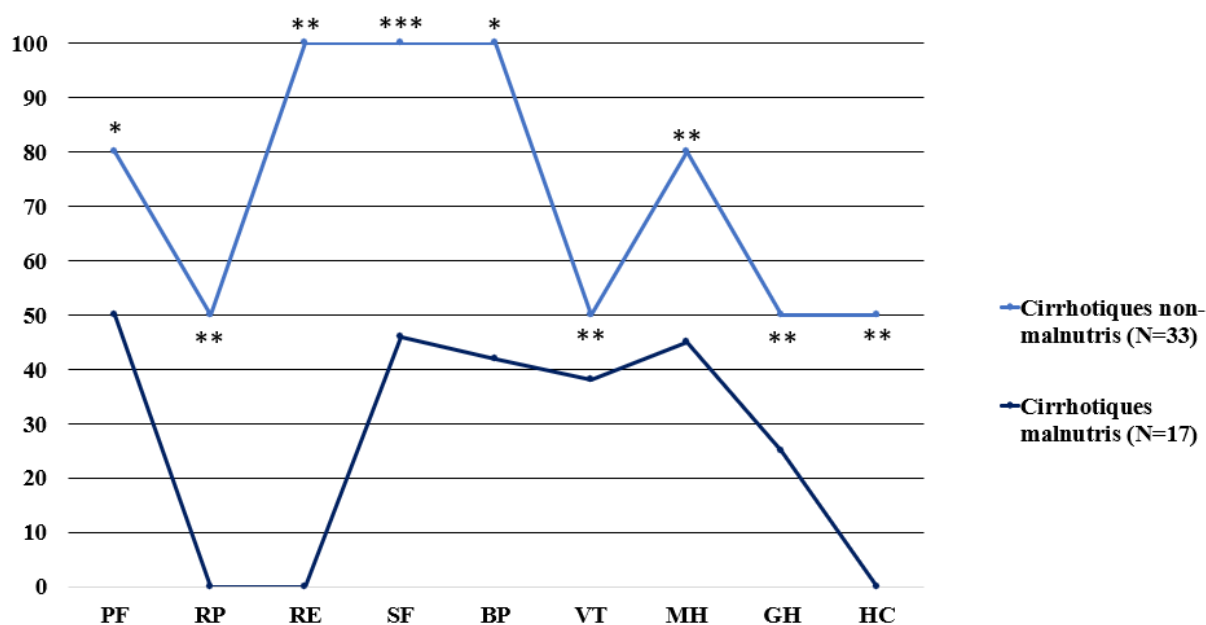


Figure 10. Comparaison des scores du SF-36 entre les sujets cirrhotiques avec et sans malnutrition  
Différence significative : \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$ , \*\*\*  $p<0,001$

Tableau XVIII. Comparaison des scores du SF-36 entre les sujets cirrhotiques avec et sans malnutrition

	<b>Cirrhotiques non-malnutris (N=33)</b>	<b>Cirrhotiques malnutris (N=17)</b>	<b>P</b>
<b>Activité physique (PF)</b>	80 (55-90)	50 (15-78)	0,010
<b>Limitations dues à l'état physique (RP)</b>	50 (25-75)	0 (0-25)	0,002
<b>Limitations dues à l'état psychique (RE)</b>	100 (67-100)	0 (0-83)	0,001
<b>Vie et relations avec les autres (SF)</b>	100 (65-100)	46 (13-61)	0,0001
<b>Douleurs physiques (BP)</b>	100 (46-100)	42 (17-100)	0,044
<b>Vitalité (VT)</b>	50 (47-75)	38 (22-56)	0,004
<b>Santé psychique (MH)</b>	80 (70-90)	45 (30-70)	0,001
<b>Santé perçue (GH)</b>	50 (35-70)	25 (13-45)	0,003
<b>Évolution de la santé perçue (HC)</b>	50 (25-75)	0 (0-25)	0,001

Note : Les données sont présentées avec la médiane et les percentiles (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup>).

#### 4.4.1.1. Comparaison de l'état nutritionnel lors de carcinome hépatocellulaire

La prévalence de la malnutrition en fonction de la présence ou de l'absence d'un diagnostic de carcinome hépatocellulaire est statistiquement significative entre les groupes ( $p=0,016$ ) (0). Parmi les patients cirrhotiques, une faible proportion avait un carcinome hépatocellulaire et souffrait de malnutrition (6%) alors que 36% d'entre eux, bien qu'ils soient atteints de ce cancer, n'étaient pas malnutris.

Tableau XIX. Prévalence de la malnutrition en présence d'un carcinome hépatocellulaire

	Cirrhotiques (N=50)		
	Absence de carcinome hépatocellulaire (N=29)	Carcinome hépatocellulaire (N=21)	<i>P</i>
<b>Pas de malnutrition (N=33) (N) (%)</b>	15 (30)	18 (36)	0,016
<b>Malnutris (N=17) (N) (%)</b>	14 (27)	3 (6)	

Pour tenter d'exclure la possibilité que le carcinome hépatocellulaire soit la cause de cette corrélation significative, une analyse subséquente, excluant les sujets cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire, a été effectuée (Tableau XX). Les résultats étaient significatifs pour 6 des 8 dimensions du SF-36, à l'exception de l'activité physique (PF) et des douleurs physiques (BP) ( $p < 0,01$ ). Ainsi, le carcinome hépatocellulaire ne semble pas influencer de façon importante la relation entre l'état nutritionnel et la qualité de vie.



Tableau XX. Comparaison des scores du SF-36 entre les sujets cirrhotiques avec et sans malnutrition exempts de carcinome hépatocellulaire

	<b>Cirrhotiques sans malnutrition (N=15)</b>	<b>Cirrhotiques malnutris (N=14)</b>	<b>P</b>
<b>Activité physique (PF)</b>	75 (50-90)	58 (18-76)	0,082
<b>Limitations dues à l'état physique (RP)</b>	50 (25-75)	0 (0-31)	0,006
<b>Limitations dues à l'état psychique (RE)</b>	100 (100-100)	0 (0-50)	0,001
<b>Vie et relations avec les autres (SF)</b>	100 (75-100)	38 (13-58)	0,0001
<b>Douleurs physiques (BP)</b>	83 (42-100)	50 (17-100)	0,241
<b>Vitalité (VT)</b>	50 (43-81)	34 (19-39)	0,001
<b>Santé psychique (MH)</b>	85 (70-95)	45 (29-66)	0,0001
<b>Santé perçue (GH)</b>	50 (25-85)	25 (10-40)	0,008
<b>Évolution de la santé perçue (HC)</b>	50 (25-100)	13 (0-25)	0,006

Note : Les données sont présentées avec la médiane et les percentiles (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup>).

#### **4.4.2. Association entre l'encéphalopathie hépatique et la qualité de vie**

En lien avec le faible nombre de sujets cirrhotiques ayant un diagnostic positif d'EH au dossier médical, les analyses statistiques permettant de démontrer une association entre l'EH et la qualité de vie n'ont pas été effectuées. Ainsi, nous avons spécifiquement exploré l'influence des antécédents d'EH sur la qualité de vie telle que perçue par les participants. Les résultats démontrent que les patients cirrhotiques avec un historique d'EH ont une moindre qualité de vie en ce qui a trait à l'activité physique (PF) et aux limitations dues à la santé physique (RP) ( $p=0,01$  et  $p=0,012$ ) (Tableau XXI). Ainsi, il existe une association entre un historique d'EH et certaines dimensions de la qualité de vie associée à la santé physique.

Tableau XXI. Comparaison des scores du SF-36 entre les sujets cirrhotiques avec et sans antécédents d'EH

	<b>Cirrhotiques sans antécédent d'EH (N=31)</b>	<b>Cirrhotiques avec antécédent(s) d'EH (N=18)</b>	<b>P</b>
<b>Activité physique (PF)</b>	80 (55-90)	58 (28-80)	0,01
<b>Limitations dues à l'état physique (RP)</b>	50 (0-75)	25 (0-25)	0,012
<b>Limitations dues à l'état psychique (RE)</b>	100 (33-100)	50 (0-100)	0,149
<b>Vie et relations avec les autres (SF)</b>	75 (58-100)	56 (25-100)	0,131
<b>Douleurs physiques (BP)</b>	83 (29-100)	69 (17-100)	0,440
<b>Vitalité (VT)</b>	50 (38-75)	47 (25-63)	0,162
<b>Santé psychique (MH)</b>	80 (60-90)	65 (38-81)	0,106
<b>Santé perçue (GH)</b>	45 (25-70)	40 (19-56)	0,294
<b>Évolution de la santé perçue (HC)</b>	25 (25-50)	25 (0-50)	0,444

Note : Les données sont présentées avec la médiane et les percentiles (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup>).

#### 4.4.3. Association entre la cirrhose et la qualité de vie

Finalement, une comparaison générale des sujets cirrhotiques et non-cirrhotiques a été effectuée. Les résultats indiquent que les patients cirrhotiques ont une moindre qualité de vie que les sujets non-cirrhotiques en ce qui a trait à l'activité physique (PF) et la santé perçue (GH) ( $p=0,0001$  et  $p=0,038$ ). Ainsi, la maladie hépatique est associée à une moindre qualité de vie relative à la santé outre les complications associées telle que la malnutrition et un historique d'EH (Tableau XXII).

Tableau XXII. Comparaison des scores du SF-36 entre les groupes à l'étude

	<b>Non-cirrhotiques (N=18)</b>	<b>Cirrhotiques (N=50)</b>	<b>P</b>
<b>Activité physique (PF)</b>	95 (94-100)	75 (40-90)	0,0001
<b>Limitations dues à l'état physique (RP)</b>	50 (0-100)	25 (0-75)	0,588
<b>Limitations dues à l'état psychique (RE)</b>	100 (92-100)	100 (0-100)	0,093
<b>Vie et relations avec les autres (SF)</b>	83 (58-100)	71 (46-100)	0,517
<b>Douleurs physiques (BP)</b>	58 (28-100)	83 (29-100)	0,307
<b>Vitalité (VT)</b>	59 (42-75)	50 (36-63)	0,268
<b>Santé psychique (MH)</b>	80 (65-90)	75 (50-86)	0,262
<b>Santé perçue (GH)</b>	73 (34-81)	40 (25-60)	0,038
<b>Évolution de la santé perçue (HC)</b>	50 (0-50)	25 (0-50)	0,968

Note : Les données sont présentées avec la médiane et les percentiles (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup>).

## 5. Discussion

À notre connaissance, cette étude est la première à évaluer les relations entre des complications fréquentes et potentiellement graves (malnutrition et EH) de la maladie hépatique chronique sur la qualité de vie des gens cirrhotiques. Notre hypothèse de recherche est partiellement confirmée. En effet, les résultats démontrent que la malnutrition est associée à une pauvre qualité de vie lors de cirrhose puisque toutes les dimensions du questionnaire généraliste SF-36 présentaient des scores inférieurs au sein de la cohorte de sujets cirrhotiques malnutris comparativement aux cirrhotiques non-malnutris. De plus, l'EH, plus particulièrement les antécédents, influence négativement certaines des composantes physiques de la qualité de vie, notamment l'activité physique et les limitations dues à la santé physique.

Enfin, les sujets cirrhotiques présentaient une moindre qualité de vie que les sujets non-cirrhotiques relativement à l'activité physique et la santé perçue.

## **5.1. Malnutrition**

La malnutrition protéino-énergétique est fréquente lors de cirrhose (Campillo et al., 2003; Kondrup, 2006; Mendenhall et al., 1995). L'anorexie, la malabsorption et l'hypermétabolisme sont des facteurs prédisposants à la malnutrition dans ce contexte (Bémeur et al., 2010; Huisman et al., 2011; Maharshi et al., 2015; Peng et al., 2007). Plus encore, l'altération de l'utilisation des nutriments et du métabolisme contribue significativement à un pauvre état nutritionnel (Bémeur et al., 2010; Cheung et al., 2012). La malnutrition engendre des conséquences substantielles sur l'état général et l'évolution clinique des patients. Elle est associée à un risque élevé de morbidité et de mortalité (Plauth et al., 1997; Sam and Nguyen, 2009). Malgré la panoplie de conséquences néfastes liées à un mauvais statut nutritionnel lors de maladie hépatique, la malnutrition est fréquemment sous-diagnostiquée.

La prévalence de la malnutrition au sein de notre cohorte de patients cirrhotiques, évaluée à l'aide de l'ESG, était de 34%. Quelques auteurs ont publié des résultats similaires avec l'ESG obtenant des prévalences de 28% et de 32% (Álvares-da-Silva and Reverbel da Silveira, 2005; Figueiredo et al., 2006). Cependant, d'autres études utilisant l'ESG ont présenté des prévalences variables allant de 20% jusqu'à 61% (Fernandes et al., 2012; Taniguchi et al., 2011; Vieira et al., 2013). Pourquoi de telles divergences? Le choix de la méthode d'évaluation de l'état nutritionnel et le défi que pose l'évaluation de l'état nutritionnel chez la population cirrhotique pourraient être des éléments d'explication.

### **5.1.1. Choix de la méthode d'évaluation de l'état nutritionnel**

#### **5.1.1.1. Évaluation subjective globale**

L'ESG est un questionnaire validé permettant d'évaluer l'état nutritionnel basé sur plusieurs composantes de l'histoire médicale. Parmi ces composantes se trouvent les variations

de poids, les capacités fonctionnelles, les symptômes gastro-intestinaux et leurs impacts sur l'alimentation, ainsi qu'un bref examen physique; ce dernier vise à identifier la perte de graisse sous-cutanée, l'atrophie musculaire et la rétention liquidienne (Detsky et al., 1987). Malgré le fait que l'ESG est considéré par plusieurs comme l'outil étalon pour l'évaluation de l'état nutritionnel lors de maladies chroniques (insuffisance rénale chronique, maladies gastrointestinales, cancers), la prévalence de la malnutrition lors de cirrhose évaluée par le biais de l'ESG varie d'une étude à l'autre (Barbosa-Silva and Barros, 2006). Ceci pourrait être attribuable au fait que l'ESG n'a pas été validé spécifiquement dans le cadre des maladies hépatiques (Amodio et al., 2013; Kondrup, 2006).

#### **5.1.1.2. Limites de l'ESG**

L'ESG constitue une méthode non-invasive comprenant plusieurs avantages tels que la simplicité de son administration, son caractère non-invasif et son faible coût. L'ESG est d'ailleurs considéré comme une méthode d'évaluation au chevet recommandée par l'*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) (Plauth et al., 1997). De plus, il peut être administré par divers professionnels de la santé à la suite d'une formation appropriée. En contrepartie, l'applicabilité et l'utilisation de l'ESG dans le cadre des maladies hépatiques chroniques sont controversées. En effet, certains auteurs croient que l'ESG sous-estime la prévalence et la sévérité de la malnutrition lors de cirrhose et qu'elle ne peut prédire les issues cliniques puisqu'elle est basée sur une évaluation subjective (Figueiredo et al., 2006). Ils soutiennent que la fiabilité du questionnaire dépend de l'expérience de l'administrateur et que certaines composantes sont sujettes à des variabilités inter- et intra-observateur (examen des réserves adipeuses et musculaires, sévérité de la rétention liquidienne). Dans le cadre de notre étude, la diététiste en charge de l'évaluation nutritionnelle détient une formation professionnelle pour effectuer ce type d'intervention. Afin de limiter les biais associés à cette variabilité, la consultation des dossiers médicaux où le personnel soignant collige plusieurs données sur la condition médicale du patient et son évolution peut s'avérer utile. Dans notre étude, la consultation de dossiers a permis de corroborer l'évaluation subjective de la diététiste professionnelle, Mme Cassandra Picinbono-Larose, sur certains éléments (sévérité de l'ascite et de l'œdème, durée des symptômes gastro-intestinaux, présence d'infection).

Un autre élément de discussion est lié au poids, l'ESG considérant les variations du poids comme un déterminant historique majeur de l'état nutritionnel. Il est à noter que nous avons colligé des données sur le poids et l'IMC des participants. Nous avons relevé qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes à l'étude. Ces résultats sont expliqués par le fait qu'une proportion significative de nos sujets cirrhotiques présentaient de la rétention liquidienne modérée ou sévère (ascite, œdème ou une combinaison des deux) et nécessitaient des ponctions d'ascite répétées. Ainsi, il n'a pas été possible de mesurer le poids « sec » des individus. Considérant les éléments mentionnés précédemment, ces données ne sont pas comparables et n'offrent pas d'informations supplémentaires sur le statut nutritionnel des patients cirrhotiques dans notre étude. Ceci pourrait, au contraire, masquer une perte de poids et leur utilisation pourrait entraîner des biais dans l'interprétation des résultats. À cet effet, ces données n'ont pas été incluses dans le calcul du score de l'ESG et n'ont pu influencer le dépistage de la malnutrition au sein de notre cohorte (Hasse et al., 1993; Preedy et al., 2010).

En dernier lieu, certains auteurs avancent que les caractéristiques de la malnutrition induite lors de maladie hépatique chronique ne semblent pas pleinement reflétées par les composantes de l'ESG (Taniguchi et al., 2011). Ils stipulent que bien que les composantes de l'ESG reflètent le déséquilibre nutritionnel et les changements de composition corporelle subséquents, il n'y a aucun élément pour évaluer la capacité métabolique du foie. Ceci pourrait être la raison fondamentale pour laquelle l'ESG semble sous-estimer la malnutrition lors de cirrhose. En effet, bien que la version utilisée dans notre étude ait été adaptée pour les maladies hépatiques chroniques en incluant l'ascite et l'œdème, elle ne permet pas d'évaluer de façon optimale la capacité métabolique du foie (Preedy et al., 2010). Considérant ces éléments, il est plausible de croire que l'ESG puisse être utile pour les patients présentant une cirrhose décompensée (score de Child-Pugh B/C) affichant de multiples signes et symptômes liés aux complications, mais difficilement applicable chez les patients atteints de cirrhose compensée (score de Child-Pugh A) qui présentent peu de signes et symptômes ou des complications relativement contrôlées (Figueiredo et al., 2006; Taniguchi et al., 2011). Bien que la prévalence de la malnutrition soit accrue lors de cirrhose décompensée (60% et plus), elle est également prévalente lors de cirrhose compensée (20% et plus) (Huisman et al., 2011)

Ainsi, il est important de noter que la « stabilité » de la maladie n'exclut pas nécessairement la présence de malnutrition.

### 5.1.2. Défi de l'évaluation nutritionnelle lors de cirrhose

Tel que mentionné précédemment, l'évaluation de l'état nutritionnel lors de maladies hépatiques chroniques représente un défi de taille. Ceci est majoritairement expliqué par deux éléments. En premier lieu, les maladies hépatiques interfèrent avec les techniques et biomarqueurs habituellement utilisés pour l'évaluation du statut nutritionnel (Tableau XXIII) (Plauth et al., 1997; Preedy et al., 2010). Plus précisément, les méthodes traditionnellement employées pour l'évaluation de l'état nutritionnel (ex : mesures anthropométriques) sont influencées par des changements au niveau du métabolisme, de la composition corporelle et de la fonction immunitaire qui se développent lors de maladie hépatique, et ce, indépendamment de l'état nutritionnel (Huard et al., 2016; Huisman et al., 2011; Peng et al., 2007). Afin de pallier à ces limites, la mesure des plis cutanés, des circonférences et de la fonction musculaire (ex : pli cutané tricipital, circonférence brachiale, force de préhension) représentent des techniques simples et peu coûteuses. Elles complètent, voire remplacent, les mesures du poids et de la taille lorsqu'elles sont indisponibles ou peu pertinentes (rétention liquidienne). En contrepartie, elles sont également sujettes aux variabilités inter- et intra-individuelles de l'observateur. Les techniques **d'évaluation des compartiments corporels et d'imagerie médicale**, bien qu'elles fournissent des informations pertinentes et précises, voient leur application généralisée grandement limitée par le coût, leur complexité technique et la nécessité d'une expertise pour l'interprétation (Figueiredo et al., 2006). Quant aux **données biochimiques**, elles doivent être interprétées avec précaution. En effet, la sévérité des dommages hépatiques et d'autres facteurs (diminution des apports alimentaires, consommation d'alcool, etc.) peuvent influencer leurs valeurs (Preedy et al., 2010). Finalement, les **scores composites** doivent être utilisés en fonction du contexte puisqu'ils incluent fréquemment diverses mesures mentionnées ci-dessus (données biochimiques et mesures anthropométriques).

Tableau XXIII. Outils d'évaluation de l'état nutritionnel

Type de mesure	Description	Interprétation	
<b>Mesures anthropométriques</b>	<b>Circonférence musculaire brachiale (CMB)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dérivée de la circonférence brachiale et du pli cutané tricipital;</li> <li>• Doit considérer le sexe et l'âge de l'individu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En fonction des normes établies pour une population de référence;</li> <li>• <b>Valeur &lt;10<sup>e</sup> percentile</b> = Malnutrition modérée;</li> <li>• <b>Valeur &lt; au 5<sup>e</sup> percentile</b> = Malnutrition sévère.</li> </ul>
	<b>Pli cutané tricipital (PCT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reflète la masse adipeuse;</li> <li>• Doit considérer le sexe et l'âge de l'individu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En fonction des normes établies pour une population de référence;</li> <li>• <b>Valeur &lt;10<sup>e</sup> percentile</b> = Malnutrition modérée;</li> <li>• <b>Valeur &lt; au 5<sup>e</sup> percentile</b> = Malnutrition sévère.</li> </ul>
	<b>Indice de masse corporelle (IMC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évalue le degré général d'obésité et estime les risques de développer des comorbidités;</li> <li>• Poids divisé par la taille au carré;</li> <li>• Estimation du risque de problèmes de santé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poids insuffisant</b> : &lt; 18,5 – Risque accru</li> <li>• <b>Poids normal</b> : 18,5 - 24,9- Risque moindre</li> <li>• <b>Excès de poids</b> : 25,0 - 29,9 - Risque accru</li> <li>• <b>Obésité, classe I</b> : 30,0 - 34,9 - Risque élevé</li> <li>• <b>Obésité, classe II</b> : 35,0 - 39,9 - Risque très élevé</li> <li>• <b>Obésité, classe III</b> : ≥ 40,0 - Risque extrêmement élevé</li> </ul>
	<b>Force de préhension</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesure la force musculaire;</li> <li>• Effectuée à l'aide d'un dynamomètre (Kj);</li> <li>• Doit considérer le sexe et l'âge de l'individu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En fonction des normes établies pour une population de référence;</li> <li>• <b>Valeur &lt;5<sup>e</sup> percentile</b> = Diminution de la force musculaire.</li> </ul>
<b>Imagerie médicale</b>	<b>Absorptiométrie biphotonique à rayons X/ostéodensit-</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimation de la composition corporelle à l'aide de trois mesures : la masse musculaire maigre, la</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite l'expertise d'un radiologiste pour interpréter les résultats.</li> </ul>



Type de mesure		Description	Interprétation
	<b>ométrie (DXA)</b>	<p>masse adipeuse et la densité osseuse;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectuée par un technicien en radiologie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En fonction des normes établies pour une population de référence.</li> </ul>
	<b>Analyse de la bio-impédance électrique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthode indirecte de mesure de la composition corporelle;</li> <li>• Basée sur la résistance et la réactance à un courant électrique;</li> <li>• Équations de régression (poids, taille, âge, résistance et réactance au courant) permettent le calcul de la masse hydrique totale. Par dérivation, calcul de la masse adipeuse et du pourcentage de masse adipeuse.</li> </ul>	
<b>Mesures biochimiques</b>	<b>Protéines viscérales et fonction immunitaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet d'attester de l'atteinte hépatique;</li> <li>• Le bilan hépatique peut permettre d'orienter l'intervention nutritionnelle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En fonction des normes établies pour une population de référence;</li> <li>• Aucun de ces paramètres ne peut être utilisé comme un marqueur fiable de l'état nutritionnel.</li> </ul>
<b>Scores composites</b>	<b><i>Royal Free-Hospital-Subjective Global Assessment (RFH-SGA)</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 paramètres : IMC calculé à partir du poids sec, circonférence musculaire brachiale et apport alimentaire (adéquat, inadéquat, négligeable).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon un algorithme, 3 classifications possibles: Pas de malnutrition, suspicion de malnutrition ou modérément malnutri et sévèrement malnutri.</li> </ul>

Un deuxième facteur rendant difficile l'évaluation nutritionnelle lors de maladies hépatiques est le fait que la prévalence de la malnutrition varie grandement selon la méthode d'évaluation utilisée, la littérature rapportant une prévalence allant de 60 à 95% (Vieira et al., 2013). Ceci est en lien notamment avec l'absence d'outils objectifs rigoureusement validés et facilement applicables dans le cadre clinique pour la population de patients cirrhotiques. En effet, plusieurs auteurs ont tenté de comparer les divers outils disponibles pour l'évaluation nutritionnelle lors de cirrhose et ont obtenu des résultats parfois similaires, parfois hétérogènes. Une étude transversale a démontré que la prévalence variait de 17% (IMC) à 94% (pli cutané tricipital (PCT)) avec une prévalence respective de 18% pour le poids corporel, 39% pour la circonférence musculaire brachiale, 62% pour l'ESG et 63% pour la circonférence brachiale (Vieira et al., 2013). Dans une autre étude transversale prospective auprès de patients cirrhotiques en clinique externe, 5% étaient classifiés comme étant malnutris par le biais de l'IMC, 12% avec le PCT, 13% avec la circonférence musculaire brachiale, 20 % à l'aide de l'ESG, 34% avec l'analyse de la bioimpédance électrique et 69% en utilisant la force de préhension (Fernandes et al., 2012). Ces études soutiennent les disparités marquées et la faible concordance entre les divers outils d'évaluation de l'état nutritionnel. À l'opposé, une étude réalisée auprès de 70 patients cirrhotiques en attente de transplantation orthotopique du foie a démontré une corrélation entre l'ESG et l'IMC, la force de préhension, l'IMC en considérant le poids « sec » et la circonférence musculaire brachiale (Marr et al., 2017). Ainsi, dans le but de pallier aux limites de l'ESG, des combinaisons d'outils sont fréquemment utilisées pour étudier la malnutrition. Malgré le fait que des amalgames d'outils semblent améliorer le dépistage de la malnutrition, la combinaison idéale d'outils d'évaluation nutritionnelle demeure à déterminer.

Tel que mentionné antérieurement, l'utilisation combinée de diverses techniques pourrait représenter la solution pour évaluer l'état nutritionnel de façon optimale en présence de cirrhose. Toutefois, en lien avec les diverses difficultés mentionnées précédemment et étant donnée la nature exploratoire de notre projet, nous avons retenu l'ESG comme seule méthode d'évaluation de l'état nutritionnel. Dans les lignes directrices publiées par l'ESPEN en 2002, il est souligné que l'outil utilisé pour le dépistage nutritionnel devrait avoir un haut degré de validité prédictive. Aucune des méthodes mentionnées précédemment n'a été validée en ce

sens dans le cadre des maladies hépatiques chroniques (Kondrup, 2003, 2006). En contrepartie, malgré ses limites, l'ESG s'avère un outil justifié, intéressant et pertinent et reste une méthode couramment utilisée dans ce contexte puisque l'ESPEN considère qu'il contient la plupart des éléments nécessaires à l'évaluation nutritionnelle lors de cirrhose (Kondrup, 2006). Aussi, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la méthode optimale permettant d'évaluer l'état nutritionnel lors de cirrhose, nous estimons que l'évaluation nutritionnelle devrait être considérée comme obligatoire dans les soins de routine des patients atteints de maladie hépatique chronique.

### **5.1.3. Continuum de la malnutrition**

La malnutrition est présente sur un continuum. Or, dans le cadre de notre projet de recherche, la petite taille d'échantillon n'a pas permis d'étudier plus amplement le degré de sévérité de la malnutrition. Au sein de notre cohorte cirrhotique, 30% avaient un dépistage de malnutrition légère et 4% de malnutrition modérée. Aucun de nos participants n'a obtenu de score de malnutrition sévère. À des fins d'analyses statistiques, nous avons combiné les sous-groupes. Or, les études démontrent que la prévalence et la sévérité de la malnutrition augmentent avec la progression de la maladie et la décompensation associée, et ce, même chez les patients non-hospitalisés (Carvalho and Parise, 2006; Huisman et al., 2011). En effet, les résultats d'une étude réalisée auprès de 300 patients atteints de cirrhose indiquaient que 10%, 8% et 2% des individus avec un score de Child-Pugh C, B et A respectivement souffraient de malnutrition sévère et 47%, 45% et 19% de malnutrition modérée. Considérant que 36% de nos patients avaient une cirrhose de classe C, nous nous serions attendus à avoir plus d'individus malnutris et plus sévèrement au sein de notre cohorte. En contrepartie, la malnutrition légère est également présente chez les individus avec une cirrhose de classe C, la même étude révélant que 37% des sujets étaient légèrement malnutris (Carvalho and Parise, 2006). Ces résultats impliquent que la malnutrition lors de cirrhose avancée n'est pas exclusivement sévère et que nos résultats sont cohérents.

En outre, quelques éléments peuvent expliquer nos résultats. Les patients en milieu hospitalier peuvent bénéficier d'une évaluation nutritionnelle par une nutritionniste. Au sein

du département d'hépatologie de l'hôpital Saint-Luc, une nutritionniste est en charge des patients cirrhotiques. Les individus sur la liste d'attente pour une transplantation orthotopique du foie font partie des priorités du département. Afin d'assurer leur éligibilité à la greffe, ils sont rencontrés et évalués lors d'une hospitalisation et reçoivent l'enseignement approprié à leur état nutritionnel dans l'attente de la transplantation hépatique ainsi qu'un régime alimentaire adapté en centre hospitalier pour la durée de leur séjour. Dans le but de préserver leur état nutritionnel jusqu'à la transplantation orthotopique du foie, ils sont susceptibles d'être suivis plus étroitement que les patients qui ne sont pas admissibles à une greffe lors d'hospitalisations subséquentes. D'autre part, d'autres individus qui présentent une perte de poids importante non-intentionnelle, une décompensation ou qui s'alimentent peu à l'hôpital seront plus rapidement référés en nutrition par un médecin ou par un autre professionnel de la santé. En contrepartie, les individus hospitalisés pour une chimioembolisation transartérielle ne sont pas rencontrés par la nutritionniste en raison de leur admission élective et de leur court séjour en milieu hospitalier. Dans ces conditions, il est possible de croire que la plupart d'entre eux ont une cirrhose compensée et présentent moins de malnutrition. En dernier lieu, le choix de l'ESG comme méthode d'évaluation peut également avoir contribué à la sous-estimation des individus sévèrement malnutris. Divers éléments considérés dans l'ESG tels que les infections, les symptômes gastro-intestinaux (vomissements, nausées, diarrhées, constipation) et l'ascite sont traités par le corps médical à l'aide de médicaments et d'interventions diverses (ponctions d'ascite). De ce fait, il est probable que la gravité des signes et symptômes et d'autres conditions ait été atténuée voire même résolue avant l'inclusion des participants dans notre étude. Or, leur diminution ou leur résolution ne signifie pas pour autant que ces individus ne souffrent pas de malnutrition. De plus, la durée de séjour des patients varie largement et leur moment d'inclusion dans l'étude également. Ainsi, les individus les plus susceptibles de souffrir de malnutrition sévère sont pris en charge plus rapidement que les individus modérément et légèrement malnutris. Considérant ces éléments, il est possible que la prise en charge des divers facteurs contribuant à la malnutrition, les interventions nutritionnelles associées, le choix de la méthode et des biais de sélection expliquent que nous n'ayons pas eu de dépistage d'individus sévèrement malnutris. Ces arguments nous amènent à statuer sur l'importance de réaliser rapidement un dépistage de la malnutrition afin de prendre en considération tous les éléments qui contribuent à son développement. Une intervention

rapide permettrait certainement de mieux catégoriser l'état nutritionnel et le degré de malnutrition. En outre, il est primordial de souligner que la détection précoce d'une malnutrition, même légère, permettrait d'intervenir avant qu'elle ne s'aggrave. Afin de pallier à ces éléments dans un contexte de recherche, il serait pertinent de revoir le processus de sélection des participants.

#### **5.1.4. La malnutrition en milieu hospitalier**

Cinq sujets non-cirrhotiques ont obtenu un dépistage de malnutrition positif (28%), tous classifiés de malnutrition légère. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Les sujets non-cirrhotiques ont été recrutés à l'urgence. D'emblée, il n'y a pas de consultation en nutrition à l'urgence de l'hôpital Saint-Luc, sauf quelques exceptions. En contrepartie, bien que l'urgence ait été sélectionnée comme lieu de recrutement pour les sujets non-cirrhotiques, il est possible que les individus qui consultent soient malnutris puisque tous les individus admis à l'hôpital proviennent de l'urgence. En effet, la malnutrition est présente en milieu hospitalier et prévalente lors de l'admission. Au sein d'une étude prospective d'envergure à l'échelle canadienne, la prévalence de la malnutrition à l'admission, évaluée à l'aide de l'ESG, s'élevait à 45% (Allard et al., 2016). Cet élément peut expliquer qu'une proportion des participants non-cirrhotiques ait un état nutritionnel sous-optimal (malnutrition légère). Nous devons également mentionner la présence d'un biais de sélection dans ce groupe. Cette étude pilote fait partie d'un projet de recherche plus large à multiples volets incluant le développement d'un outil d'évaluation de l'état nutritionnel. À cette fin, tous les participants recrutés, incluant les sujets non-cirrhotiques, devaient avoir préalablement subi une tomodensitométrie de la région abdominale et pelvienne. Par la nécessité de ce critère d'inclusion supplémentaire, le groupe de sujets non-cirrhotiques s'est avéré moins représentatif de la population générale qu'initialement prévu et ne permet pas d'inférer les résultats obtenus.

### **5.1.5. Solutions proposées pour une évaluation optimale de l'état nutritionnel lors de cirrhose**

Certains auteurs ont proposé des alternatives alors que d'autres se sont avancés vers de nouvelles méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel. Ainsi a été suggéré l'angle de phase, un marqueur nutritionnel obtenu directement par l'analyse de la bioimpédance. Au sein d'une étude prospective ( $N=249$ ), la fréquence de la malnutrition, mesurée avec l'angle de phase (malnutrition=angle de phase  $\leq 4.9^\circ$ ) était de 54% avec cet outil (Ruiz-Margáin et al., 2015). Plus encore, des analyses effectuées uniquement chez les patients avec une cirrhose compensée selon le score de Child-Pugh ( $<7$ ) et le score MELD ( $<14$ ) démontraient une prévalence de 37% et de 50%, respectivement. En présence d'une cirrhose décompensée, la prévalence de la malnutrition s'élevait à 71% et 60% (Ruiz-Margáin et al., 2015). Ce marqueur s'avère intéressant puisqu'il n'est pas soumis à des équations de prédictions. Il pourrait être pertinent pour dépister la malnutrition chez les sujets avec une cirrhose compensée. Dans le même ordre d'idée, la sarcopénie, une déplétion sévère de la masse musculaire squelettique, est une des composantes majeures de la malnutrition. La tomодensitométrie est un outil de référence pour quantifier la masse musculaire squelettique par le biais de l'index musculaire squelettique (IMS). La tomодensitométrie représente une technique objective et reproductible fréquemment réalisée chez les sujets cirrhotiques en milieu hospitalier. De ce fait, elle constitue une avenue potentielle pour évaluer objectivement l'état nutritionnel lors de cirrhose et identifier la sarcopénie (Montano-Loza et al., 2012). Bien que ces nouvelles méthodes méritent que l'on s'y attarde, de plus amples études doivent être réalisées à l'aide de ces outils afin de valider les valeurs seuils et leur utilisation au sein de la population cirrhotique (Ruiz-Margáin et al., 2015). À cet effet et tel que mentionné plus haut, notre équipe complète actuellement une étude sur la validation d'outils d'évaluation de l'état nutritionnel des patients cirrhotiques.

## **5.2. Encéphalopathie hépatique**

L'EH est un désordre neuropsychiatrique complexe résultant d'une atteinte hépatique. Elle peut être catégorisée comme étant latente ou encore manifeste, chacune des catégories

comprenant divers grades. L'EH minimale est le degré le plus léger qui peut être diagnostiqué uniquement par des tests psychométriques.

## **5.2.1. Difficultés liées au diagnostic**

### **5.2.1.1. Classification au dossier médical**

La prévalence de l'EH au sein de notre groupe de patients cirrhotiques était de 12% au dossier médical. La littérature indique, quant à elle, une prévalence plus élevée, bien que variable, allant de 30 à 50% (Agrawal et al., 2015; Patidar and Bajaj, 2015). Les difficultés associées au diagnostic de l'EH représentent une limite de cette étude. Plusieurs éléments permettent d'expliquer la disparité du pourcentage obtenu dans notre cohorte avec celles des autres études. Premièrement, nous observons un manque d'application d'une nomenclature standardisée entre les divers centres ainsi qu'au sein d'un même milieu entre les hépatologues et les autres médecins, rendant ainsi difficile la catégorisation des patients. En effet, il n'existe pas de nomenclature standard. Au-delà des divergences reliées à la nomenclature, nous observons également un manque de description de l'EH dans les dossiers médicaux. En effet, une minorité de médecins indiquent le grade de l'EH alors que le type et l'évolution temporelle sont rarement décrits voire absents. En effet, la plupart des systèmes de nomenclature sont liés à la subjectivité de l'examineur jusqu'au stade le plus avancé (coma) et ne sont pas reproductibles entre les examinateurs (Bajaj, 2010). Pour pallier à ces limites, l'implantation d'une classification multiaxiale, telle que celle proposée par les lignes directrices de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) et de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL), permettrait d'uniformiser la description et la catégorisation de l'EH entre les divers centres de soins de santé et les centres de recherche à travers les pays (Vilstrup et al., 2014). Cette étape s'avère primordiale pour standardiser les pratiques et encourager les cliniciens à noter ces éléments aux dossiers. De plus, ceci faciliterait la recherche clinique et permettrait surtout d'améliorer les soins et l'état des patients. Toutefois, il faut également considérer que la nomenclature de l'EH est susceptible d'évoluer à mesure que la compréhension de ce processus neuropsychiatrique complexe progressera (Dharel and Bajaj, 2015).

Deuxièmement, le processus des dysfonctionnements neurocognitifs conduisant à l'EH semble être un processus dynamique et continu qui varie constamment d'un état à un autre plutôt qu'ancré dans des entités distinctes (Dharel and Bajaj, 2015). Ainsi, les classifications catégorisant les divers signes et symptômes cliniques suggèrent que l'état des patients se trouve naturellement dans les subdivisions correspondantes alors qu'en réalité, les distinctions nettes existent rarement et de nombreux patients peuvent se situer sur la ligne de délimitation entre deux catégories (Ortiz et al., 2007). Le caractère variable de l'EH permet d'expliquer qu'il soit difficile de diagnostiquer et de catégoriser les patients en fonction des signes et symptômes cliniques qu'ils présentent. À cette fin, un consensus d'experts de l'*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN) a proposé, en 2011, une approche mettant de l'avant une classification continue de la sévérité de l'EH plutôt que catégorielle. Elle implique que les patients soient considérés comme stable ou instable et qu'ils puissent alterner d'un état à un autre au fil du temps (Bajaj et al., 2011b). Il serait intéressant de valider cette proposition dans les études cliniques sur le sujet afin de vérifier si elle simplifie le diagnostic et peut être généralisée.

#### **5.2.1.2. Épisode(s) antérieur(s) d'encéphalopathie hépatique**

À la lecture des dossiers médicaux, une proportion élevée (37%) de sujets cirrhotiques avait un ou plusieurs antécédents d'EH. Cependant, il apparaît difficile de compiler le nombre exact d'épisodes d'EH. En effet, les épisodes colligés sont ceux survenus au centre hospitalier, rapportés par les patients ou leurs proches ou encore dans des dossiers médicaux transférés au sein du réseau de la santé. Il est donc probable que les patients aient eu plus d'épisodes qu'indiqués. Il est aussi possible que des patients aient déjà subi un épisode antérieur sans que celui-ci ne soit diagnostiqué par l'équipe traitante, par exemple dans le cas de l'EH de grade I présentant des signes ténus et dans le cas de l'EH minimale qui nécessite des tests psychométriques qui ne sont pas réalisés d'emblée chez les patients. De plus, les informations relatives aux épisodes sont partielles et ne permettent pas de compléter la classification avec certitude et précision. En contrepartie, nous croyons primordial que des mesures soient mises en place pour colliger l'historique d'EH puisque des antécédents d'EH augmenteraient le risque de souffrir d'épisodes subséquents en plus des conséquences déjà nombreuses



attribuées à celle-ci (Vilstrup et al., 2014). La reconnaissance de cette entité et l'enseignement des signes et symptômes peut représenter une avenue potentielle. Bajaj et al. ont récemment développé un journal pour les proches aidants leur permettant de dépister l'EH et propose une démarche systématique afin que les patients soient référés à un médecin ou un centre de soin le plus rapidement possible (Bajaj et al., 2016). La tenue de ce type de journal pourrait faciliter la collecte d'informations sur les épisodes et la transmission des données au réseau de la santé. Finalement, ces mêmes auteurs ont développé le *HE Grading Instrument* (HEGI), un outil généré spécifiquement pour les cliniciens. Cet instrument a pour but d'aider les médecins à déterminer si un patient avec un historique d'EH présente un épisode d'EH manifeste. Nous croyons que cet outil serait facilement applicable en clinique externe et en milieu hospitalier (Bajaj et al., 2016). La validation de ces outils pourrait soutenir les patients, les proches aidants et les cliniciens à dépister, répertorier l'EH et les antécédents d'EH et prévenir la survenue d'épisodes ultérieurs ou la détérioration du patient.

### **5.2.1.3. Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale (CHESS)**

Dans le cadre de notre étude, deux tests diagnostiques ont été sélectionnés ; le CHESS et le Stroop EncephalApp. Le CHESS est un questionnaire rapide de 9 questions pour dépister l'EH de tous grades. À l'aide d'énoncés dichotomiques, il évalue l'orientation du patient, sa vigilance, sa capacité à répondre aux commandes et à parler. À notre connaissance, notre étude est l'une des premières à avoir utilisé le CHESS pour le diagnostic de l'EH en centre hospitalier. Le test réalisé au sein de notre cohorte de sujets cirrhotiques n'a pas permis de dépister l'EH chez les patients diagnostiqués par l'équipe traitante. Les patients cirrhotiques encéphalopathes au moment du recrutement ( $N=6$ ) ont tous obtenu un score de 0 à 2 au CHESS, un score inférieur à 3 points indiquant un diagnostic d'EH négatif. Les questions les plus fréquemment échouées par les participants cirrhotiques et non-cirrhotiques étaient liées à la désorientation temporelle (mois et jour de la semaine). À notre avis, bien que les énoncés composant le CHESS aient été sélectionnés par un groupe multidisciplinaire et qu'ils couvrent différentes manifestations neurologiques et altérations de l'autonomie présentes lors d'EH, celles-ci ne sont pas uniquement spécifiques à l'EH. En effet, la désorientation temporelle est également inhérente à d'autres situations (ex : délirium, démence). Si le test n'a pas permis

d'identifier les patients souffrant d'EH latente, il n'est pas possible de se prononcer sur son efficacité à dépister l'EH manifeste puisque notre devis excluait les participants avec EH de grade III et IV à des fins de considérations éthiques. Il serait pertinent de réitérer le CHESSE avec des sujets souffrant d'EH manifeste dans le but de valider son utilisation dans le cadre d'EH de stade avancé. Les auteurs ont également soulevé que le CHESSE n'est pas un test adéquat pour le dépistage de l'EH minimale. Ils suggèrent que les patients ayant un score nul subissent une évaluation supplémentaire avec des tests neuropsychologiques ou neurophysiologiques pour exclure l'EH minimale (Ortiz et al., 2007). Finalement, il n'est pas possible de comparer nos résultats avec ceux d'autres études, ce test n'ayant pas été utilisé dans d'autres devis. Les caractéristiques sélectionnées doivent être corroborées par des études supplémentaires dans d'autres centres et pays afin de valider le CHESSE comme échelle clinique pour le dépistage de l'EH. Considérant ces éléments, nous croyons que le CHESSE ne peut être utilisé seul pour dépister l'EH.

#### **5.2.1.4. Stroop EncephalApp**

Il n'existe pas de tests diagnostiques standards pour l'EH minimale (Wunsch et al., 2011). Afin de vérifier la présence de cette entité au sein de notre cohorte de sujets cirrhotiques, nous avons sélectionné le Stroop EncephalApp récemment proposé par Bajaj et al. (Bajaj et al., 2013). Cette application évalue la vitesse psychomotrice et la flexibilité cognitive. Nos résultats, obtenus à l'aide du Stroop EncephalApp, suggèrent que 93% des sujets cirrhotiques de notre cohorte souffrent d'EH minimale. Il nous semble peu probable qu'une telle proportion de patients soient atteints d'EH minimale. Plus encore, le test émet un diagnostic positif chez près de 85% des sujets non-cirrhotiques. Encore une fois, si le Stroop EncephalApp permet de dépister des troubles cognitifs, il apparaît impossible qu'une telle proportion de notre groupe non-cirrhotique ait un diagnostic positif. Dans une étude prospective d'envergure ( $N=437$ ), 54% des patients affichaient un diagnostic d'EH minimale. Les auteurs avaient également utilisé deux autres outils, le *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES), la méthode étalon actuelle pour le diagnostic de l'EH dans un contexte de recherche et l'*Inhibitory control test* (ICT) pour comparer l'application. Lorsque les valeurs seuils de l'application étaient générées à l'aide du PHES ou de l'ICT,

respectivement 37% et 54% des participants obtenaient un diagnostic positif (Allampati et al., 2016). Au sein d'une cohorte de validation, Allampati et al. démontraient un diagnostic positif d'EH chez 51% des cirrhotiques ( $N=121$ ) avec les normes ajustées pour l'âge, le sexe et l'éducation. Les résultats obtenus avec les normes basées sur le PHES et l'ICT révélaient que 42 et 55% des sujets affichaient un diagnostic positif (Allampati et al., 2016). À notre connaissance, notre étude est la seule ayant utilisé ce test psychométrique outre les études du groupe ayant développé cette application.

Plusieurs limites peuvent avoir influencé les résultats du Stroop EncephalApp. D'une part, les conditions de déroulement du test n'étaient pas optimales. Il s'avère difficile de contrôler divers éléments propres au milieu hospitalier tels que les bruits ambiants (ex : machineries, chambre partagée, présence de visite au chevet, etc.) et l'interruption du test par l'arrivée du personnel de soin et divers professionnels pour une intervention médicale (ex : tournée du médecin, prise de sang, mesure de la tension artérielle et des signes vitaux, heure de la médication, examens cliniques, etc.). Certaines conditions auraient pu optimiser les résultats. Ainsi, il aurait été préférable de disposer d'une pièce isolée où les participants auraient pu réaliser le test calmement ce qui aurait certainement favorisé leur concentration. Toutefois, il s'avère difficile de mobiliser certains patients souffrant d'ascite, d'œdème ou encore ayant une perte de leurs capacités fonctionnelles. Considérant les éléments précédents, il est possible que le test ne soit pas compatible avec le milieu hospitalier, mais plus approprié dans le cadre de cliniques externes. D'autre part, avec le vieillissement de la population, les altérations cognitives due à diverses conditions autres que l'EH, telle que la démence, représentent un élément à considérer. Pour minimiser ces possibilités, Allampati et al. avaient exclu les patients âgés de plus de 65 ans, ceux qui présentaient des signes ou des antécédents de démence, et ayant un faible score au *Mini Mental State Examination* (Allampati et al., 2016). L'âge maximal des participants de notre étude avait été établi à 75 ans afin d'optimiser le recrutement. La lecture des dossiers médicaux permettait l'exclusion des individus à risque de présenter des altérations cognitives décelées et évaluées par le corps médical. Toutefois, l'évaluation cognitive n'étant pas effectuée d'emblée chez tous les sujets, il est possible que certains aient des atteintes cognitives sous-jacentes non-diagnostiquées. Plus encore, dans le contexte hospitalier, le délirium est une condition fréquente. Plus particulièrement, le délirium

hypoactif, caractérisé par la léthargie, la somnolence, la lenteur notamment n'est pas toujours décelé précocement. Un autre élément d'explication à considérer est la familiarité des sujets avec la technologie utilisée, soit la tablette électronique iPad. Selon Bajaj et al. cet élément ne constitue pas une limite puisqu'en dépit d'un faible pourcentage de sujets cirrhotiques (24%) et de contrôles (27%) familiers avec une tablette électronique au sein de leur étude, il n'y avait pas de différence significative des résultats entre les individus qu'ils aient été antérieurement exposés à cette technologie ou non (Bajaj et al., 2013). Toutefois, les études de validation de Bajaj et ses collaborateurs excluant les sujets âgés de plus de 65 ans, il se peut que la capacité d'adaptation au-delà de cet âge soit moindre et influence les résultats en dépit que tous les sujets aient bénéficié de consignes et de pratiques pour se familiariser avec le test avant de débiter celui-ci. Plusieurs participants de nos cohortes n'étaient pas familiers avec ce type de technologie et plus particulièrement les plus âgés. Cet élément serait à vérifier avec des cohortes de patients ayant plus de 65 ans pour valider l'utilisation d'une telle application chez ce type de clientèle. Finalement, les auteurs ont mentionné que le niveau d'éducation des patients cirrhotiques de leur recherche était relativement élevé ( $14 \pm 2$  ans). Ils stipulent qu'une validation supplémentaire est nécessaire chez ceux qui ont moins d'années d'éducation (Bajaj et al., 2015). Le niveau d'éducation de notre cohorte de cirrhotiques était inférieur (12 ;11-13 ans) (Formation professionnelle, diplôme d'études professionnelles, écoles des métiers). Ainsi, il est plausible que les résultats obtenus au sein de notre projet pilote soient biaisés par les normes établies à l'aide d'une cohorte avec un degré d'éducation élevé. Plus spécifiquement, le diagnostic de l'EH minimale est limité par le manque d'outils qui peuvent potentiellement être appliqués au sein du réseau de la santé sans nécessiter l'expertise d'un psychologue ou d'un neurologue. Les tests psychométriques semblent prometteurs en raison de leur sensibilité élevée et de leur faible coût, mais les résultats varient en fonction de l'âge et de l'éducation. Par ailleurs, la démonstration d'une déficience cognitive qu'elle soit effectuée avec l'application Stroop EncephalApp ou tout autre test suggéré pour le dépistage de l'EH minimale devrait être interprétée à la lumière de l'état clinique des sujets puisque ces modalités sont sensibles mais non spécifiques à l'EH minimale (Bajaj et al., 2013).

En dernier lieu, il est important de mentionner que nos résultats ont été comparés aux normes américaines. L'absence de différence du diagnostic de l'EH entre le groupe de patients

cirrhotiques et non-cirrhotiques dénote un problème au niveau de l’outil. Ainsi, afin de valider les résultats obtenus dans notre étude, nous sommes actuellement dans le processus de générer des normes canadiennes pour l’application Stroop EncephalApp en collaboration avec sept universités canadiennes. Celles-ci contribuent à recruter des sujets sains dans le but de former une cohorte de validation à l’échelle canadienne. Les divers centres sont chargés de recruter 50 participants, soit un total de 350 participants pour l’ensemble du Canada. Ces normes seront comparées avec les normes américaines déjà établies. À la suite de la validation des normes canadiennes, de nouvelles analyses seront effectuées avec les données brutes des participants de notre étude afin de confirmer ou d’infirmier le diagnostic de l’EH.

#### **5.2.1.5. Considérations communes aux deux tests psychométriques**

Une autre limite réside dans le fait que le diagnostic de l’EH n’a été réalisé qu’à une seule occasion lors de cette étude. Aussi, la totalité des patients avec un diagnostic d’EH étaient traités avec des médicaments au moment des tests diagnostiques réalisés par notre équipe. Considérant que les symptômes neurologiques et neuropsychologiques des patients atteints d’EH peuvent changer au fil du temps, le résultat de ces deux examens neurologiques réalisés au même moment pourraient ne pas représenter entièrement le statut global de chaque sujet cirrhotique. Ainsi, il est fort probable que des changements soient survenus dans l’état cognitif des participants depuis le diagnostic initial effectué par l’équipe traitante.

Il existe de nombreux outils permettant le dépistage de l’EH allant des échelles cliniques simples à des tests informatisés sophistiqués. Cependant, le choix des tests appropriés pour effectuer le dépistage diffèrent selon l’acuité de la présentation et le degré de déficience (Vilstrup et al., 2014). Plus encore, le temps, l’expertise requise, le contexte et le coût associé à certaines de ces méthodes représentent des contraintes à considérer dans le choix de l’outil. À cet effet, l’utilisation de tests relativement plus rapides tels que le CHES et le Stroop EncephalApp représente une option éventuelle pour accroître le taux de dépistage et la prise en charge ultérieure de ces patients. En considérant les éléments précédemment mentionnés, de plus amples études sont nécessaires pour valider leur utilisation dans le dépistage et diagnostic d’EH. Par ailleurs, bien qu’il y ait plusieurs méthodes de dépistage,

aucune d'entre elles n'est valable pour l'ensemble du spectre de l'EH, de l'EH minimale au stade le plus avancé caractérisé par un coma profond (Bajaj, 2010).

### **5.2.2. Encéphalopathie hépatique et malnutrition**

Il n'a pas été possible de démontrer une relation entre la malnutrition et le risque de développer l'EH. Il n'y avait pas de différence significative entre les sujets cirrhotiques malnutris et non-malnutris et la proportion d'individus encéphalopathes parmi ces deux groupes. Le manque d'outils étalons permettant le diagnostic de la malnutrition et de l'EH limitent l'étude de cette relation. En effet, nos données présentaient une faible proportion d'individus malnutris et encéphalopathes. Les résultats des études relevées dans la littérature sont contradictoires en ce qui a trait à l'impact de la malnutrition sur le risque de développer un trouble cognitif tel que l'EH. Dans une étude prospective réalisée auprès de 300 patients cirrhotiques hospitalisés, la prévalence d'EH minimale et manifeste étaient significativement plus élevée chez les sujets avec une déplétion musculaire ou une diminution de la force de préhension (Merli et al., 2013). La malnutrition protéique était un facteur prédicteur indépendant de l'EH minimale. Kalaitzakis et al. ont démontré, chez 128 cirrhotiques, que le temps requis pour compléter un test de connexion des nombres, un test neuropsychiatrique, était indépendamment corrélé à la malnutrition (Kalaitzakis et al., 2007). Cependant, Sörös et al. ont obtenu des résultats opposés. En effet, dans une cohorte de 223 patients atteints de cirrhose non-alcoolique, ils ont évalué l'état nutritionnel et le statut métabolique en lien avec l'EH. L'état nutritionnel était mesuré par le biais de divers outils dont l'IMC, le PCT, la surface musculaire brachiale et la bioimpédance électrique. Les auteurs n'ont démontré aucune différence significative de l'état nutritionnel et du catabolisme tissulaire entre les participants encéphalopathes et non-encéphalopathes (Sörös et al., 2008). Dernièrement, Ruiz-Margáin et al. démontraient une différence significative entre les groupes suite à la stratification du développement de l'EH selon l'état nutritionnel évalué à l'aide de l'angle de phase. L'incidence de l'EH était significativement supérieure chez les patients souffrant de cachexie comparativement aux sujets exempts de malnutrition (39% vs 13%, respectivement) (Ruiz-Margáin et al., 2016). Ainsi, il persiste un besoin d'études prospectives dans le but de

documenter le risque de développer des complications telles que l'EH chez les patients avec une maladie hépatique chronique en relation avec leur statut nutritionnel.

Bien que l'état nutritionnel ait été considéré comme un indicateur pronostic important de la cirrhose, son rôle dans l'EH n'a pas été systématiquement défini. En effet, plusieurs éléments ont été suggérés pour expliquer les altérations cognitives en présence de malnutrition tels que les déficits énergétiques, les carences nutritionnelles et une combinaison de ceux-ci (Bémeur et al., 2010). Des déficiences en micronutriments, communément présentes lors de maladies hépatiques, peuvent avoir des effets indésirables sur le cerveau et ainsi provoquer directement l'EH ou par le biais d'interactions avec les mécanismes conduisant à l'EH (Amodio et al., 2014). Parmi celles-ci on retrouve notamment la vitamine A, D et E et des vitamines du complexe B. De plus, certains minéraux et éléments traces auraient potentiellement un rôle à jouer tels que le zinc, le magnésium, le manganèse, le cuivre et le fer et le sélénium (Bémeur and Butterworth, 2014). Malgré que ces éléments soient d'intérêt, ils n'ont pas été investigués dans le cadre de cette étude. Une évaluation nutritionnelle et des analyses biochimiques permettraient le diagnostic de ces carences. Certains nutriments pourraient potentiellement être combinés avec les traitements médicaux utilisés actuellement pour traiter de l'EH.

### **5.3. Qualité de vie**

La qualité de vie relative à la santé est un concept complexe et multidimensionnel qui reflète l'impact de trois domaines de la santé tels que perçu par les patients sur leur bien-être : la santé physique, psychologique et sociale (Rojas-Loureiro et al., 2017).

#### **5.3.1. Association entre la cirrhose et la qualité de vie**

Nos résultats démontrent que seules deux dimensions du questionnaire généraliste SF-36 (activité physique (PF) et santé perçue (GH)) était statistiquement différentes au sein de notre étude entre les sujets cirrhotiques et non-cirrhotiques. La littérature démontre une altération de la qualité de vie, toutes dimensions confondues, lorsque les sujets cirrhotiques

sont comparés à la population générale et ce, dans différents pays (Afendy et al., 2009; Arguedas et al., 2003; Häuser et al., 2004; Marchesini et al., 2001; Moscucci et al., 2011). Toutefois, l'étude de Marchesini et al. réalisée auprès de 533 individus cirrhotiques révèle que les différences les plus marquées étaient observées au sein des limitations dues à l'état physique (RP) et la santé perçue (GH) (Marchesini et al., 2001). Ces résultats sont relativement similaires aux nôtres. Nos données n'ont pas été comparées aux normes populationnelles. Le groupe de patients non-cirrhotiques devait initialement représenter la population canadienne. Toutefois, les biais de sélection expliqués antérieurement rendent impossible l'inférence des résultats obtenus auprès de la cohorte de patients non-cirrhotiques à la population générale et peuvent expliquer que la différence n'ait pas atteint le degré de signification statistique.

### **5.3.2. Association entre la malnutrition et la qualité de vie**

Les résultats de notre étude supportent notre hypothèse de recherche soit que la malnutrition est associée à une moindre qualité de vie. En effet, nous avons démontré une diminution significative de la qualité de vie chez les sujets malnutris, et ce pour toutes les dimensions, comparativement aux sujets non-malnutris. Toutefois, peu d'études ont évalué l'impact de la malnutrition sur la qualité de vie lors de cirrhose. Une étude a démontré que les composantes physiques du SF-36 étaient significativement inférieures alors que les composantes mentales présentaient une tendance à la baisse chez les sujets cirrhotiques malnutris (Huisman et al., 2011). D'autres auteurs ont investigué cette relation à l'aide d'un questionnaire spécifique, le CLDQ. Ainsi, dans une étude observationnelle ( $N=127$ ), 60% des patients avaient une perception altérée de leur qualité de vie. Parmi ceux-ci, 72% étaient malnutris selon l'ESG. La malnutrition était un facteur significativement associé à une pauvre qualité de vie. Les caractéristiques les plus limitantes chez les individus malnutris étaient la présence de douleurs, l'exacerbation de la dyspnée lors des activités quotidiennes, une diminution de l'appétit, une faiblesse généralisée, des difficultés à soulever des objets lourds et une diminution de l'énergie (Rojas-Loureiro et al., 2017). Une autre étude prospective ayant également utilisé le CLDQ afin d'évaluer les facteurs prédicteurs de la qualité de vie chez des sujets cirrhotiques d'une clinique ambulatoire présentait des résultats semblables. Un faible



IMC était associé à de faibles scores et ce, indépendamment de la gravité de la maladie hépatique sous-jacente, de la présence d'ascite ou du niveau d'albumine sérique (Thiele et al., 2013). Si ces résultats vont dans le même sens que notre hypothèse, il faut cependant être prudent quant à l'estimation de l'état nutritionnel par le biais de l'IMC. Notre étude est l'une des premières à investiguer l'influence de la malnutrition sur la qualité de vie lors de cirrhose à l'aide du SF-36 et permet de confirmer notre hypothèse de départ. Plus encore, il apparaît que la malnutrition affecte la plupart des sphères de la qualité de vie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer nos données. Nous n'avons pas pu analyser la relation entre le degré de la malnutrition et la qualité de vie puisqu'aucun de nos sujets n'étaient sévèrement malnutris et une trop faible proportion était modérément malnutris. Ainsi, il serait pertinent et intéressant de réaliser une étude avec un échantillon de plus grande taille afin de permettre l'analyse de sous-groupe en fonction du degré de malnutrition.

#### **5.3.2.1. Association entre le carcinome hépatocellulaire et la qualité de vie**

Afin de valider l'association entre la malnutrition et la qualité de vie, nous avons réalisé une analyse complémentaire excluant les individus cirrhotiques atteints de carcinome hépatocellulaire. Cette analyse a révélé que 6 dimensions demeuraient significatives même après l'exclusion des patients ayant un carcinome hépatocellulaire. Il n'y avait plus de différence entre les sujets malnutris et non-malnutris pour l'activité physique (PF) et les douleurs physiques (BP). Dans un devis transversal incluant 101 patients atteints de maladie hépatique chronique et d'un cancer hépatocellulaire, toutes les dimensions du SF-36 affichaient un score inférieur comparativement aux normes générales (Bianchi et al., 2003). Lorsque pairés avec des sujets cirrhotiques, les participants avec un carcinome hépatocellulaire présentaient des différences significatives pour les douleurs physiques (BP) et les limitations dues à l'état physique (RP) (Bianchi et al., 2003). Ces résultats supportent en partie ceux observés au sein de notre étude et confirment l'idée que le carcinome hépatocellulaire puisse être significativement associé à une pauvre qualité de vie et plus particulièrement en lien avec des composantes principalement liées à la santé physique. Ces résultats ne sont toutefois pas supportés par l'étude de Kondo et al. ayant également comparé

des individus cirrhotiques avec un diagnostic de carcinome hépatocellulaire à des contrôles cirrhotiques pairés pour l'âge et le sexe. Bien que les deux groupes présentaient des scores inférieurs aux normes populationnelles, il n'y avait pas de différence significative entre eux (Kondo et al., 2007). Il est possible que la différence significative ait été perdue du fait de la faible taille de l'échantillon et non pas par la présence d'un carcinome hépatocellulaire. Plus d'études sont nécessaires afin de statuer sur la relation entre le carcinome hépatocellulaire et la qualité de vie à l'aide du SF-36.

### **5.3.3. Association entre l'encéphalopathie hépatique et la qualité de vie**

Un des objectifs primaires de notre étude était d'investiguer l'influence relative de l'encéphalopathie hépatique et d'antécédent(s) d'encéphalopathie hépatique sur la qualité de vie des sujets cirrhotiques. En lien avec le faible nombre de sujets présentant un diagnostic positif d'EH au moment de l'évaluation, nous n'avons pas été en mesure d'étudier plus amplement l'influence de cette entité au sein de notre étude. Toutefois, la littérature relève plusieurs études ayant démontré des associations entre l'EH et la qualité de vie. Une étude effectuée chez des sujets cirrhotiques ( $N=160$ ) a démontré une altération de 6 dimensions de la qualité de vie au sein des individus avec EH manifeste (56%) comparativement aux sujets avec EH latente (22%) et sans EH (22%) (Arguedas et al., 2003). Les sujets avec EH latente présentaient quant à eux une diminution de leur qualité de vie dans les dimensions associées à la santé mentale uniquement. Les auteurs suggèrent que le degré de l'EH était un déterminant du type de composantes de la qualité de vie affectées, l'EH latente était plutôt associée à une altération de la santé mentale tandis que l'EH manifeste était associée à des effets à la fois sur les aspects physiques et mentaux (Arguedas et al., 2003). Ces résultats ne sont pas supportés par l'étude de Mosccuci et al. ayant investigué l'impact de l'EH minimale sur la qualité de vie auprès de patients cirrhotiques hospitalisés ( $N=75$ ). Parmi eux, 43% avaient reçu un diagnostic d'EH minimale. L'activité physique (PF) une composante de la santé physique, était la seule dimension significativement diminuée chez les patients atteints d'EH minimale (Mosccuci et al., 2011). Montagnese et al. ont observé une association significative entre le statut neuropsychiatrique des patients, évalués à l'aide de test papier-crayon, et leur qualité de vie

(Montagnese et al., 2012). Les dimensions spécifiquement corrélées étaient les douleurs physiques (BP), la vitalité (VT), la santé perçue (GH), la vie et relations avec les autres (SF) et la santé psychique (MH). En outre, dans une étude prospective réalisée chez des sujets cirrhotiques ( $N=87$ ) dont 38% souffraient d'EH minimale, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de deux questionnaires : le SF-36 et le CLDQ. La comparaison de la qualité de vie des patients atteints de maladies hépatiques chroniques avec et sans EH minimale ne présentait pas de différence significative et ce, quel que soit le questionnaire utilisé (Wunsch et al., 2011). Finalement, Marchesini et al. ont démontré un impact de l'EH latente (minimale ou de grade I) sur 5 dimensions du SF-36 dont l'activité physique (PF), les limitations dues à la santé physique (RP), la santé perçue (GH), la vitalité (VT) et les limitations dues à l'état psychique (RE) (Marchesini et al., 2001). À la lumière de ces résultats, il est possible d'affirmer que l'EH a bel et bien un impact sur la qualité de vie des patients cirrhotiques. Néanmoins, la nature de celui-ci reste à déterminer puisque les études sur le sujet présentent des résultats hétérogènes pour un même grade et entre les différents grades. Par ailleurs, la plupart des études ont porté sur l'EH latente. Il est possible de croire que l'EH manifeste affecte de façon plus marquée la qualité de vie, mais que les études sur le sujet sont limitées par des considérations éthiques (altérations du jugement et aptitudes à participer de façon éclairée et appropriée).

### **5.3.3.1. Association entre les antécédents d'encéphalopathie hépatique et la qualité de vie**

Au sein de notre cohorte de sujets cirrhotiques, 37% d'entre eux avaient des antécédents d'EH. Lorsque leur qualité de vie était comparée à celle des sujets cirrhotiques sans antécédent, ils affichaient un score significativement inférieur pour deux dimensions sur huit, soient l'activité physique (PF) et les limitations dues à la santé physique (RP). Une autre étude a investigué cette relation et indique que 24% des 75 patients cirrhotiques hospitalisés avaient expérimenté des épisodes d'EH manifeste dans le passé. Ils présentaient une diminution de l'activité physique (PF), de la vie et relations avec les autres (SF) et de la vitalité (VT) (Moscucci et al., 2011). Lors d'une étude transversale incluant 212 patients cirrhotiques vus en clinique externe, 48% avaient des antécédents d'EH (Les et al., 2010). Une

analyse multivariée a révélé qu'un historique d'EH était considéré parmi les facteurs affectant la qualité de vie pour les composantes physiques et mentales du SF-36. Les auteurs ont également démontré que des épisodes antérieurs d'EH étaient considérés comme un facteur associé à une diminution de la qualité de vie de 6 dimensions sur 8 (Les et al., 2010). Ainsi, il semble que des épisodes antérieurs d'EH soient associés à une moindre qualité de vie possiblement par le biais de dommages cérébraux cumulatifs et potentiellement irréversibles (Bajaj et al., 2010; Riggio et al., 2011). Des études ont rapporté la persistance de déficits cognitifs après la résolution d'EH manifeste. Leurs résultats démontrent qu'il existe des effets résiduels sur la fonction cognitive, en particulier sur les fonctions exécutives, entraînant des troubles de l'apprentissage et de la mémoire de travail chez les patients atteints d'EH manifeste (Bajaj et al., 2010; Riggio et al., 2011). Ces dommages persisteraient même après le premier épisode malgré un traitement adéquat et un état mental normal. Cette détérioration de la performance psychométrique atteint éventuellement des domaines cognitifs plus fondamentaux tels que la vitesse psychomotrice, la capacité de changer de tâche et l'attention partagée avec un nombre croissant d'épisodes et d'hospitalisations chez les sujets souffrant d'EH manifeste (Bajaj et al., 2010). Encore une fois, nous pouvons confirmer qu'un historique d'EH influence négativement la qualité de vie lors de cirrhose. Cependant, c'est la nature de l'influence qui doit être définie.

Montagnese et al. ont publié des résultats intéressants sur la relation entre la qualité de vie et la connaissance des antécédents d'EH. Les individus qui avaient connaissance de leur historique d'EH (37%) avaient une meilleure qualité de vie que leurs homologues moins informés (Montagnese et al., 2012). Les auteurs ont également exposé la faible compréhension des patients à l'égard de l'EH et des traitements associés. Ces résultats étaient également observés chez les proches aidants. Ces éléments suggèrent un manque de transmission d'informations et d'enseignement des médecins aux patients et leurs proches sur l'EH. Plus encore, ils peuvent constituer un obstacle pour les médecins qui tentent d'optimiser les issues cliniques de leurs patients. À la suite de cette étude a été mis sur pied un outil éducatif comme stratégie de prévention de l'EH (Garrido et al., 2017). Les patients cirrhotiques avec un historique d'EH ( $N=39$ ) ont été recrutés et randomisés (contrôle ou intervention). Le groupe d'intervention a reçu en complément une session éducative sur l'EH d'une quinzaine de

minutes (physiopathologie, prévention et traitement médical). Les résultats démontrent que les connaissances sur l'EH, initialement limitées dans les deux groupes (questionnaire sur la sensibilisation à l'EH), étaient significativement différentes à la suite de l'intervention, le groupe ayant reçu l'enseignement démontrant une meilleure compréhension de l'EH et du traitement. De plus, à la suite d'analyses multivariées, l'intervention a permis de diminuer le risque d'hospitalisations liées à l'EH au cours de la période de suivi (12 mois) (Garrido et al., 2017).

Au-delà de l'EH, Volk et al. révélaient que les patients présentent un manque de connaissances adéquates quant à l'autogestion de leur maladie (cirrhose) dans le cadre d'une étude similaire (Volk et al., 2013). Les patients cirrhotiques ( $N=150$ ) étaient invités à répondre à un sondage papier-crayon constitué de 15 énoncés couvrant des sujets tels que l'alimentation, les produits en vente libre, les médicaments et les activités liées à la gestion de la cirrhose. Ainsi, 53% d'entre eux ont répondu adéquatement. Plus encore, les questions relatives à l'EH telles que les risques d'accidents de la route et le régime alimentaire figuraient parmi les questions les plus communément échouées. À la suite du questionnaire, les participants recevaient un cahier éducatif comprenant des informations sur la prévention et la gestion des complications de la cirrhose, des sections à compléter (médication, poids, rendez-vous médicaux) et devaient apporter le cahier à tous leurs rendez-vous. Cette intervention éducative était associée à une amélioration des connaissances des patients ayant complété le questionnaire de suivi ( $N=115$ ), 67% d'entre eux ayant répondu adéquatement. Les améliorations étaient significatives dans tous les domaines abordés par le questionnaire (Volk et al., 2013).

Considérant les impacts des antécédents d'EH sur la qualité de vie des patients et le manque de connaissances des patients et des aidants naturels sur le sujet, la tenue d'un journal par les proches aidants pourrait s'avérer intéressante. Par exemple, le *CG e-diary* proposé par Bajaj et al. ou encore un carnet à l'intention des patients tel que celui utilisé par Volk et al. permettrait la sensibilisation des gens impliqués et pourrait avoir des retombées positives sur la qualité de vie en limitant les épisodes d'EH et leur gravité (Bajaj et al., 2016; Volk et al., 2013). Plus encore, ces interventions semblent avoir des répercussions positives au-delà de

l'EH, mais également quant à la gestion de la cirrhose. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si des interventions éducatives plus intensives, en particulier celles impliquant des aidants naturels, peuvent améliorer de manière efficace les résultats chez les patients atteints de cirrhose.

#### **5.3.4. Association entre la sévérité de la cirrhose et la qualité de vie**

La sévérité de la maladie hépatique peut être définie par le biais de deux marqueurs, le score de Child-Pugh et le score MELD. Bien que ces données aient été colligées au sein de notre cohorte, l'absence du score de Child-Pugh pour 20% des individus cirrhotiques a limité l'investigation de cette relation. Sans avoir pu démontrer l'association entre la sévérité de la cirrhose et la qualité de vie, nous croyons plausible qu'elle influence négativement celle-ci tel que rapporté dans plusieurs études. Dans une large cohorte de 1 103 patients atteints d'une maladie hépatique chronique, un score de Child-Pugh B ou C était associé à une diminution significative des dimensions de SF-36 comparativement aux sujets avec un score de Child-Pugh A (Afendy et al., 2009). Cependant, il n'y avait pas de différence significative des scores des différentes dimensions entre les sujets avec un score Child-Pugh B et C. Marchesini et al. ont identifié le score de Child-Pugh comme un facteur associé à une pauvre qualité de vie pour la plupart des dimensions (Marchesini et al., 2001). Dans une étude transversale, les patients cirrhotiques avec une hépatite virale ( $N=133$ ) et ceux souffrant d'une maladie hépatique cholestatique ( $N=126$ ) présentaient une diminution significative de toutes les autres dimensions du SF-36 alors que la gravité de la maladie évoluait d'une cirrhose précoce (Child-Pugh A) à une cirrhose avancée (Child-Pugh B et C) (Younossi et al., 2001). Arguedas et al. ont quant à eux démontré que les dimensions significativement affectées incluaient les limitations dues à l'état physique (RP), les douleurs physiques (BP), la santé perçue (GH) et la vie et relations avec les autres (SF) lorsque les individus avec un score de Child-Pugh B/C étaient comparés à un score de Child-Pugh A (Arguedas et al., 2003). La corrélation était plus forte au sein de l'étude de Les et al., où seule la santé perçue (GH) et la santé psychique (MH) ne présentaient pas de différence significative (Les et al., 2010). En contrepartie, d'autres auteurs n'ont pas démontré de corrélation entre le score de Child-Pugh et le SF-36 (Häuser et al., 2004; Wunsch et al., 2011). Quant au score MELD, il était corrélé à 5 des 8 dimensions du

questionnaire (Wunsch et al., 2011). De façon générale et attendue, une cirrhose de stade avancée semble être associée à une moindre qualité de vie en comparaison à une cirrhose moins avancée. Afin d'investiguer cette association dans un contexte de recherche, il est primordial que les cliniciens déterminent la sévérité de la cirrhose et colligent des données cliniques sur celle-ci au fur et à mesure qu'évolue la maladie. Dans cette optique, les patients vus en clinique externe ou hospitalisés devraient être systématiquement évalués à cet effet.

### **5.3.5. Autres facteurs potentiels pouvant influencer la qualité de vie**

L'âge et le sexe, bien qu'ils aient été colligés dans notre étude, n'ont pas été intégrés dans les analyses étant donné la taille de l'échantillon et le faible nombre d'individus dans chacun des sous-groupes à comparer. Quelques auteurs ont toutefois souligné l'influence de ces caractéristiques sur la qualité de vie lors de maladies hépatiques chroniques et ont ajusté les analyses en fonction de ces deux paramètres. L'âge était significativement, mais faiblement, corrélé à une diminution de la qualité de vie pour toutes les dimensions du SF-36 (Afendy et al., 2009). Younossi et al. indiquaient pour leur part que l'âge était inversement, mais faiblement associé avec les aspects physiques de la qualité de vie (Younossi et al., 2001). En contrepartie, Marchesini et al. ont démontré que les patients de moins de 55 ans présentaient une altération plus marquée de la qualité de vie principalement en raison d'un meilleur état de santé chez les contrôles plus jeunes comparativement aux témoins plus âgés (Marchesini et al., 2001). Le sexe était également un facteur prédictif, les femmes présentant des altérations de certaines dimensions (PF, RP, BP, GH et VT) comparativement aux hommes (Afendy et al., 2009). Plus de femmes que d'hommes présentaient un moindre score en ce qui a trait à l'activité physique (PF) (Younossi et al., 2001). L'impact de l'étiologie de la cirrhose sur la qualité de vie diffère selon les études. La cirrhose d'origine SHNA aurait un impact significatif sur la qualité de vie en comparaison avec les maladies hépatiques d'origine auto-immune, virale et cholestatique (Afendy et al., 2009). Younossi et al. indiquaient que les patients atteints d'une maladie hépatocellulaire avaient une moindre perception de leur qualité de vie liée aux aspects physiques que les sujets avec une maladie hépatique cholestatique (Younossi et al., 2001). À l'opposé, Marchesini et al. n'ont pas démontré cette relation (Marchesini et al., 2001). Arguedas et al. n'ont pas obtenu de différence significative des

divers scores individuels du SF-36 entre les sujets cirrhotiques lorsqu'ils étaient comparés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'étiologie de la cirrhose (Arguedas et al., 2003). Häuser et al. n'ont pas démontré de différence significative des scores du SF-36 entre les participants à la suite d'analyses de régression multiples pour l'âge, le sexe et l'étiologie de la cirrhose (Häuser et al., 2004).

À la lumière de ces études, il est possible de croire que l'âge et le sexe aient une influence sur les résultats obtenus dans notre projet puisque les deux groupes présentaient une différence significative en ce qui a trait à ces deux caractéristiques démographiques. En effet, les sujets non-cirrhotiques étaient plus jeunes et présentaient une plus grande proportion de femmes comparativement aux cirrhotiques. Quant à l'étiologie de la cirrhose, les participants de notre étude présentaient diverses étiologies, près de la majorité d'entre eux avaient une étiologie mixte (44%) alors que les autres étiologies présentaient des proportions similaires. Il est logique de croire que l'étiologie des sujets de notre cohorte n'ait pas eu d'influence sur les résultats. Toutefois, il serait pertinent d'étudier l'impact d'une étiologie mixte sur la qualité de vie des patients cirrhotiques. Finalement, à l'égard de l'ethnicité, l'hépatite virale chronique, la maladie hépatique alcoolique et la stéatose hépatique non-alcoolique sont plus fréquentes dans les communautés minoritaires que chez les Blancs (Mathur et al., 2009; Morris et al., 2013). Plus encore, selon le *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), aux États-Unis, les minorités se présentent chez le médecin atteints d'une maladie plus avancée et présentent une morbidité et une mortalité significativement plus élevées lors de cirrhose par rapport aux Blancs (Mathur et al., 2009). Des différences substantielles dans la réponse au traitement et la variabilité de l'adéquation des soins entre les groupes raciaux/ethniques ont également été rapportées, plus particulièrement pour les Hispaniques et les Afro-Américains (Mathur et al., 2009). Ces éléments permettent de croire que l'origine ethnique (Hispanique et Africaine) influence négativement la qualité de vie lors de cirrhose. Considérant la diversité de la population au Québec et au Canada, il serait important d'investiguer la relation entre ces éléments.

Il semble que plusieurs variables cliniques potentiellement traitables puissent avoir une influence sur la qualité de vie. L'ascite, le prurit, les crampes musculaires et la prise de



diurétiques de l'anse figuraient parmi les éléments relevés dans la littérature (Arguedas et al., 2003; Marchesini et al., 2001). Plus encore, le nombre de médicaments quotidiens et un historique d'hospitalisations antérieures sont des facteurs mentionnés qui reflète le fardeau lié aux comorbidités. Ainsi, il est possible que la présence conjointe d'autres maladies telles que l'insuffisance rénale, les maladies pulmonaires obstructives, les maladies cardiovasculaires et le diabète, par exemple, puissent avoir un rôle à jouer dans la mauvaise santé perçue (Häuser et al., 2004; Orr et al., 2014). Toutefois, nous n'avons pas investigué les effets de celles-ci dans le cadre de notre projet de recherche puisqu'elles ont un impact majeur sur l'état nutritionnel et auraient pu biaiser nos résultats à ce niveau. En terminant, ces éléments devraient être étudiés plus amplement puisque les études rapportent des résultats hétérogènes. Nous croyons qu'il est vraisemblable que l'ensemble de ces variables aient un rôle à jouer dans la perception qu'ont les individus cirrhotiques de leur qualité de vie. Aussi, il n'est pas possible d'exclure que des antécédents médicaux, une autre maladie ou des comorbidités associées aient une influence sur la qualité de vie des sujets cirrhotiques et non-cirrhotiques.

### **5.3.6. Type de questionnaires**

#### **5.3.6.1. Forces et limites des questionnaires génériques**

Différents instruments ont été développés pour mesurer et rapporter la qualité de vie relative à la santé. Ces questionnaires servent également de moyen de communication et de réflexion sur le bien-être général du patient. Il existe deux types de questionnaires : génériques ou spécifiques. À l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode étalon pour évaluer la qualité de vie dans le contexte des maladies hépatiques chroniques. L'utilisation d'indices génériques tels que le SF-36 présente de nombreux avantages. En effet, ils offrent l'opportunité de capturer l'étendue et la nature de l'impact global de la maladie hépatique sur le bien-être des individus (Arguedas et al., 2003). Ils permettent également la comparaison des résultats avec différentes maladies et populations. En second lieu, la majorité des études ont évalué la qualité de vie relative à la santé par le biais de questionnaires généraux, tels que le *Sickness Impact Profile* (SIP) ou le SF-36. Le SF-36, validé dans plusieurs pays, est l'outil générique le plus utilisé (Loria et al., 2013; Orr et al., 2014; Šumskienė et al., 2015).

En contrepartie, le principal désavantage de l'utilisation de ce type de questionnaire est le manque de sensibilité (Orr et al., 2014). Un autre désavantage est lié au fait qu'ils ne soient pas développés pour identifier des symptômes spécifiques aux maladies qui pourraient affecter diverses sphères davantage en lien avec des manifestations caractéristiques de la maladie hépatique que des symptômes généraux. À cette fin, un questionnaire spécifique pourrait être plus sensible et permettre de saisir des changements mineurs, mais cliniquement importants qui surviennent à la suite d'un traitement ou de la progression naturelle de la maladie (Wunsch et al., 2011). Certes, une analyse plus approfondie des facteurs sous-jacents à une pauvre qualité de vie lors de maladie hépatique chronique permettrait de fournir des cibles potentielles pour de nouvelles thérapies. Dans l'optique où nos objectifs incluaient une comparaison avec une cohorte de sujets non-cirrhotiques, seul le questionnaire généraliste SF-36 a été utilisé. Cependant, il aurait été intéressant de combiner le SF-36 avec une échelle d'évaluation spécifique à la cirrhose tel que le CLDQ pour la comparaison des sujets cirrhotiques entre eux.

### **5.3.7. Procédures d'administration du questionnaire**

Le fait que le questionnaire ait été adressé à tous les participants par un administrateur lors d'entretiens individuels a permis de limiter les données manquantes qui représentent une problématique courante dans les études sur la qualité de vie. En effet, l'analyse de données manquantes peut engendrer des résultats biaisés. Cependant, plusieurs éléments méritent d'être discutés concernant l'administration du SF-36. En premier lieu, si l'administrateur peut souligner l'importance des réponses des participants pour la complétion de l'étude, il est important qu'il ne fournisse pas d'aide aux patients. Il apparaît que plusieurs questions ont soulevé des interrogations chez les sujets à l'égard de leur interprétation. Afin d'y répondre, l'administrateur a fait référence au modèle conceptuel et au cadre développemental du questionnaire dans le but de préciser globalement l'objectif de la question (Ware Jr and Sherbourne, 1992). Des précisions ont été apportées, à quelques occasions, pour faciliter la compréhension des questions et optimiser le taux de réponse des participants. Dans le même ordre d'idée, la présence d'un(e) conjoint(e) ou de membres de la famille au chevet s'est avéré problématique à quelques reprises. Malgré le fait que le conjoint(e) et/ou les membres de la

famille aient été informés de ne pas aider le participant à répondre, certains d'entre eux n'ont pas respecté les consignes (ex : contact visuel, suggestion de réponse, réponse donnée à la place du participant). À ce moment, les instructions ont été réitérées afin qu'un tel évènement ne se reproduise pas. Le participant était invité à corriger sa réponse s'il y avait lieu. Considérant les éléments précédents, il est possible que ces précisions aient pu influencer les réponses des patients. D'autres auteurs ont également souligné ces limites (Marchesini et al., 2001). Il serait préférable que le patient soit rencontré en présence seule de l'administrateur pour limiter ce type d'intervention qui peut biaiser les résultats.

En deuxième lieu, la gradation des choix de réponses pour certaines questions (6 et 7) représente une problématique en lien avec l'absence du choix de réponse « modérément » (5). Malgré tout, les patients ont été encouragés à donner une réponse se rapprochant le plus de leur perception lorsque les choix étaient limités. Le questionnaire SF-36 développés par *RAND Corporation* et celui développé initialement par Ware et al. offrent ce choix de réponses (RAND Corporation, 1994; Ware Jr et al., 1993). Il est probable que les participants auraient eu une réponse différente si notre version du questionnaire incluait cette option.

### **5.3.8. Analyse du questionnaire**

Tout d'abord, il est important de mentionner que la version du questionnaire utilisée diffère sur quelques points de la version originale du SF-36. Les différences s'observent au niveau du nombre de choix de réponses et ce, pour 11 énoncés regroupés sous 3 questions (6, 7 et 9) (Ware Jr et al., 1993). Étant donné les différences entre le SF-36 et la version utilisée, l'analyse a été effectuée avec les instructions suggérées par *RAND Corporation*, un organisme de recherche ayant participé à la *Medical Outcomes Study* (RAND Corporation, 1994; Tarlov et al., 1989). Cet organisme propose une méthode de calcul simple, avec une pondération en fonction du nombre de choix de réponses notées sur une échelle de 0 à 100. La méthode originale proposée par Ware et al. comporte plusieurs étapes préliminaires avant de transformer le score brut de chaque dimension sur une échelle de 0 à 100 (Ware Jr et al., 1993). Ces multiples calculs auraient pu avoir un impact considérable sur nos résultats et entraîner un biais supplémentaire. Ainsi, il a été possible de pondérer les questions

problématiques sur 100 et de maintenir la pondération entre chaque choix de réponse. Également en lien avec la décision d'utiliser la méthode proposée par *RAND Corporation*, nous avons retiré les deux scores sommaires. Ces deux mesures récapitulatives, développées par Ware et al. en 1996, permettent d'agréger les 8 dimensions pour constituer un score qui résume les composantes physiques, le *Physical Components Score* (PCS) et un score résumant les composantes psychiques/mentales, le *Mental Components Score* (MCS). Le retrait de ces deux scores limite la comparaison de nos résultats à certaines études qui ont présenté leurs données à l'aide de ces scores sommaires. Réaliser de nouveau notre étude avec le questionnaire original tel que développé par Ware et al. permettrait certainement de confirmer nos résultats (Ware Jr et al., 1993).

### **5.3.9. Moment d'administration**

Dans le cadre de cette étude transversale, la qualité de vie des patients n'a été mesurée qu'à un seul moment. Or, la qualité de vie change au fur et à mesure que progresse la maladie hépatique ou lorsque les complications reliées aux traitements apparaissent. Ainsi, la perception de la qualité de vie est un processus continu et dynamique qui mérite d'être évalué sur le long terme. Dans le cadre de notre devis et des études lues sur le sujet, bien qu'il semble exister une relation entre la progression de la maladie et la qualité de vie, aucune étude n'a investigué celle-ci de façon continue chez les sujets souffrant de maladies hépatiques chroniques. En effet, les études actuelles recrutent les sujets à divers moments au cours de leur maladie et comparent les individus entre eux. Il serait pertinent d'en étudier l'évolution chez des sujets cirrhotiques dès le diagnostic et au cours du développement de la maladie pour confirmer cette relation. À cette fin, des études longitudinales avec une évaluation séquentielle de la qualité de vie relative à la santé permettraient d'étudier l'effet de la progression de la maladie, des complications associées et du traitement sur la qualité de vie lors de maladies chroniques du foie.

## 5.4. Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est son manque de puissance statistique. En effet, le faible nombre de participants recrutés limite les analyses subséquentes avec des sous-groupes et la possibilité d'éliminer certains facteurs confondants. Nous ne pouvons exclure que notre étude ait pu générer des résultats différents si la taille de l'échantillon avait été plus importante. Par ailleurs, l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'étiologie sont tous des facteurs confondants possibles. Un plus grand nombre de participants aurait assurément permis de plus amples analyses statistiques et la génération de sous-groupes pour investiguer les effets potentiels de ces variables sur les relations étudiées. Malgré la limite de la taille d'échantillon, il est important de souligner que plusieurs résultats de notre étude sont en accord avec ce qui est rapporté dans la littérature.

Une autre limite de notre projet de recherche fait référence à un biais de sélection des sujets cirrhotiques. Ainsi, les patients ont été recrutés dans un centre de référence tertiaire et peuvent donc ne pas être représentatifs de tous les individus atteints d'une maladie hépatique chronique. En effet, le site du recrutement est très spécifique et génère un bassin particulier de patients cirrhotiques. Le CHUM St-Luc possède un département spécialisé en hépatologie et regroupe des cas complexes de sujets cirrhotiques provenant de différentes régions de la province. Le carcinome hépatocellulaire est un bon exemple de ce biais de sélection. Il s'avère qu'il est surreprésenté au sein de notre cohorte de sujets cirrhotiques avec une proportion de 42% alors que le risque annuel est estimé entre 1 et 8% et l'incidence moyenne entre 3 et 4 cas sur 100 000 personne/année en 2011 (Morris et al., 2013). De plus, bien que quelques patients aient été recrutés à la clinique externe du département d'hépatologie, ce nombre demeure trop faible pour permettre l'inférence à ce type de patients. Par ailleurs, le recrutement réalisé en clinique externe comporte ses propres limites, telles que l'absence de données biochimiques et le manque de détails sur le stade de la cirrhose et les complications associées. Ces éléments ont limité l'inclusion de participants avec une cirrhose compensée (moins sévère) dans l'étude. Les résultats obtenus ne peuvent donc être inférés à la population cirrhotique en général. Il est possible de croire qu'une étude réalisée dans le même contexte et comparant notre cohorte

hospitalisée aux individus cirrhotiques de la population ait démontrée une meilleure qualité de vie que celle des patients d'un centre de référence. Afin de pallier à ces biais de sélection, il aurait été pertinent d'inclure un plus large éventail d'individus cirrhotiques à divers stades de la maladie et provenant de centres hospitaliers ainsi que des patients non-hospitalisés provenant de cliniques externes et ce, à travers la province. Finalement, la conception transversale de notre devis, bien qu'elle permette de démontrer des associations, ne permet pas de tirer des conclusions de causalité sur les relations entre la malnutrition, la qualité de vie et l'EH. Un devis prospectif mesurant ces variables à divers moments au cours du développement de la cirrhose permettrait certainement de confirmer la causalité de ces relations.

## 6. Recommandations

À la lumière des résultats obtenus, plusieurs recommandations émanent de notre étude exploratoire.

- Évaluer systématiquement les patients lors du diagnostic de cirrhose permettrait de colliger des informations sur l'état nutritionnel initial du patient et de mieux catégoriser le degré de malnutrition. Un suivi régulier permettrait d'évaluer les changements chez les patients et de dépister la malnutrition à un stade précoce.
- Dépister la malnutrition à l'admission en centre hospitalier par le personnel de soins formé (ex : infirmière, infirmière auxiliaire) afin de déterminer les individus pouvant bénéficier d'une intervention nutritionnelle. Le dépistage de la malnutrition pourrait aussi être effectué par le biais des techniciennes en diététique qui rencontrent rapidement les patients lors de leur admission. Des questions à l'égard du poids (perte de poids non-intentionnelle) et des apports alimentaires (diminution des apports) permettraient de référer les patients rapidement à une nutritionniste. Une réponse affirmative à l'une ou l'autre de ces questions entraînerait une référence en nutrition.
- Utiliser l'ESG comme un outil de dépistage primaire chez les patients cirrhotiques en clinique externe et en milieu hospitalier pour confirmer la nécessité d'une évaluation nutritionnelle approfondie.

- Ajouter des mesures préventives telles que des mets enrichis et des suppléments nutritionnels oraux chez les sujets présentant un risque de dénutrition avant l'évaluation par la nutritionniste permettrait de prévenir la dégradation de leur état nutritionnel. De telles mesures ont notamment été proposées par le Groupe de travail canadien sur la malnutrition (Le Groupe de travail canadien sur la malnutrition, 2017).
- À la suite de nos observations, nous croyons important de rappeler la pertinence de référer les sujets cirrhotiques présentant une altération de la qualité de vie à divers professionnels de la santé. Par exemple, une évaluation et un suivi psychologique peuvent être importants chez les patients cirrhotiques présentant une diminution de la qualité de vie liée aux aspects psychiques. Une référence en physiothérapie, en kinésiologie ou en ergothérapie pourrait s'avérer bénéfique chez les sujets qui présentent une diminution des aspects liés à la santé physique.

Lors de notre revue de littérature, plusieurs recommandations de divers auteurs ont été retenues. Nous croyons pertinent de les énoncer de nouveau puisqu'elles s'appliquent dans le contexte de notre projet de recherche :

- L'application des recommandations nutritionnelles formulées par le consensus établi par l'*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN) à l'égard du traitement nutritionnel chez les patients cirrhotiques souffrant d'encéphalopathie hépatique (Amodio et al., 2013)
- L'implantation d'une classification multiaxiale de l'EH telle que suggérée par les lignes directrices de l'AASLD et de l'EASL au sein du CHUM et des autres centres hospitaliers de la province (Vilstrup et al., 2014). La catégorisation des épisodes d'EH dans leur quatre axes permettra aux cliniciens d'investiguer les causes profondes, de prévenir la récurrence et d'améliorer la prise en charge et les impacts sur la qualité de vie (Patidar and Bajaj, 2015).

## 7. Pistes de recherche

À la lumière de ce projet pilote, plusieurs pistes de recherche permettraient d'approfondir les résultats obtenus.

- Réaliser une étude comportant un plus grand nombre de sujets cirrhotiques et incluant des patients de divers centres hospitaliers et cliniques externes permettraient de valider nos résultats et d'inférer ceux-ci à la population de cirrhotiques.
- Dans le but de comparer les résultats du groupe de patients cirrhotiques à la population générale, il serait pertinent de revoir le processus de sélection des sujets non-cirrhotiques afin de recruter des contrôles avec un état nutritionnel optimal (exempts de malnutrition).
- Répéter une étude combinant divers types de questionnaires adressant la qualité de vie des sujets cirrhotiques. Ceci dans le but de dresser un portrait global des éléments généraux et des éléments plus spécifiques à la maladie hépatique et de définir les éléments qui ont le plus d'impact sur cette population.
- Utiliser des méthodes objectives supplémentaires telles que la force de préhension, les mesures anthropométriques, le poids « sec » et un journal alimentaire afin de mieux classer le degré de malnutrition. La combinaison de divers outils d'évaluation de l'état nutritionnel faciliterait la complétion et la tenue d'un portrait détaillé de l'état nutritionnel du patient. Ces éléments permettraient notamment une évaluation complète pour les patients en attente de transplantation hépatique. Les résultats à venir de notre étude sur la validation d'outils d'évaluation nutritionnelle pourront certainement offrir une piste de solution.
- Documenter, sur une base régulière, des mesures anthropométriques traditionnelles telles que le poids « sec », la circonférence brachiale, la force de préhension et les plis cutanés permettrait de suivre l'évolution de l'état nutritionnel des patients cirrhotiques à la suite d'une intervention nutritionnelle. Ces mesures mériteraient d'être effectuées de routine chez les patients. La fréquence pourrait être établie selon le degré de sévérité de la maladie et la stabilité de la condition médicale.



## 8. Conclusion

Pour conclure, les résultats de notre projet de recherche confirment partiellement notre hypothèse de recherche principale. Nos données suggèrent qu'un pauvre état nutritionnel influence négativement la qualité de vie des patients souffrant de cirrhose. Toutefois, il semble qu'un état nutritionnel altéré n'est pas associé à un risque plus élevé de développer l'EH. De plus, il n'a pas été possible de confirmer la relation entre l'EH et le bien-être des sujets cirrhotiques. Néanmoins, les résultats de notre étude ont révélé qu'un historique d'épisode(s) d'EH influence certaines dimensions de la qualité de vie de cette population cible. Ces éléments représentent les contributions les plus importantes de cette étude. Finalement, les sujets cirrhotiques présentaient une moindre qualité de vie que les sujets non-cirrhotiques relativement à l'activité physique et la santé perçue (Figure 11).

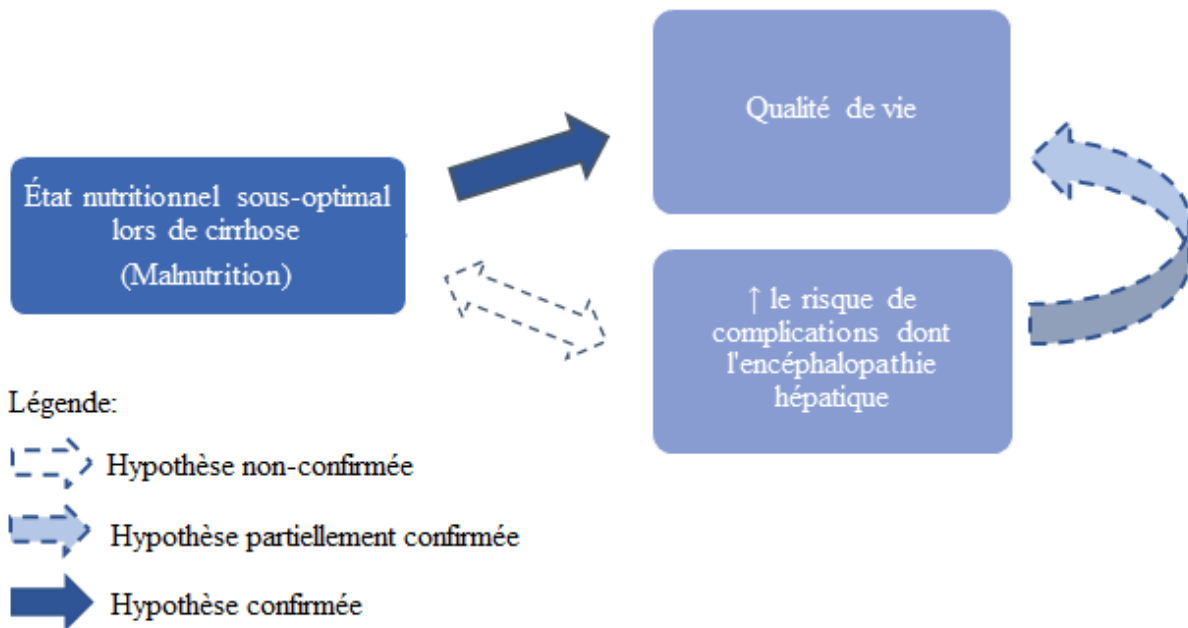


Figure 11. Hypothèse de recherche et conclusion

Par conséquent, l'identification des patients malnutris et de l'EH s'avère d'une grande importance et les interventions visant le traitement de la malnutrition représentent un besoin clinique urgent. Toutefois, plusieurs défis limitent leur identification et doivent être abordés.

En effet, à ce jour, il n'existe pas de méthodes étalons pour le dépistage et le diagnostic de ces deux complications.

La qualité de vie évolue au fil du temps chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique lorsque leur maladie s'améliore ou progresse, ou lorsque des complications surviennent. L'évaluation de la qualité de vie a une implication importante pour les patients et la mesure de celle-ci en pratique clinique est souhaitable. Ces résultats soutiennent que les traitements visant à corriger la malnutrition et l'EH puissent être associées à des retombées positives sur le bien-être des patients atteints de cirrhose. Les études avec une intervention nutritionnelle et un traitement pour l'EH mesurant l'impact sur la qualité de vie sont peu nombreuses. Il serait intéressant de vérifier si la prise en charge nutritionnelle et le traitement de l'EH permettent d'améliorer la qualité de vie. Par ailleurs, il est nécessaire d'identifier les stratégies d'intervention les plus efficaces ayant un impact positif potentiel sur le bien-être des patients cirrhotiques.

Enfin, ces données apportent les arguments nécessaires à la mise en place d'un projet de recherche expérimental de plus grande envergure comprenant une population plus large, une évaluation complète de l'état nutritionnel avec de multiples méthodes d'évaluation, la combinaison de questionnaires généraux et spécifiques pour sonder la qualité de vie et réitérer l'utilisation du Stroop EncephalApp avec les normes établies pour la population canadienne.

## 9. Bibliographie

Afendy, A., Kallman, J.B., Stepanova, M., Younoszai, Z., Aquino, R.D., Bianchi, G., Marchesini, G., and Younossi, Z.M. (2009). Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* *30*, 469–476.

Agrawal, S., Umapathy, S., and Dhiman, R.K. (2015). Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *J. Clin. Exp. Hepatol.* *5*, S42–S48.

Allampati, S., Duarte-Rojo, A., Thacker, L.R., Patidar, K.R., White, M.B., Klair, J.S., John, B., Heuman, D.M., Wade, J.B., Flud, C., et al. (2016). Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy using Stroop EncephalApp : a multicenter US-based, norm-based study. *Am. J. Gastroenterol.* *111*, 78–86.

Allard, J.P., Keller, H., Jeejeebhoy, K.N., Laporte, M., Duerksen, D.R., Gramlich, L., Payette, H., Bernier, P., Vesnaver, E., and Davidson, B. (2016). Malnutrition at hospital admission—contributors and effect on length of stay : a prospective cohort study from the Canadian Malnutrition Task Force. *J. Parenter. Enter. Nutr.* *40*, 487–497.

Álvares-da-Silva, M.R., and Reverbel da Silveira, T. (2005). Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* *21*, 113–117.

Amodio, P., Bémeur, C., Butterworth, R., Cordoba, J., Kato, A., Montagnese, S., Uribe, M., Vilstrup, H., and Morgan, M.Y. (2013). The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis : International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism consensus. *Hepatology* *58*, 325–336.

Amodio, P., Canesso, F., and Montagnese, S. (2014). Dietary management of hepatic encephalopathy revisited. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* *17*, 448–452.

Arguedas, M.R., DeLawrence, T.G., and McGuire, B.M. (2003). Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* *48*, 1622–1626.

Bajaj, J.S. (2010). Review article : the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* *31*, 537–547.

Bajaj, J.S., Saeian, K., Schubert, C.M., Hafeezullah, M., Franco, J., Varma, R.R., Gibson, D.P., Hoffmann, R.G., Stravitz, R.T., Heuman, D.M., et al. (2009). Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes : the reality beyond the driving test. *Hepatology* *50*, 1175–1183.

Bajaj, J.S., Schubert, C.M., Heuman, D.M., Wade, J.B., Gibson, D.P., Topaz, A., Saeian, K., Hafeezullah, M., Bell, D.E., Sterling, R.K., et al. (2010). Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* *138*, 2332–2340.

Bajaj, J.S., Wade, J.B., Gibson, D.P., Heuman, D.M., Thacker, L.R., Sterling, R.K., Stravitz, R.T., Luketic, V., Fuchs, M., White, M.B., et al. (2011a). The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am. J. Gastroenterol.* *106*, 1646–1653.

Bajaj, J.S., Cordoba, J., Mullen, K.D., Amodio, P., Shawcross, D.L., Butterworth, R.F., and Morgan, M.Y. (2011b). 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.* *33*, 739–747.

Bajaj, J.S., Thacker, L.R., Heuman, D.M., Fuchs, M., Sterling, R.K., Sanyal, A.J., Puri, P., Siddiqui, M.S., Stravitz, R.T., Bouneva, I., et al. (2013). The Stroop smartphone app is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* *58*, 1122–1132.

Bajaj, J.S., Heuman, D.M., Sterling, R.K., Sanyal, A.J., Siddiqui, M., Matherly, S., Luketic, V., Stravitz, R.T., Fuchs, M., Thacker, L.R., et al. (2015). Validation of EncephalApp, smartphone-based Stroop Test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* *13*, 1828-1835.e1.

Bajaj, J.S., Frederick, R.T., Bass, N.M., Ghabril, M., Coyne, K., Margolis, M.K., Santoro, M., Coakley, D.F., Mokhtarani, M., Jurek, M., et al. (2016). Overt hepatic encephalopathy: development of a novel clinician reported outcome tool and electronic caregiver diary. *Metab Brain Dis* *31*, 1081–1093.

Barbosa-Silva, M.C.G., and Barros, A.J. (2006). Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice : an update. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* *9*, 263–269.

Bémeur, C., and Butterworth, R.F. (2014). Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J. Clin. Exp. Hepatol.* *4*, 141–150.

Bémeur, C., Desjardins, P., and Butterworth, R.F. (2010). Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure. *J. Nutr. Metab.* *2010*, 1–12.

Bianchi, G., Loguercio, C., Sgarbi, D., Abbiati, R., Brunetti, N., De Simone, T., Zoli, M., and Marchesini, G. (2003). Reduced quality of life of patients with hepatocellular carcinoma. *Dig. Liver Dis.* *35*, 46–54.

Biggins, S.W., Kim, W.R., Terrault, N.A., Saab, S., Balan, V., Schiano, T., Benson, J., Therneau, T., Kremers, W., Wiesner, R., et al. (2006). Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* *130*, 1652–1660.

Campillo, B., Richardet, J.-P., Scherman, E., and Bories, P.N. (2003). Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients : results of a prospective study. *Nutrition* *19*, 515–521.

Canadian Liver Foundation (2016). Obesity linked to dramatic rise in liver disease. Repéré à [http://liver.ca/newsroom/press-releases/03-07-2016-Liver\\_disease\\_may\\_affect\\_1\\_in\\_4.aspx](http://liver.ca/newsroom/press-releases/03-07-2016-Liver_disease_may_affect_1_in_4.aspx) (consulté le 20 mars 2018).

Carvalho, L., and Parise, E.R. (2006). Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq. Gastroenterol.* *43*, 269–274.

Cheung, K., Lee, S.S., and Raman, M. (2012). Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* *10*, 117–125.

Del Campo, J., Gallego-Durán, R., Gallego, P., and Grande, L. (2018). Genetic and epigenetic regulation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Int. J. Mol. Sci.* *19*, 1–11.

Detsky, A., McLaughlin, Baker, J., Johnston, N., Whittaker, S., Mendelson, R., and Jeejeebhoy, K. (1987). What is subjective global assessment of nutritional status? *J. Parenter. Enter. Nutr.* *11*, 8–13.

Dharel, N., and Bajaj, J.S. (2015). Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J. Clin. Exp. Hepatol.* *5*, S37–S41.

Dhiman, R.K., Kurmi, R., Thumburu, K.K., Venkataramarao, S.H., Agarwal, R., Duseja, A., and Chawla, Y. (2010). Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig. Dis. Sci.* *55*, 2381–2390.

EncephalApp Stroop Test (2015). US-based norms for EncephalApp. Repéré à <http://encephalapp.com/test1.html> (consulté le 17 mars 2018).

Fernandes, S.A., Bassani, L., Nunes, F.F., Aydos, M.E.D., Alves, A.V., and Marroni, C.A. (2012). Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq. Gastroenterol.* *49*, 19–27.

Figueiredo, F.A.F., Perez, R.M., Freitas, M.M., and Kondo, M. (2006). Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J. Gastroenterol.* *41*, 476–482.

Gandhi, S., Khubchandani, S., and Iyer, R. (2014). Quality of life and hepatocellular carcinoma. *J. Gastrointest. Oncol.* *5*, 296–317.

Garrido, M., Turco, M., Formentin, C., Corrias, M., De Rui, M., Montagnese, S., and Amodio, P. (2017). An educational tool for the prophylaxis of hepatic encephalopathy. *BMJ Open Gastroenterol.* *4*, 1–6.

Groeneweg, M., Moerland, W., Quero, J.C., Hop, W.C., Krabbe, P.F., and Schalm, S.W. (2000). Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* *32*, 748–753.

- Hasse, J., Strong, S., Gorman, M., and Liepa, G. (1993). Subjective global assessment : alternative nutrition-assessment technique for liver-transplant candidates. *Nutrition* 9, 339–343.
- Häuser, W., Holtmann, G., and Grandt, D. (2004). Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2, 157–163.
- Huard, G., Vincent, C., and Bémour, C. (2016). Le bilan hépatique : comment l’interpréter pour une intervention nutritionnelle optimale? *Nutr.-Sci. En Évolution* 14, 13–16.
- Jiang, X., Pan, S.Y., de Groh, M., Liu, S., and Morrison, H. (2011). Increasing incidence in liver cancer in Canada, 1972–2006 : age-period-cohort analysis. *J. Gastrointest. Oncol.* 2, 223–231.
- Kalaitzakis, E., and Björnsson, E. (2008). Hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis : is there a role of malnutrition? *World J. Gastroenterol.* 14, 3438–3439.
- Kalaitzakis, E., Olsson, R., Henfridsson, P., Hugosson, I., Bengtsson, M., Jalan, R., and Björnsson, E. (2007). Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 27, 1194–1201.
- Kondo, Y., Yoshida, H., Tateishi, R., Shiina, S., Mine, N., Yamashiki, N., Sato, S., Kato, N., Kanai, F., Yanase, M., et al. (2007). Health-related quality of life of chronic liver disease patients with and without hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22, 197–203.
- Kondrup, J. (2003). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin. Nutr.* 22, 415–421.
- Kondrup, J. (2006). Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 20, 547–560.
- Le Groupe de travail canadien sur la malnutrition (2017). INPAC : Démarche intégrée de soins nutritionnels en contexte de soins aigus. Repéré à [http://nutritioncareincanada.ca/sites/default/uploads/files/CMTF\\_INPAC\\_Nov28-2017-FR.pdf](http://nutritioncareincanada.ca/sites/default/uploads/files/CMTF_INPAC_Nov28-2017-FR.pdf) (consulté le 11 mars 2018).
- Loria, A., Escheik, C., Gerber, N.L., and Younossi, Z.M. (2013). Quality of life in cirrhosis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 15, 1–7.
- Maharshi, S., Sharma, B.C., and Srivastava, S. (2015). Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 30, 1507–1513.
- Mann, D.A. (2014). Epigenetics in liver disease. *Hepatology* 60, 1418–1425.
- Marchesini, G., Bianchi, G., Amodio, P., Salerno, F., Merli, M., Panella, C., Loguercio, C., Apolone, G., Niero, M., and Abbiati, R. (2001). Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 120, 170–178.

Marr, K.J., Shaheen, A.-A., Lam, L., Stapleton, M., Burak, K., and Raman, M. (2017). Nutritional status and the performance of multiple bedside tools for nutrition assessment among patients waiting for liver transplantation : a Canadian experience. *Clin. Nutr. ESPEN* 17, 68–74.

Mathur, A.K., Sonnenday, C.J., and Merion, R.M. (2009). Race and ethnicity in access to and outcomes of liver transplantation : a critical literature review. *Am. J. Transplant.* 9, 2662–2668.

MDCalc (2005). MELD Score (Model For End-Stage Liver Disease) (12 and older). Repéré à <https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older#next-steps> (consulté le 25 mars 2018).

Mendenhall, C., Roselle, G.A., Gartside, P., and Moritz, T. (1995). Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease : a reexamination of data from two veterans administration cooperative studies. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 19, 635–641.

Merli, M., Giusto, M., Lucidi, C., Giannelli, V., Pentassuglio, I., Di Gregorio, V., Lattanzi, B., and Riggio, O. (2013). Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy : results of a prospective study. *Metab. Brain Dis.* 28, 281–284.

Montagnese, S., Amato, E., Schiff, S., Facchini, S., Angeli, P., Gatta, A., and Amodio, P. (2012). A patients' and caregivers' perspective on hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 27, 567–572.

Montano-Loza, A.J., Meza-Junco, J., Prado, C.M.M., Lieffers, J.R., Baracos, V.E., Bain, V.G., and Sawyer, M.B. (2012). Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 166–173.

Morgan, M.Y., Madden, A.M., Soulsby, C.T., and Morris, R.W. (2006). Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 44, 823–835.

Morris, S., Bilodeau, M., Cooper, C., Mackie, D., Depew, W., Villeneuve, J.-P., Bain, V., and Tarba, R. (2013). Liver disease in Canada : a crisis in the making : an assessment of liver disease in Canada (Markham, Ontario : Canadian Liver Foundation).

Moscucci, F., Nardelli, S., Pentassuglio, I., Pasquale, C., Ridola, L., Merli, M., and Riggio, O. (2011). Previous overt hepatic encephalopathy rather than minimal hepatic encephalopathy impairs health-related quality of life in cirrhotic patients. *Liver Int.* 31, 1505–1510.

Myers, R.P., Krajden, M., Bilodeau, M., Kaita, K., Marotta, P., Peltekian, K., Ramji, A., Estes, C., Razavi, H., and Sherman, M. (2014). Burden of disease and cost of chronic hepatitis C virus infection in Canada. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 28, 243–250.

Nabi, E., and Bajaj, J.S. (2014). Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 16, 1–14.

- Orr, J.G., Homer, T., Ternent, L., Newton, J., McNeil, C.J., Hudson, M., and Jones, D.E. (2014). Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. *J. Hepatol.* *61*, 1158–1165.
- Ortiz, M., Córdoba, J., Doval, E., Jacas, C., Pujadas, F., Esteban, R., and Guardia, J. (2007). Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment. Pharmacol. Ther.* *26*, 859–867.
- Patidar, K.R., and Bajaj, J.S. (2015). Covert and overt hepatic encephalopathy : diagnosis and management. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* *13*, 2048–2061.
- Pellicoro, A., Ramachandran, P., Iredale, J.P., and Fallowfield, J.A. (2014). Liver fibrosis and repair : immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat. Rev. Immunol.* *14*, 181–194.
- Peng, S., Plank, L.D., McCall, J.L., Gillanders, L.K., McIlroy, K., and Gane, E.J. (2007). Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis : a comprehensive study. *Am. J. Clin. Nutr.* *85*, 1257–1266.
- Peres, W.A.F., Lento, D.F., Baluz, K., and Ramalho, A. (2012). Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr. Hosp.* *27*, 2072–2078.
- Plauth, M., Merli, M., Kondrup, J., Weimann, A., Ferenci, P., Müller, M.J., and Group, E.C. (1997). ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin. Nutr.* *16*, 43–55.
- Pomier-Layrargues, G. (2002). Le suivi du patient ayant une cirrhose compensée. *Médecin Qué.* *37*, 63–67.
- Preedy, V.R., Lakshman, R., Srirajaskanthan, R., and Watson, R.R. (2010). *Nutrition, Diet therapy, and the Liver* (Boca Raton, Florida : CRC Press).
- RAND Corporation (1994). 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions. Repéré à [https://www.rand.org/health/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html](https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html) (consulté le 23 mars 2018).
- Riggio, O., Ridola, L., Pasquale, C., Nardelli, S., Pentassuglio, I., Moscucci, F., and Merli, M. (2011). Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* *9*, 181–183.
- Rojas-Loureiro, G., Servín-Caamaño, A., Pérez-Reyes, E., Servín-Abad, L., and Higuera-de la Tijera, F. (2017). Malnutrition negatively impacts the quality of life of patients with cirrhosis : an observational study. *World J. Hepatol.* *9*, 263–269.
- Rose, C.F. (2012). Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* *92*, 321–331.



Ruiz-Margáin, A., Macías-Rodríguez, R.U., Duarte-Rojo, A., Ríos-Torres, S.L., Espinosa-Cuevas, Á., and Torre, A. (2015). Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis : a prospective cohort study. *Dig. Liver Dis.* 47, 309–314.

Ruiz-Margáin, A., Macías-Rodríguez, R.U., Ampuero, J., Cubero, F.J., Chi-Cervera, L., Ríos-Torres, S.L., Duarte-Rojo, A., Espinosa-Cuevas, Á., Romero-Gómez, M., and Torre, A. (2016). Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 22, 10064–10070.

Sam, J., and Nguyen, G.C. (2009). Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 29, 1396–1402.

Samanta, J., Dhiman, R.K., Khatri, A., Thumburu, K.K., Grover, S., Duseja, A., and Chawla, Y. (2013). Correlation between degree and quality of sleep disturbance and the level of neuropsychiatric impairment in patients with liver cirrhosis. *Metab. Brain Dis.* 28, 249–259.

Sanabria, A.J., Dion, R., Lúcar, E., and Soto, J.C. (2013). Evolution of the determinants of chronic liver disease in Quebec. *Chronic Dis. Inj. Can.* 33, 137–145.

Soriano, G., Román, E., Córdoba, J., Torrens, M., Poca, M., Torras, X., Villanueva, C., Gich, I.J., Vargas, V., and Guarner, C. (2012). Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls : a prospective study. *Hepatology* 55, 1922–1930.

Sörös, P., Böttcher, J., Weissenborn, K., Selberg, O., and Müller, M.J. (2008). Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopathy : a cross-sectional study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23, 606–610.

Stepanova, M., Mishra, A., Venkatesan, C., and Younossi, Z.M. (2012). In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 1034–1041.

Šumskienė, J., Kupčinskas, L., and Šumskas, L. (2015). Health-related quality of life measurement in chronic liver disease patients. *Medicina (Mex.)* 51, 201–208.

Taniguchi, E., Kawaguchi, T., Itou, M., Oriishi, T., Ibi, R., Torii, M., Yoshida, K., Adachi, Y., Otsuka, M., Uchida, Y., et al. (2011). Subjective global assessment is not sufficient to screen patients with defective hepatic metabolism. *Nutrition* 27, 282–286.

Tarlov, A.R., Ware Jr, J.E., Greenfield, S., Nelson, E.C., Perrin, E., and Zubkoff, M. (1989). The Medical Outcomes Study : an application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 262, 925–930.

Thiele, M., Askgaard, G., Timm, H.B., Hamberg, O., and Gluud, L.L. (2013). Predictors of health-related quality of life in outpatients with cirrhosis : results from a prospective cohort. *Hepat. Res. Treat.* 2013, 1–6.

Vieira, P.M., De-Souza, D.A., and M Oliveira, L.C. (2013). Nutritional assessment in hepatic cirrhosis ; clinical, anthropometric, biochemical and hematological parameters. *Nutr. Hosp.* 28, 1615–1621.

Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J.S., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K.D., Weissenborn, K., and Wong, P. (2014). 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. *Hepatology* 60, 715–735.

Vojvodic, M., Young, A., Tyrell, A., and Wang, V. (2014). Clinical handbook : Toronto notes 2014 (Toronto, Ontario : Toronto Notes for Medical Students Inc.).

Volk, M.L., Fisher, N., and Fontana, R.J. (2013). Patient knowledge about disease self-management in cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 108, 302–305.

Ware Jr, J.E., and Sherbourne, C.D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) : I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 30, 473–483.

Ware Jr, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., and Gandek, B. (1993). SF-36 health survey : manual and interpretation guide (Boston, Massachusetts : Health Institute, New England Medical Center).

Wong, R.J., Gish, R.G., and Ahmed, A. (2014). Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 20, 1454–1461.

Wunsch, E., Szymanik, B., Post, M., Marlicz, W., Mydłowska, M., and Milkiewicz, P. (2011). Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis : a prospective study. *Liver Int.* 31, 980–984.

## 10. Annexes

### 10.1. Annexe 1. Score de Child-Pugh

Tableau XXIV. Calcul du Score de Child-Pugh

Facteurs	Unités	Attributions des points		
		1	2	3
<b>Bilirubine sérique</b>	mol/L	<34	34-51	>51
	mg/dL	<2,0	2,0-3,0	>3,0
<b>Albumine sérique</b>	g/L	>35	30-35	<30
	g/dL	>3,5	3,0-3,5	<3,0
<b>Temps de prothrombine Nb de secondes par rapport au contrôle OU Rapport international normalisé (RIN)</b>	Secondes	0,4	4,6	>6
	-	<1,7	1,7-2,3	>2,3
<b>Ascites</b>	-	Aucune	Aisément contrôlée (Répond aux diurétiques)	Difficilement contrôlée (Réfractaire aux diurétiques)
<b>Encéphalopathie hépatique</b>	-	Aucune	Minimale à modérée (MHE, Grade 1 ou 2)	Sévère (Grade 3 ou 4)

Tableau XXV. Interprétation du Score de Child-Pugh

Grade	Classe et description	Total des points
<b>A</b>	Classe A : Légère ; maladie relativement compensée	5-6
<b>B</b>	Classe B : Modérée ; fonctionnement significativement compromis	7-9
<b>C</b>	Classe C : Sévère ; maladie décompensée	10-15

## 10.2. Annexe 2. *Model for End-stage Liver Disease*

Tableau XXVI. Interprétation du score MELD

Score MELD	Mortalité à 3 mois
$\geq 40$	71,3%
30-39	52,6%
20-29	19,6%
10-19	6,0%
$< 9$	1,9%

Note : Mortalité à 3 mois en fonction du score MELD (MDCalc, 2005)

### 10.3. Annexe 3. Qualité de vie

Tableau XXVII. Questionnaires sur la qualité de vie relative à la santé utilisés chez des sujets atteints de maladie hépatique et de complications associées

Type et nom des questionnaires	Nombre d'échelles/dimensions	Nombre total d'énoncés	Description
<b>Questionnaires génériques</b>			
<i>Medical Outcomes Survey Short Form 36 (SF-36)</i>	8	36	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 scores sommaires : Score des composantes physiques et score des composantes mentales.</li> <li>• 8 dimensions de la qualité de vie : activité physique, limitations dues à l'état physique, limitations dues à l'état psychique, douleurs physiques, vie et relations avec les autres, vitalité, santé psychique et santé perçue.</li> </ul>
<i>Sickness Impact Profile (SIP-136)</i>	6	136	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 sphères en 3 dimensions : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Catégories indépendantes : sommeil et repos, alimentation, travail, gestion du domicile, passetemps et activités récréatives.</li> <li>○ Dimension physique : mobilité, soins corporels et mouvements, déambulation.</li> <li>○ Dimension psychosociale : Interactions sociales, comportement de vigilance, comportement émotionnel et communication.</li> </ul> </li> </ul>
<i>Nottingham Health Profile (NHP)</i>	6	45	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 dimensions : Niveau d'énergie, douleur, réaction émotionnelle, sommeil, isolement social, habiletés physiques.</li> <li>• 7 sphères de la vie affectée : occupation, tâches ménagères, vie à la maison, vie sociale, vie sexuelle, passetemps et vacances.</li> </ul>
<b>Questionnaires spécifiques</b>			
<i>Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)</i>	6	29 Likert items	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 dimensions : Symptômes abdominaux, fatigue, symptômes systémiques, activité, fonction émotionnelle, inquiétudes.</li> </ul>
<b>Questionnaires combinés</b>			

<p><i>Liver disease quality of life (LDQOL)</i></p>	<p>12</p>	<p>SF-36+75</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 dimensions : symptômes, effets sur les activités quotidiennes, concentration, mémoire, fonctions sexuelles, problèmes sexuels, sommeil, solitude, désespoir, qualité des interactions sociales, détresse liée à la santé et stigmatisation auto-perçue de la maladie du foie</li> </ul>
---	-----------	-----------------	---

## 10.4. Annexe 4. Approbation du comité d'éthique



Le 09 décembre 2013

Madame Chantal Bémeur  
Axe de recherche : infection, immunité et inflammation

À/s : Chantal Bémeur  
chantal.bemeur@umontreal.ca

<b>Objet :</b>	<b>13.184 - Approbation finale CÉR</b>
	<b>Évaluation de l'état nutritionnel lors de cirrhose d'origine alcoolique</b>

Madame,

Nous accusons réception des documents, précisions et corrections demandées ainsi que des documents suivants en vue de l'approbation finale du projet mentionné en rubrique :

- formulaire d'information et de consentement français modifié, version du 9 décembre 2013
- formulaire 20 complété

Le tout étant jugé satisfaisant, vous retrouverez dans Nagano une copie du formulaire de consentement portant l'estampille d'approbation du comité. Seule cette version finale devra être utilisée pour signature par les sujets.

La présente constitue l'approbation finale, **valide pour un an à compter du 09 décembre 2013**. Vous devrez compléter le formulaire de renouvellement que nous vous ferons parvenir annuellement. De même, vous devrez soumettre pour approbation préalable, toute demande de modification ou document de suivi requis par le comité d'éthique conformément à ses Statuts et Règlements et ce via Nagano.

Le cas échéant, sachez également que vous ne pouvez commencer votre projet avant d'avoir fait parvenir votre "NOL" (lettre de non objection) de Santé Canada pour ce projet au CÉR du CHUM.

Le comité suit les règles de constitution et de fonctionnement de l'Énoncé de Politique des trois Conseils (ÉPTC 2).

**Pour toute question relative à cette correspondance**, veuillez communiquer avec la personne soussignée via NAGANO, ou avec sa collaboratrice, par téléphone ou courriel : [ghislaine.otis.chum@ssss.gouv.qc.ca](mailto:ghislaine.otis.chum@ssss.gouv.qc.ca) – 514 890-8000 poste 14485.

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, nous vous prions d'accepter, nos salutations distinguées.



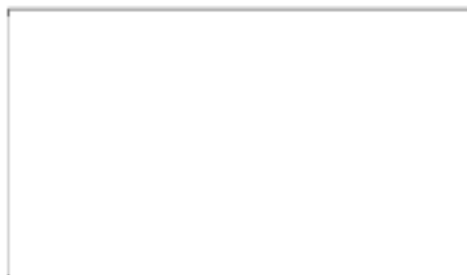
Camille Assemat  
Vice-présidente  
Comité d'éthique de la recherche du CHUM



## 10.5. Annexe 5. Formulaire d'information et de consentement



APPROUVÉ – CÉR DU CHUM  
DATE : 10 mai 2018  
INITIALES : CA



### FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

---

**Titre du projet :** Évaluation de l'état nutritionnel lors de cirrhose d'origine alcoolique

**Chercheur responsable :** Dr Chantal Bémour, professeure adjointe, Département de Nutrition, Université de Montréal. Chercheure associée au CRCHUM.

**Co-chercheur :** Dr Christopher Rose, professeur sous octrol agrégé, Département de médecine, Université de Montréal. Chercheur au CRCHUM.

**Collaborateurs :** Dr Catherine Vincent, hépatologue, Hôpital St-Luc du CHUM.  
Dr Geneviève Huard, hépatologue, Hôpital St-Luc du CHUM.  
Madame Catherine Demers, nutritionniste, Hôpital St-Luc du CHUM.  
Madame Annie Lamoussenerie, étudiante aux études supérieures, Département de nutrition, Université de Montréal.  
Madame Cassandra Picinbono-Larose, étudiante aux études supérieures, Département de nutrition, Université de Montréal.

**Numéro de projet :** 13.184

Formulaire d'information et de consentement – Version du 5 mai 2015

## PRÉAMBULE

---

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous êtes hospitalisés à l'hôpital St-Luc du CHUM. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

## NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET

---

Dans cette étude, nous évaluerons l'état nutritionnel de gens souffrant de cirrhose et nous le comparerons aux gens ne souffrant pas de cette maladie. La malnutrition est la complication la plus fréquente chez les gens atteints de cirrhose et elle peut entraîner d'autres complications qui altèrent la qualité de vie. Ainsi, un diagnostic de malnutrition permettra d'identifier les patients cirrhotiques à risque de complications et d'élaborer une intervention nutritionnelle ciblée. L'objectif de ce projet est d'élaborer un outil d'évaluation de l'état nutritionnel chez des gens souffrant de cirrhose. Cela nous permettra d'établir des normes afin de distinguer les patients ayant un état nutritionnel précaire des patients ayant un état nutritionnel normal.

## NOMBRE DE PARTICIPANTS ET DURÉE DE LA PARTICIPATION

---

Environ 90 sujets participeront à cette étude, dont 60 sujets hospitalisés en hépatologie à l'hôpital St-Luc du CHUM. Les 30 autres sujets seront des « témoins » qui sont hospitalisés à l'hôpital St-Luc du CHUM pour des interventions mineures.

La durée de votre participation sera d'environ 55 minutes.

## NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE ET DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

---

Si vous acceptez de participer à cette étude, et après avoir signé le présent formulaire d'information et de consentement, Catherine Demers, nutritionniste professionnelle, et Annie Lamoussenerie et Cassandra Picinbono-Larose, étudiantes aux études supérieures en nutrition, effectueront :

1. Une évaluation de votre état nutritionnel à l'aide de questions sur vos habitudes alimentaires et sur votre état de santé avant et pendant l'hospitalisation (cette évaluation d'une durée de 15 minutes est effectuée d'emblée chez tous les patients hospitalisés en hépatologie, que vous participiez à l'étude ou non)
2. Une mesure anthropométrique à l'aide d'un adipomètre et d'un dynamomètre afin de quantifier votre masse musculaire (5 minutes). L'adipomètre est un appareil qui permet de mesurer l'épaisseur de la couche adipeuse de la peau au niveau

du bras. Le dynamomètre est un appareil permettant de mesurer la force musculaire.

3. Une évaluation de votre processus d'apprentissage, d'attention et de mémoire à l'aide d'un test informatisé et d'une échelle d'évaluation de l'encéphalopathie hépatique de 9 questions (20 minutes).
4. Une évaluation de votre perception de votre qualité de vie à l'aide d'un questionnaire comportant 11 questions (15 minutes).

En acceptant de participer à l'étude, vous autorisez également le chercheur responsable ou un membre de l'équipe de recherche à avoir accès à votre dossier médical afin de recueillir les résultats de certaines analyses biochimiques ainsi que ceux de votre examen radiologique (CT-Scan).

---

### RISQUES ET INCONVÉNIENTS

---

Aucun risque ou inconvénient n'est associé à votre participation à l'étude si ce n'est le temps octroyé pour la complétude des questionnaires, la mesure du pli cutané ainsi que la force musculaire.

---

### AVANTAGES

---

Il se peut que vous retiriez un bénéfice direct de votre participation à ce projet de recherche, mais on ne peut vous l'assurer. À tout le moins, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

---

### CONFIDENTIALITÉ

---

Avec votre permission, votre médecin traitant sera averti de votre participation à ce projet de recherche. Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans les questionnaires sur votre état de santé passé et présent, votre qualité de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Les données concernant ce projet seront conservées pendant 5 ans après la fin de l'étude par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier. Également, les

données du projet pourraient aussi servir pour d'autres analyses de données reliées au projet pour l'élaboration de projets de recherches futurs.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche du CHUM ou par l'établissement ainsi que par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiendront ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois votre participation terminée.

---

#### COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX

---

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur responsable à la fin de l'étude.

---

#### COMPENSATION

---

Vous ne recevrez aucune compensation monétaire pour votre participation à ce projet de recherche.

---

#### INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE ET DROITS DU PARTICIPANT À LA RECHERCHE

---

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit résultant de votre participation à l'étude, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement de leurs responsabilités légales et professionnelles.

---

#### PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉS DE RETRAIT

---

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Le chercheur responsable du projet de recherche et le comité d'éthique de la recherche du CHUM peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré(e) du projet, vous ne pourrez plus participer à cette étude et aucun nouveau renseignement ne sera recueilli après cette date. Toutefois, il sera impossible de retirer les données qui auront été générées avant votre demande afin de ne pas nuire à l'intégrité de l'étude.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

---

### PERSONNES-RESSOURCES

---

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche, Chantal Bémour, au numéro suivant : 514-926-0735 du lundi au vendredi de 8h à 17h.

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Hôpital St-Luc du CHUM au numéro 514-890-8000, poste 36366.

---

### SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES

---

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

---

## CONSENTEMENT

---

Avant de signer et dater le présent formulaire de consentement, j'ai reçu des explications complètes sur les méthodes et les moyens qui seront utilisés dans la présente étude ainsi que les désagréments et les risques qui pourraient y être associés. J'ai lu et j'ai eu suffisamment de temps pour comprendre pleinement les renseignements présentés ci-dessus concernant cette étude. J'ai eu l'occasion de poser toutes mes questions et on y a répondu à ma satisfaction. Je suis libre de poser d'autres questions à n'importe quel moment. J'accepte de plein gré de signer ce formulaire de consentement. Je recevrai un exemplaire de ce formulaire après l'avoir signé et daté. En apposant ma signature sur ce formulaire, je ne renonce cependant à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur et l'hôpital de leur responsabilité civile et professionnelle.

J'autorise le chercheur à informer mon médecin traitant de ma participation à ce projet:

Oui

Non

Nom et adresse du médecin traitant :

---

---

Nom et signature du participant à la recherche

Date

SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI A OBTENU LE CONSENTEMENT SI  
DIFFÉRENTE DU CHERCHEUR RESPONSABLE DU PROJET DE RECHERCHE

J'ai expliqué au participant à la recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

---

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

---

### ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

---

Je certifie qu'on a expliqué au participant à la recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le participant à la recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au participant à la recherche.

---

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date

---

### SIGNATURE D'UN TÉMOIN

---

**OUI**  **NON**

La signature d'un témoin est requise pour les raisons suivantes :

- Difficulté ou incapacité à lire- La personne (témoin impartial) qui appose sa signature ci-dessous atteste qu'on a lu le formulaire de consentement et qu'on a expliqué précisément le projet au (à la) participant(e), qui semble l'avoir compris (se).
- Incompréhension de la langue du formulaire de consentement - La personne qui appose sa signature ci-dessous a fait fonction d'interprète pour le ou la participant(e) au cours du processus visant à obtenir le consentement

---

Nom (en lettres moulées)

Signature du témoin

Date

## 10.6. Annexe 6. Évaluation Subjective Globale (ESG)

Date :	Nom du patient :
# Dossier:	Âge :
Ch-Lit :	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Origine ethnique :	Nb d'années d'éducation :

### 1. Histoire

Dx/HMA : \_\_\_\_\_

MELD : \_\_\_\_\_

CHILD : \_\_\_\_\_

#### A. Histoire pondérale

Taille : \_\_\_\_\_

Poids actuel : \_\_\_\_\_

Poids pré-cirrhose : \_\_\_\_\_

Variation du poids dans les 6 derniers mois

Poids le plus haut : \_\_\_\_\_

Poids le plus bas : \_\_\_\_\_

Changement global au cours des 6 derniers mois : Δ ~ ↑ ↓

#### B. Appétit

Appétit au cours des 2 dernières semaines :

Bon (2 points)

Moyen (1 point)

Faible (0 point)

Satiété précoce

Aucune (2 points)

Depuis 1-2 sem. (1 point)

Depuis > 2 sem. (0 point)

Changement au niveau du goût

Aucun (2 points)

Depuis 1-2 sem. (1 point)

Depuis > 2 sem. (0 point)

#### C. Persistance de symptômes gastro-intestinaux

Nausées

Aucune (2 points)

Depuis 1-2 sem. (1 point)   
(quelques jours)

Depuis > 2 sem. (0 point)

Vomissements

Aucun (2 points)

Depuis 1-2 sem. (1 point)

Depuis > 2 sem. (0 point)



(quelques jours)

Diarrhées

Quantité de selles diarrhéiques par jour : \_\_\_\_\_

Consistance : \_\_\_\_\_

1<sup>er</sup> jour / aucune (2 points)  Depuis 1 sem. (1 point)  Depuis > 1 sem. (0 point)

Constipation

Aucune (2 points)  Depuis 1-2 sem. (1 point)  Depuis > 2 sem. (0 point)

Difficulté à mastiquer

Aucune (2 points)  Depuis 1-2 sem. (1 point)  Depuis > 2 sem. (0 point)

Difficulté à avaler

Aucune (2 points)  Depuis 1-2 sem. (1 point)  Depuis > 2 sem. (0 point)

D. Capacités fonctionnelles

Aucune dysfonction

Dysfonction :

Type :

Ambulant (2 points)  Travail sous-optimal (1 point)  Alité (0 point)

Depuis \_\_\_\_\_ semaines

2. Condition physique :

A. Tissu adipeux sous-cutané (tricep, poitrine) : état des réserves

Bonnes (2 points)  Modérées (1 point)  Faibles (0 point)

B. Perte visible de masse musculaire (quadricep, deltoïdes, épaules)

Aucune (2 points)  Modérée (1 point)  Sévère (0 point)

C. Œdème, ascite

Aucun (2 points)  Modéré (1 point)  Sévère (0 point)

3. Autres conditions

A. Encéphalopathie

**Stroop EncephalApp:**

- Position : Assis au lit/Assis au fauteuil/Alité
- iPad : En main/À plat sur la table/Autre : \_\_\_\_\_

Aucune <input type="checkbox"/>	Stade I <input type="checkbox"/>	Stade II <input type="checkbox"/>	Stade III <input type="checkbox"/>	Stade IV <input type="checkbox"/>
---------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------

B. Infection chronique ou récurrente

Aucune (2 points)  Depuis 1 sem. (1 point)  Depuis > 1 sem. (0 point)

C. Fonction rénale

Bonne (2 points)  Altérée, sans dialyse (1 point)  Dialyse (0 point)

D. Varices

Aucune (2 points)  Sans saignement (1 point)  Avec saignements (0 point)

4. Évaluation subjective de l'état nutritionnel

Pas de malnutrition  (Score 0) (Entre 32 et 24 points) Malnutrition légère  (Score 1) (Entre 23 et 15 points) Malnutrition modérée  (Score 2) (Entre 14 et 6 points) Malnutrition sévère  (Score 3) (5 points et moins)

## 10.7. Annexe 7. *Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*

### Échelle d'évaluation de l'encéphalopathie hépatique (CHESS)

Afin d'évaluer la gravité de l'encéphalopathie hépatique, Ortiz et coll. (*Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2007) ont conçu une échelle initialement composée de 48 éléments faciles à catégoriser. Leur analyse a mené à l'élaboration d'une échelle d'évaluation de l'encéphalopathie hépatique (l'échelle CHESS, pour *Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*) de neuf éléments, allant de l'état normal (stade CHESS = 0) au coma profond (stade CHESS = 9).

**Le résultat total est la somme des réponses aux neuf questions. Résultat minimum = 0. Résultat maximum = 9. À titre de référence, un résultat de 3 sur l'échelle CHESS équivaut au stade 2 de la classification de West Haven.**

Nom du patient : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

		RÉSULTAT	
		0	1
1	Le patient peut-il nommer le mois courant (p. ex., janvier ou février)?	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non ou il ne parle pas <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Le patient sait-il quel jour nous sommes (p. ex., jeudi ou vendredi)?	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non ou il ne parle pas <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Le patient peut-il compter à rebours à partir de 10 sans se tromper ni s'arrêter? (Entre la question 2 et 3, le patient est appelé à compter de 1 à 10 avec de l'aide si nécessaire)	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non ou il ne parle pas <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Le patient peut-il lever le bras lorsqu'on le lui demande?	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Le patient comprend-il ce que vous lui dites (d'après les réponses aux questions 1 à 4)?	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non ou il ne parle pas <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Le patient est-il éveillé et alerte?	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non, il somnole ou dort profondément <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Le patient dort-il profondément? Est-il difficile de le réveiller?	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Le patient peut-il parler?	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Il ne parle pas <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Le patient parvient-il à parler correctement? Autrement dit, arrivez-vous à comprendre tout ce qu'il dit et peut-il s'exprimer sans bégayer?	Oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non, il ne parle pas ou ne peut parler correctement <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>TOTAL</b>			

## 10.8. Annexe 8. Stroop EncephalApp



Figure 12. Application Stroop EncephalApp  
Icône de l'application Stroop EncephalApp (a). Page d'accueil de l'application (b). Fenêtre d'informations sur le participant incluant l'identification du sujet, le nom de l'étude, la date de naissance, le sexe et le nombre d'années d'études du participant. Cette fenêtre est complétée par l'administratrice du test (c).

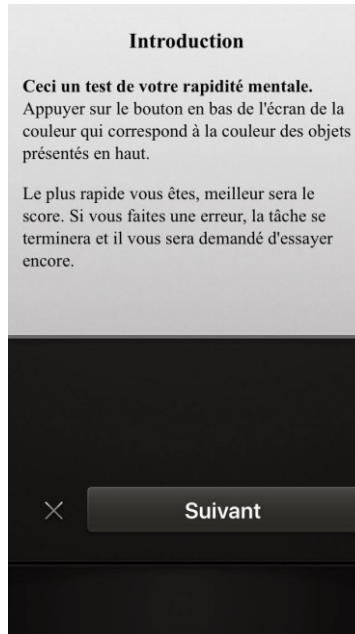


Figure 13. Introduction du Stroop EncephalApp  
 Un message d'introduction invite le sujet à être le plus rapide possible afin que son score soit le meilleur possible.

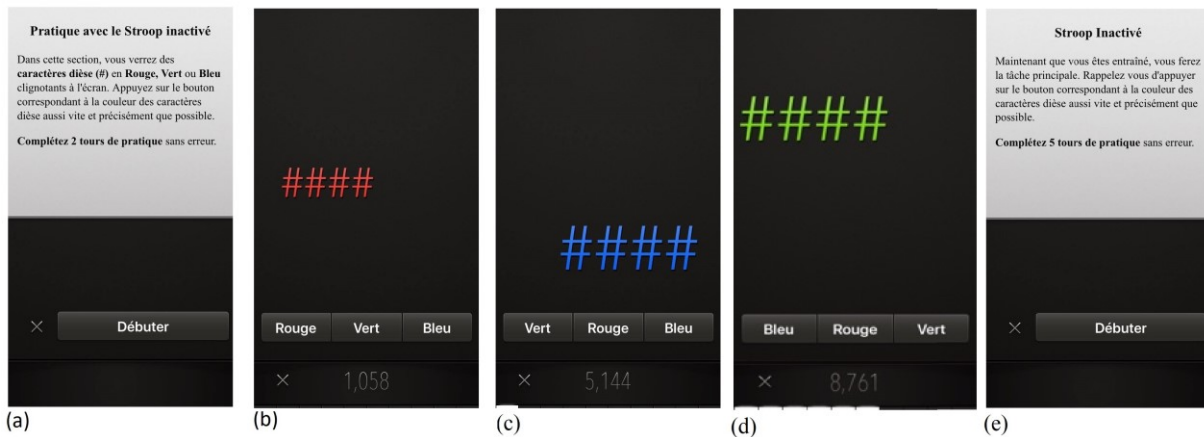


Figure 14. Stroop EncephalApp étape "Désactivé"  
 Le participant doit lire les consignes du test. Il bénéficie de deux tours de pratique avant de débiter le test (a). Un signe dièse (#) est présenté au participant. Celui-ci choisit la bonne couleur et appuie sur la réponse au bas de l'écran. Le temps s'écoule au fur et à mesure qu'il identifie les dix signes (b, c et d). Une fois que le participant a réussi les deux pratiques, les consignes sont de nouveau affichées. Le participant peut débiter le test en complétant les 5 tours (e).

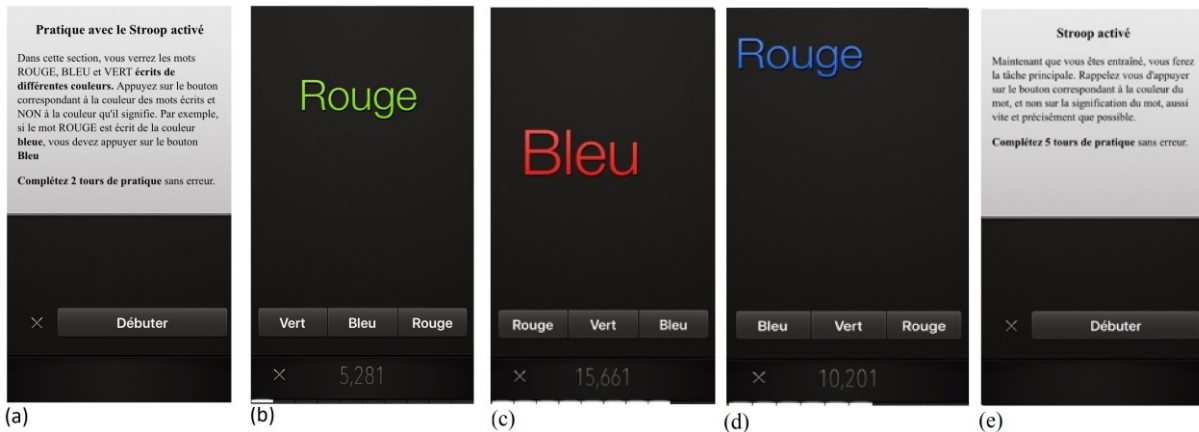


Figure 15. Stroop EncephalApp étape "Activé"

Le participant doit de nouveau lire les consignes associées à la seconde étape "Activé" (a). Des stimuli incongrus lui sont présentés. Il doit identifier la couleur de fond du mot (coloration) et non la couleur telle qu'elle est écrite. Ainsi, les réponses sont : vert (b), rouge (c) et bleu (d). Le participant est prêt pour le test, les consignes sont réitérées (d).

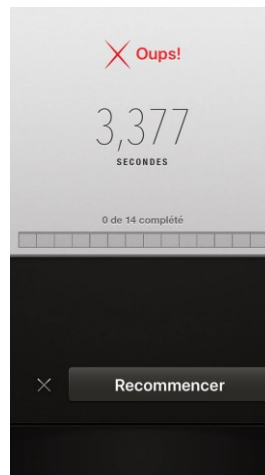


Figure 16. Stroop EncephalApp message d'erreur

Lorsque le participant fait une erreur, l'écran ci-dessus s'affiche. Le tour est annulé et le participant doit recommencer le tour échoué.

## 13.9. Annexe 9. Questionnaire généraliste de la qualité de vie (SF-36)

### QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente \_\_ Très bonne \_\_ Bonne \_\_ Satisfaisante \_\_ Mauvaise \_\_

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an \_\_ Un peu meilleure qu'il y a un an \_\_  
 A peu près comme il y a un an \_\_ Un peu moins bonne qu'il y a un an \_\_  
 Pire qu'il y a un an \_\_

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

**QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)**

*j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

**4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)**

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort *		

\*Avez-vous éprouvé des difficultés à compléter/réaliser vos activités/travail (ex: il a fallu un effort supplémentaire)

**5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).**

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

**6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?**

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_  
 Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

**7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?**

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_  
 Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

**8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?**

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_  
 Pas du tout                      un peu                      modérément                      assez fortement                      énormément

**9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :**

*a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_  
 Tout le temps                      très souvent                      parfois                      peu souvent                      jamais

*b. étiez-vous très nerveux ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_



QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*f. étiez-vous triste et maussade ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?**

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?**

*a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

*d. mon état de santé est excellent.*

\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓  
Tout à fait vrai    assez vrai    ne sais pas    plutôt faux    faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Medical Care* 1992;30:473-483.