

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Valeur pronostique de l'aptitude aérobie sur la survie après
transplantation hépatique**

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2012

Par Maxime MALLET

Jury

Président : Monsieur le Professeur François René PRUVOT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Monsieur le Professeur Rémi NEVIERE

Monsieur le Docteur David MONTAIGNE

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

TABLE DES MATIERES

RESUME	11
ABSTRACT	12
INTRODUCTION	13
PATIENTS ET METHODES	16
Patients inclus	16
Caractéristiques des patients inclus	16
Epreuves fonctionnelles respiratoires de repos	17
Epreuves fonctionnelles cardio-respiratoires à l'effort	17
Analyses statistiques	18
RESULTATS	19
Description de la cohorte globale	19
Comparaison des caractéristiques en fonction de la période de la transplantation	19
Analyse de la survie	23
Impact de la diminution de la capacité aérobie sur la durée d'hospitalisation	26
Analyse des facteurs associés à la diminution de la capacité aérobie	27
Distribution de la VO ₂ max chez les candidats à la TH en fonction de l'étiologie	30
DISCUSSION	31
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	35

Résumé

Mots clés: capacité aérobie, Meld, mortalité, transplantation hépatique, VO₂max

Titre: Valeur pronostique de la capacité aérobie sur la survie après transplantation hépatique (TH).

Contexte: La capacité aérobie, estimée par la VO₂max, est un critère intégratif de l'aptitude cardiaque et respiratoire à l'effort. Sa valeur pronostique est bien établie dans l'insuffisance cardiaque, et est en cours d'évaluation chez les candidats à la TH. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact de la diminution de la VO₂max sur la survie et la durée d'hospitalisation après TH, et de déterminer les paramètres associés à cette diminution.

Patients et méthodes: les greffés hépatiques adultes ayant bénéficié d'épreuves d'effort cardio-respiratoires au CHU de Lille dans le bilan avant TH ont été inclus dans notre étude. Les résultats ont été comparés entre les patients transplantés avant et après mars 2007, date à laquelle le score de MELD a été instauré en France pour la sélection et la priorisation des candidats. La survie à un an et la durée d'hospitalisation après la TH ont été comparées entre les candidats présentant ou non d'une baisse sévère de la VO₂max avant TH.

Résultats: entre 2001 et 2012, 264 transplantés hépatiques ont été inclus et présentaient une VO₂max moyenne de 63,9% avant TH. Les paramètres associés à la baisse de la VO₂max étaient l'aggravation de la fonction hépatique, la cirrhose d'origine alcoolique, l'anémie et le sexe féminin. La mortalité à un an était faible (6,1% sur l'ensemble de la cohorte) et comparable chez les patients présentant ou non une baisse sévère de la VO₂max. La corrélation avec l'allongement de la durée d'hospitalisation était significative.

Conclusion: La baisse sévère de la capacité aérobie avant TH n'apparaît pas dans notre étude comme un facteur pronostic de diminution de la survie précoce après TH, mais semble augmenter la morbidité, estimée par la durée d'hospitalisation. Le bénéfice de programmes de réhabilitation à l'effort reste à évaluer dans ce contexte.

Abstract

Key words: aerobic capacity, liver transplant, Meld, mortality, peakVO₂.

Title: Prognostic value of the aerobic capacity (AC) measured before liver transplant (LT) on survival and length of hospitalization after LT.

Background: AC, estimated by peakVO₂, is a global indicator of cardiac and respiratory fitness. Its prognostic value is well established in patients with chronic heart failure and is being evaluated in LT candidates. The purpose of our study was to determine the prognostic value of the limitation of the AC measured before LT, on survival and length of hospitalization after LT, and to determine the factors associated with this limitation.

Methods: Adult LT recipients who performed cardiopulmonary exercise testing (CPET) at Lille's University Hospital during their pre LT screening were included in our study. Results were compared between patients transplanted before or after march 2007, when the MELD score was introduced in France to select and prioritize LT candidates. Survival one year after LT and length of hospitalization were compared between patients who presented or not a severe limitation of AC (peakVO₂<60%).

Results: Between 2001 and 2012, 264 LT recipients were included in our study and showed a mean peakVO₂ of 63,9%. Liver function worsening, alcoholic cirrhosis, anemia, and female sex were associated with the limitation of AC. The mortality one year after LT was low (6,1% in the whole cohort) and was not higher in patients who presented a severe limitation of AC. The correlation between the length of hospitalization and the limitation of AC was significant.

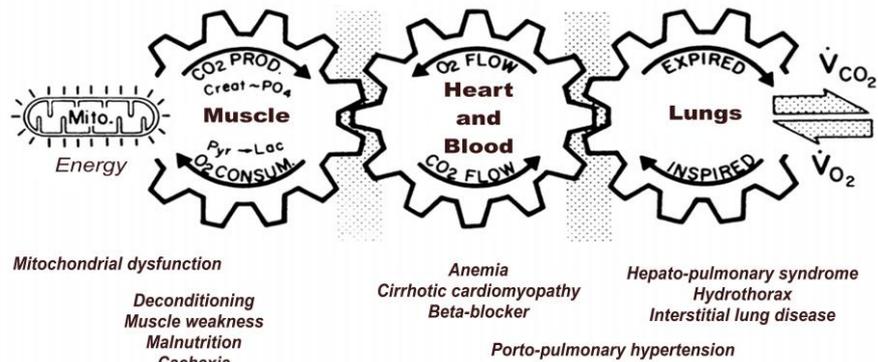
Conclusion: In our study, the severe limitation of AC was not associated with a higher mortality one year after LT, but with a higher morbidity estimated by the length of post LT hospitalization. The benefits of rehabilitation programs remain to be evaluated in this context.

Introduction

La transplantation hépatique (TH) est le traitement de choix des hépatopathies chroniques sévères et des tumeurs primitives du foie. Le processus de sélection des candidats et l'allocation des greffons restent des procédures complexes¹. Initialement, l'allocation des greffons était interne à chaque équipe de greffe et ne reposait pas sur des critères objectifs de priorisation des receveurs, hormis le délai d'attente sur liste. Le score de MELD (Model of End-stage Liver Disease) est actuellement le principal critère de sélection des receveurs. Il permet, dans le cadre d'une cirrhose, de sélectionner selon leur gravité les patients qui bénéficieront individuellement de la TH à l'opposé de ceux pouvant espérer, en l'absence de celle-ci, avoir une survie similaire voire supérieure^{2,3}. Le score de MELD est un outil pronostic de survie performant avant TH^{4,5} et est également le principal critère de priorisation des receveurs. Néanmoins, l'approche exclusivement basée sur le score de MELD et donc sur les fonctions hépatique et rénale, est vraisemblablement insuffisante pour évaluer de façon optimale le bénéfice de survie apporté par la TH⁶. D'autres caractéristiques propres à l'état de santé du candidat doivent être considérées, en rapport ou non avec l'hépatopathie. L'évaluation cardiaque et respiratoire des candidats à la TH, bien que mal codifiée, tient dans ce contexte une place de plus en plus importante, comme en témoigne la publication récente de recommandations consacrées à cette thématique^{7,8,9,10}.

Les épreuves d'effort cardio-respiratoire jouent un rôle grandissant dans l'évaluation pré-opératoire malgré l'absence de consensus concernant leur intérêt en TH⁷⁻¹⁰. Elles consistent en la mesure, au repos puis au cours d'un effort physique, des principaux paramètres cardiaques, circulatoires, ventilatoires et gazométriques¹¹. La VO_2 , une des principales mesures réalisées lors de ces épreuves, représente la consommation en oxygène de l'organisme. C'est la différence entre la mesure des débits inspiratoires et expiratoires en O_2 . La VO_2 au pic de l'effort (VO_{2max}) ou lorsqu'elle atteint un plateau définit la capacité aérobie qui est un marqueur de l'aptitude physique globale. C'est un critère intégrant les échanges respiratoires, le transport et la consommation

musculaire de l'oxygène dans l'organisme. L'interdépendance de ces systèmes a été schématisée par Wassermann sous la forme d'engrenages.



D'après Wassermann et al. Chest 1991¹²

L'impact pronostic de la VO₂max sur la mortalité a bien été montré dans l'insuffisance cardiaque¹³, et après chirurgie de résection pulmonaire¹⁴. Chez les patients en attente de transplantation cardiaque, la diminution de la VO₂ max était associée à un pronostic péjoratif indépendamment de la fonction myocardique¹⁵. La baisse de la capacité aérobie a été décrite chez les cirrhotiques par plusieurs équipes^{16, 17}, dont la nôtre¹⁸, et ses déterminants sont multiples. Le rôle d'une diminution des échanges gazeux se démasquant à l'effort, avec ou sans syndrome hépatopulmonaire, a été montré^{19, 20}. Celui de l'incompétence myocardique à l'effort et de l'insuffisance chronotrope a aussi été mis en évidence^{17, 21, 22}. Dans le cadre de la TH, la valeur pronostique de la capacité aérobie a été étudiée dans trois travaux récents. Deux études retrouvaient de façon significative chez les patients décédés à 3 mois après la greffe une baisse de la VO₂max dans une étude, et de la VO₂ au seuil anaérobie dans l'autre^{23, 24}. La troisième étude¹⁸, réalisée par notre équipe, retrouvait chez des patients en attente de TH une mortalité à un an significativement supérieure chez ceux présentant une diminution sévère de la VO₂max (<60% de la VO₂max théorique). Cette différence ne persistait pas dans le groupe des transplantés, mais une tendance à l'allongement de la durée de

l'oxygénothérapie et de l'hospitalisation post-greffe reflétait une morbidité accrue chez les patients présentant une diminution sévère de la VO_2 max.

Compte tenu de ces constatations, cette nouvelle étude visait à évaluer au sein d'une large cohorte de patients transplantés hépatiques, l'impact pronostique de la capacité aérobie mesurée avant la greffe sur la survie et la durée d'hospitalisation après la greffe.

Patients et méthodes

Patients inclus

Les patients adultes candidats à une TH ayant bénéficié d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire (EFX), dans le service des explorations fonctionnelles respiratoires du CHRU de Lille, ont été inclus de façon rétrospective dans notre étude. Les patients étaient ambulatoires ou hospitalisés de façon programmée. Les EFX étaient proposées à tous les patients adressés au service d'hépatogastroentérologie du CHRU de Lille, pour un bilan de faisabilité, quelle que soit la nature de l'hépatopathie ou l'existence de comorbidités. Les patients ayant bénéficié d'une TH en urgence, ou dont le statut fonctionnel ne permettait pas la réalisation d'efforts physiques n'ont pas pu être soumis à ce type d'examen. Ce bilan était proposé après l'aval d'un comité médical multidisciplinaire incluant hépatologues, chirurgiens et anesthésistes impliqués dans l'activité de TH. Sa mission était de valider les indications de TH et d'exclure les patients présentant des comorbidités contre-indiquant la poursuite du projet de greffe. Les résultats des examens du bilan pré-greffe étaient discutés, ce qui, lors d'un consensus favorable, aboutissait à l'inscription du patient sur la liste d'attente auprès de l'Agence de Biomédecine, le plus rapidement possible à l'issue des examens. Les résultats des EFX intégraient la discussion préliminaire à l'inscription sur la liste d'attente. Aucun seuil relatif à la capacité aérobie n'était défini visant à exclure un candidat.

Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques générales des patients ont été incluses dans l'analyse des données : âge, sexe, données anthropomorphiques (poids, taille, indice de masse corporelle IMC), antécédents cardiaques et respiratoires, consommation de tabac et de β -bloquants. La nature de l'hépatopathie - présence d'une cirrhose d'origine alcoolique ou virale, d'un hépatocarcinome, de même que l'abus d'alcool, indépendamment des autres causes d'atteinte hépatique - a été spécifiée. La sévérité de l'hépatopathie a été évaluée en fonction du score de Child-Pugh et du score de MELD (Model of End

Stage Liver Disease), utilisé en France depuis mars 2007. Ce score était calculé rétrospectivement pour les patients inscrits avant cette période. Les paramètres biologiques permettant le calcul de ces scores (TP, INR, bilirubinémie, créatininémie, albuminémie) ainsi que le taux d'hémoglobine et la natrémie ont été détaillés. Les caractéristiques des patients ont été décrites pour la cohorte et séparément pour les patients inscrits avant et après mars 2007. La durée de l'hospitalisation a été recueillie à partir des rapports de greffe.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires de repos

La capacité vitale forcée (CVF), le volume expiré maximal en 1 sec (VEMS), le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF), la capacité pulmonaire totale (CPT), le volume résiduel (VR), la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) étaient mesurés en pléthysmographie dans une cabine *Jaeger-Masterlab*®.

Les épreuves d'exercice

Il s'agissait d'un test triangulaire effectué sur une bicyclette ergométrique *Ergoline-Ergometrics 800*® avec une incrémentation par palier de 10 Watts par minute après une période d'échauffement de 3 minutes à 20 Watts. Durant l'exercice, les patients bénéficiaient d'un enregistrement continu de la fréquence cardiaque (FC) par un ECG 12 dérivations, de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) par un oxymètre de pouls de type *Nellcor N-395*. Les gaz expirés étaient analysés cycle par cycle par *ergocard*, notamment la consommation en oxygène (VO₂), la production de gaz carbonique (VCO₂), la ventilation minute (VE) et le volume courant (VT). Le pouls en oxygène (VO₂/FC) était calculé en divisant la VO₂ en L/min par la fréquence cardiaque lui correspondant. Les gaz du sang et la lactacidémie étaient recueillis au repos et au pic par prélèvements sanguins dans l'artère radiale par *microsampler* ou mise en place d'un cathéter. Le taux d'hémoglobine était également mesuré à partir du prélèvement artériel de repos. Le gradient alvéolo-artériel en oxygène (P(A-a)O₂) était calculé à partir de l'équation des gaz alvéolaires : $P(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2 = (FiO_2 (PB-47) - (PACO_2/R) + FiO_2 (1-R) (PACO_2/R)) - PaO_2$, où FiO₂ est la fraction inspirée en oxygène, PB est la pression barométrique, PACO₂ est la pression partielle alvéolaire en CO₂ considérée égale à la PaCO₂, R est le quotient

respiratoire égale à 0,8 au repos. Les valeurs prédites pour la VO_2 max étaient calculées en utilisant les équations standards faisant référence (ATS statement on exercise testing AJRCCM 2002¹¹). La réserve ventilatoire (Res V) était calculée comme suit : $Res V = [ventilation\ minute\ maximale\ théorique\ (VMM) - ventilation\ minute\ au\ pic\ (VEpic)] / VMM$, la VMM étant estimée par la formule $VMM = VEMS * 35$. La fréquence cardiaque au pic (FCpic) était exprimée en pourcentage de la fréquence cardiaque maximale prédite, calculée elle-même selon la formule : $FCmax = 210 - 0,65 * Age$. L'espace mort (VD/VT) était calculé selon l'équation de Bohr corrigée en fonction de l'espace mort instrumental surajouté, $VD/VT = (PaCO_2 - PECO_2\ moyenne) / PaCO_2 - [VD(machine) / VT]$ où $PECO_2$ représentait la pression partielle expirée en CO_2 .

Analyses statistiques :

L'ensemble des caractéristiques des patients et des résultats des EFX ont été décrits pour l'ensemble de la cohorte et exprimés en moyennes \pm écart type (*standard deviation*). Les résultats sont ensuite détaillés selon la période où a eu lieu la transplantation et les moyennes comparées. Le test du chi-deux d'indépendance était utilisé pour comparer les variables qualitatives. Le test T de Student était utilisé pour comparer les variables quantitatives. Les variables significatives en analyse univariée étaient ensuite intégrées dans une analyse multivariée pour rechercher les paramètres indépendamment associés à la baisse de la capacité aérobie. Les survies à un an après TH étaient estimées par la méthode de Kaplan-Meier puis comparées par le test du log-rank. L'analyse des survies a été arrêtée au premier juin 2012. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel NCSS 4.0 2001. Le risque de première espèce α était défini à 0,05.

Résultats

Description de la cohorte totale.

Les principales caractéristiques de notre population d'étude sont décrites dans le tableau 1. Brièvement, notre population d'étude comprenait 264 patients transplantés hépatiques entre mars 2001 et février 2012, majoritairement des hommes (76%), âgés de 52,8 ans en moyenne. Cent quarante neuf et 115 patients ont été greffés respectivement avant et après mars 2007, date d'instauration du score Foie (intégrant le score de MELD) régulant l'accès aux greffons hépatiques. Soixante pour cent des patients ont été greffés pour une cirrhose alcoolique et 71% présentaient une consommation abusive d'alcool quelle que soit l'étiologie principale de l'hépatopathie. Dix neuf pour cent des patients présentaient une cirrhose d'origine virale et 42% un hépatocarcinome. Le score de MELD moyen était de 14,7 et 30% des patients avaient un score MELD >17. La capacité aérobie moyenne des patients avant la transplantation était de 18,6±5 ml/kg/min, correspondant en moyenne à 63,9±19,1% de la valeur théorique. Le seuil anaérobie était atteint lors d'une VO₂ moyenne de 12,3±3,4 ml/kg/min. L'ensemble des paramètres recueillis au cours des EFX est détaillé dans le tableau 2.

Comparaison des deux cohortes (avant et après mars 2007)

La comparaison des principales caractéristiques des deux cohortes mettait en évidence des différences significatives : les patients transplantés sur la période la plus récente étaient plus âgés et présentaient plus fréquemment un carcinome hépatocellulaire. En revanche il n'existait pas de différences entre les deux périodes en termes de score de MELD même si la bilirubinémie était significativement plus élevée chez les patients greffés après mars 2007 (87,1±134,8 versus 61,6±74,8 µmol/l p=0,05) en faveur d'une insuffisance hépatique plus sévère. L'INR et la créatininémie ne différaient pas.

Les deux groupes de patients étaient différents en terme de capacité aérobie, avec une diminution légèrement mais significativement plus sévère chez les patients transplantés avant mars 2007 ($18,0 \pm 5$ versus $19,2 \pm 5$ ml/kg/min $p=0,05$) (Cf. Tableau 2). La diminution de la valeur observée rapportée à la théorique était également significative ($61,2 \pm 19\%$ versus $67,4 \pm 18,6\%$ $p < 0,01$). On observait parallèlement une diminution de la VO₂ au seuil anaérobie chez les patients transplantés avant mars 2007 ($11,3$ versus $14,5$ ml/kg/min $p=0,000001$). Cependant, le travail fourni au pic de l'effort, exprimé en pourcentage de la valeur attendue, ne différait pas significativement entre les deux périodes ($60 \pm 18,1\%$ versus $62,2 \pm 21,3\%$ NS), ce qui remettait en cause l'existence d'une réelle différence d'aptitude à l'effort.

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques de la population étudiée

	Cohorte globale N=264	TH<03/2007 n= 149	TH>03/2007 n= 115	p
Démographie				
Age moyen (années)	52,8 ± 9	51,6 ± 9	54,3 ± 8	0,02
Hommes/Femmes	200/64 (75,7%)	112/37 (75,2%)	88/27 (76,1%)	NS
Décédés (01/06/2012)	57 (21,6%)	43 (28,9%)	13 (12,2%)	0,001
BMI moyen	25,3 ± 4	25,1 ± 4	25,5 ± 5	NS
Caractéristiques hépatopathie				
Score de MELD	14,7 ± 6,3	15,1 ± 6,4	14,2 ± 6,2	NS
Score de MELD>17	78 (29,7%)	49 (33%)	29 (25,2%)	NS
Abus d'alcool	188 (71,2%)	104 (69,8%)	84 (73%)	NS
Cirrhose alcoolique	159 (60,4%)	94 (63,1%)	65 (57%)	NS
Cirrhose Virale	50 (19%)	24 (16,2%)	26 (22,8%)	NS
Hépatocarcinome	113 (42,8%)	52 (35%)	61 (53%)	0,003
Absence ascite	132 (50%)	67 (45%)	64 (55,7%)	NS
Ascite modérée	43 (16,3%)	27 (18,1%)	16 (13,9%)	NS
Ascite abondante	89 (33,7%)	55 (36,9%)	34 (29,6%)	NS
Ttt par βBloquants	131 (49,6%)	76 (51%)	55 (48,2%)	NS
Biologie				
Natrémie (mmol/l)	135,9 ± 10,4	134,3 ± 13,8	137,3 ± 5,5	0,03
Hémoglobininémie moyenne	11,6 ± 2,4	11,35 ± 2,4	12 ± 2,4	0,03
Anémie (<10g/dl)				
INR	1,35 ± 0,4	1,38 ± 0,5	1,30 ± 0,4	NS
Bilirubinémie (μmol/L)	72,7 ± 105,7	61,6 ± 74,8	87,1 ± 134,8	0,05
Créatininémie (μmol/L)	100,0 ± 99,5	104,4 ± 93,0	94,2 ± 107,4	NS
Durée hospitalisation moyenne	26 ± 15,5	25,2 ± 15,3	27,1 ± 15,7	NS
Comorbidités				
Tabac	152 (57,4%)	84 (56,4%)	67 (58,2%)	NS
Antécédents cardiaques	74 (28%)	46 (30,9%)	28 (24,3%)	NS
Antécédents respiratoires	32 (12,1%)	19 (12,8%)	13 (11,3%)	NS

Les paramètres qualitatifs sont exprimés en valeur absolue et pourcentages. Les paramètres quantitatifs sont exprimés en moyennes ± écarts types.

Tableau 2 : Comparaison des paramètres respiratoires, ventilatoires et métaboliques

Paramètres	Total N= 264	TH<03/2007 n= 149	TH>03/2007 n= 115	p
Capacité aérobie				
VO2 seuil (ml/kg/min)	12,3 ± 3,42	11,3 ± 3,2	14,5 ± 3,3	0,000001
VO2 pic (ml/min)	1364 ± 438	1302 ± 420	1421 ± 452	0,02
VO2 pic (ml/kg/min)	18,6 ± 5	18,0 ± 5	19,2 ± 5	0,05
VO2 pic (%théorique)	63,9% ± 19,1	61,2 ± 19	67,4 ± 18,6	<0,01
O2 pulse au pic (% théorique)	88,3 ± 25,4	83,9 ± 25,4	94,1 ± 24,3	0,001
Travail seuil (Watt)	56,9 ± 16,5	54,3 ± 16,8	60,2 ± 15,5	<0,01
Travail pic (Watt)	91,5 ± 26,9	91,6 ± 26,1	91,4 ± 27,8	NS
Travail pic (% théorique)	61,4 ± 19,7	60,6 ± 18,1	62,2 ± 21,3	NS
Paramètres ventilatoires				
CVF (L)	3,7 ± 0,9	3,7 ± 0,9	3,70 ± 1	NS
VEMS (L)	2,9 ± 0,8	3,0 ± 0,8	2,9 ± 0,8	NS
FR seuil (cycles/min)	21,6 ± 6,5	21,2 ± 4,8	22,0 ± 7,8	NS
FR pic (cycles/min)	32,8 ± 8,1	31,4 ± 7,2	34,1 ± 8,6	0,01
VE pic (L/min)	62,6 ± 16,8	61,2 ± 17,6	64,1 ± 15,2	NS
Vd/Vt pic (%)	25,9 ± 7,4	24,9 ± 6,9	27,2 ± 7,9	0,03
Réserve ventilatoire au pic (%)	39,4 ± 15,6	41,8 ± 17	36,9 ± 13,8	0,02
Paramètres cardiaques				
FC seuil (battements/min)	100,1 ± 19,7	100,2 ± 18,6	101,8 ± 20,1	NS
FC pic (battements/min)	123,1 ± 25	124,5 ± 24,2	121,5 ± 25,6	NS
FC pic (% théorique)	73,4 ± 14,8	73,8 ± 14,5	72,9 ± 15	NS
PAM repos (mmHg)	87,4 ± 20,6	87,1 ± 25	87,7 ± 14,2	NS
PAM pic (mmHg)	105,2 ± 19,7	101,1 ± 19	109,5 ± 19,7	0,001
Paramètres gazométriques				
PaO2 repos (mmHg)	99,8 ± 13	99,8 ± 12,8	99,8 ± 13,4	NS
PaO2 seuil (mmHg)	100,1 ± 11	101 ± 11,5	101 ± 10,1	NS
PaO2 pic (mmHg)	101,7 ± 15,1	103,0 ± 13,7	100,2 ± 16,5	NS
PaCO2 repos (mmHg)	32,2 ± 5,1	31,5 ± 4,9	32,9 ± 5,3	0,03
PaCO2 seuil (mmHg)	35,1 ± 5,2	34,2 ± 5,2	36,7 ± 4,5	0,04
PaCO2 pic (mmHg)	32,4 ± 5	31,7 ± 5,2	33,2 ± 4,6	0,02
pH seuil	7,41 ± 0,03	7,41 ± 0,04	7,41 ± 0,03	NS
pH pic	7,38 ± 0,05	7,39 ± 0,05	7,38 ± 0,05	NS
Lactacidémie seuil (mmol/l)	1,87 ± 1,6	2,3 ± 1,4	1,5 ± 1,6	0,0001
Lactacidémie pic (mmol/l)	6 ± 2,1	5,9 ± 1,9	6,1 ± 2,2	NS
Gradients alvéolo-capillaires				
P(A-a)O2 repos (mmHg)	13 ± 11,1	13,9 ± 9,9	11,9 ± 12,3	NS
P(A-a)O2 seuil (mmHg)	12,7 ± 9,8	13,5 ± 10,2	11,3 ± 8,7	NS
P(A-a)O2 pic (mmHg)	20,1 ± 13,6	20,3 ± 12,3	19,8 ± 15,3	NS
P(a-A)CO2 repos (mmHg)	2,3 ± 2,6	2,1 ± 2,4	2,6 ± 2,8	NS
P(a-A)CO2 seuil (mmHg)	0,9 ± 2	0,85 ± 2,1	1,1 ± 1,7	NS
P(a-A)CO2 pic (mmHg)	1,2 ± 2,8	0,8 ± 2,5	1,7 ± 3,1	0,04

Les paramètres qualitatifs sont exprimés en valeur absolue et pourcentages. Les paramètres quantitatifs sont exprimés en moyennes ± écarts types.

Analyse de la survie après transplantation hépatique :

Nous présentons les résultats de la survie post TH à un an de façon à limiter l'impact des complications à distance non liées au statut fonctionnel des patients. En effet, une analyse de la survie prolongée aurait intégré des causes de décès tardives liées aux cancers *de novo*, souvent induits par le tabagisme, ou à la récurrence d'hépatocarcinome. La mortalité à un an après la greffe a également été le délai utilisé dans l'étude de *Merion et al* qui montrait l'augmentation du bénéfice de survie apporté par la TH parallèlement à l'élévation du score de MELD². Cette étude était également en faveur d'une absence d'augmentation importante de la mortalité après TH chez les patients présentant un score de MELD élevé. Dans notre étude, la survie à un an de l'ensemble de la cohorte était de 93,8±1,5% (cf. tableau 3). Chez les patients présentant une diminution sévère de l'aptitude aérobie (VO₂max<60%) (cf. tableau 4), l'analyse retrouvait une survie à 93,9±15% et 94,4±14% pour les patients ne présentant pas cette diminution sévère (ns). En renouvelant cette analyse et en la limitant aux patients greffés avant mars 2007, on retrouvait une survie à 94,6±17% (n=74) chez ceux présentant une VO₂max<60% et à 92±19% (n=75) chez ceux présentant une VO₂max>60% (ns) (cf tableau 5a). Après mars 2007, les résultats étaient comparables avec une survie à 92±21% et à 97±14% lorsqu'il existait ou non une diminution sévère de la capacité aérobie (ns) (cf. tableau 5b).

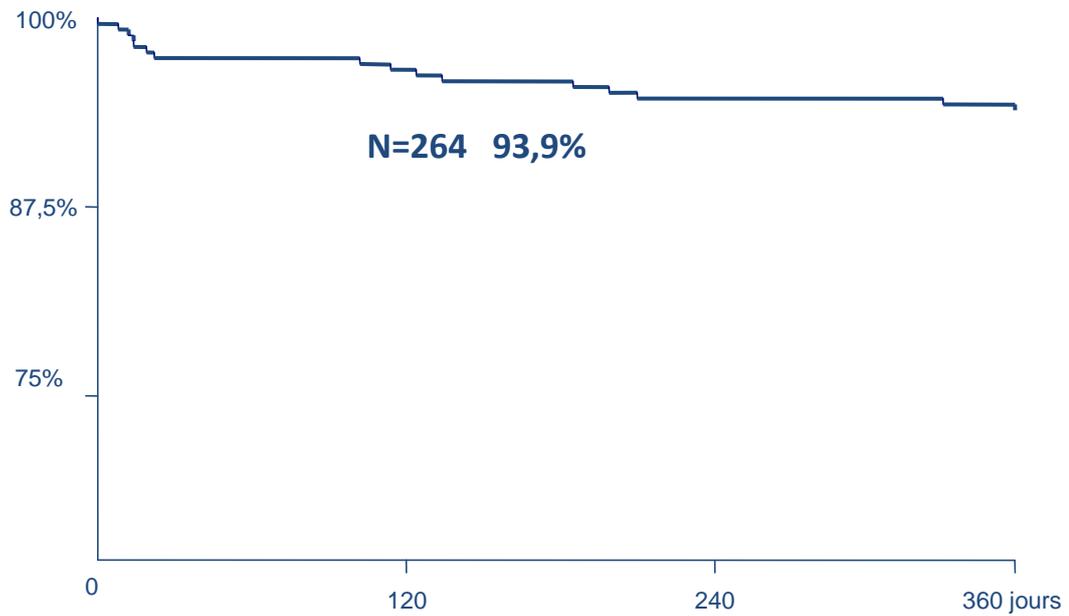


Tableau 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie à un an sur l'ensemble de la cohorte (N=264)

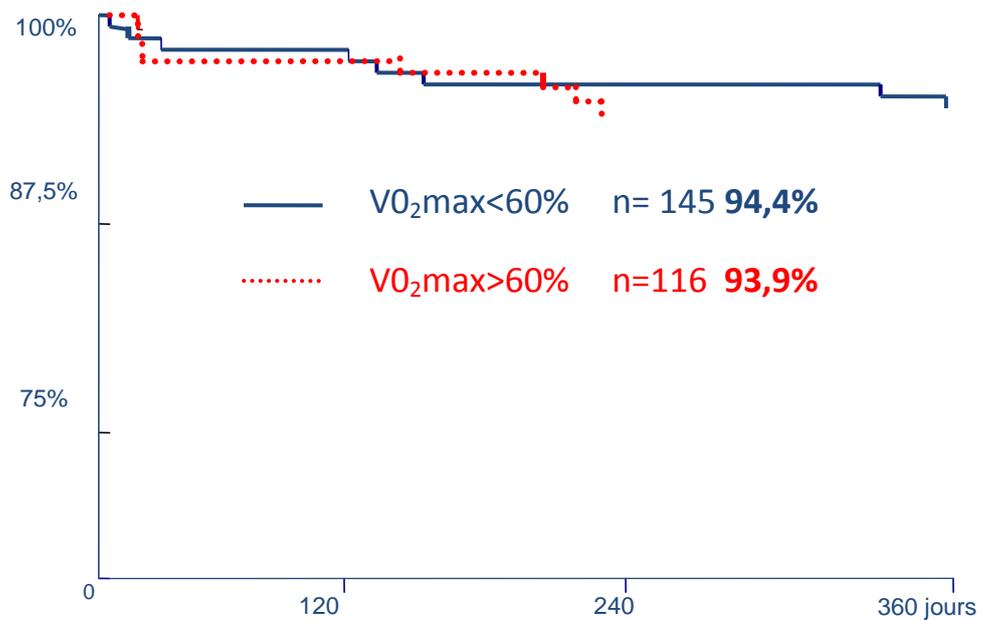


Tableau 4. Courbes de Kaplan-Meier de la survie après greffe sur un an en fonction de l'existence d'une altération sévère de la VO2max (<60% théorique)

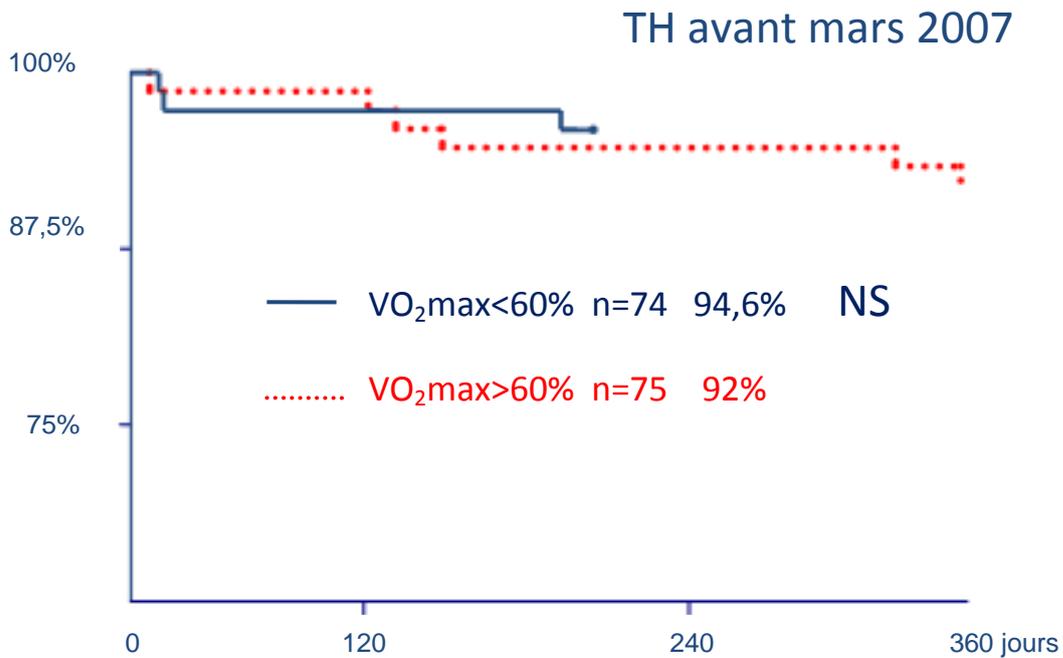


Tableau 5 a. Courbes de Kaplan-Meier de la survie à un an des patients transplantés avant mars 2007 selon l'existence d'une diminution sévère de la VO_2max (<60% théorique).

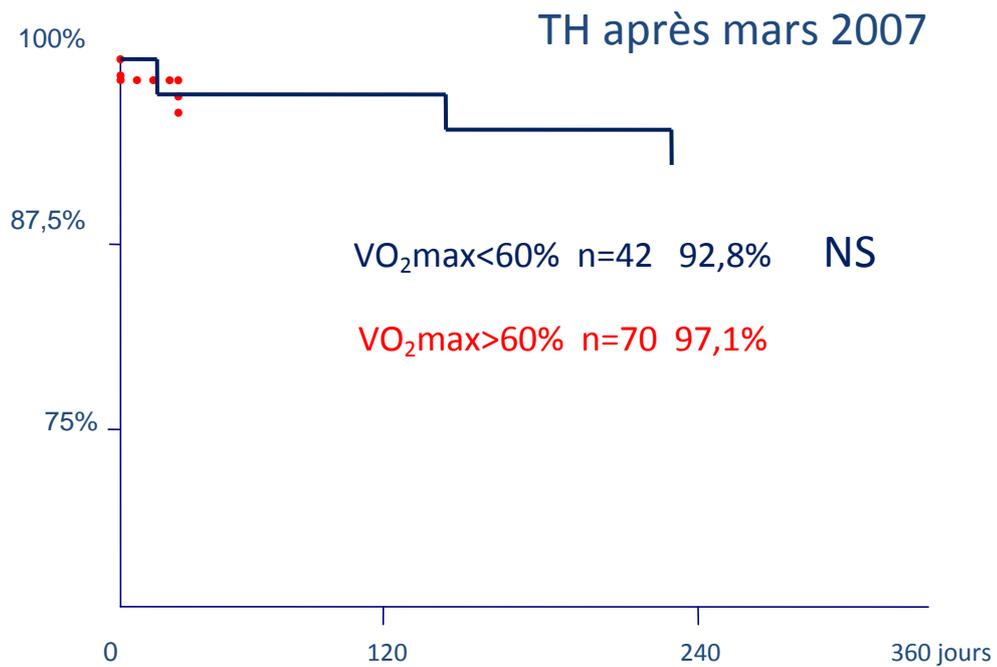
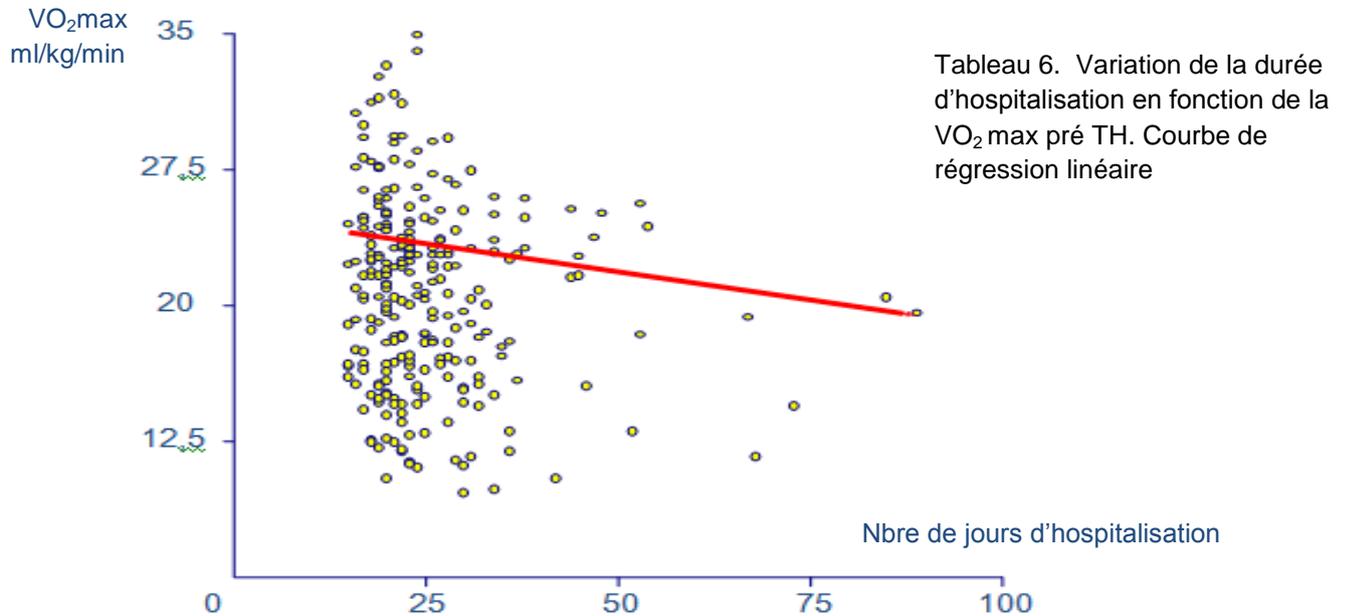


Tableau 5 b. Courbes de Kaplan-Meier de la survie à un an des patients transplantés après mars 2007 selon l'existence d'une diminution sévère de la VO_2max (<60% théorique)

Impact de la diminution de la capacité aérobie sur la durée d'hospitalisation après la greffe.

Un test de corrélation a mis en évidence une liaison significative entre la capacité aérobie maximale et la durée d'hospitalisation ($R^2 = 0,0298$; $p=0,005$) (cf. tableau 6).



Il existait une augmentation significative de la durée moyenne d'hospitalisation chez les patients avec une VO₂ max <15 (n=65) par rapport à ceux ≥15 (n=192) (29,5 jrs vs 24,3 jr, $p=0,001$) (cf. tableau 7)

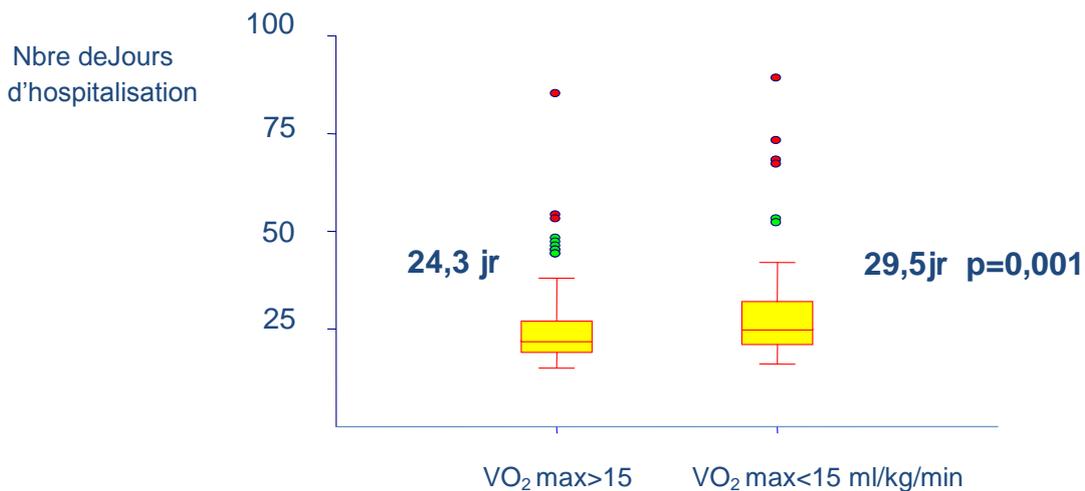


Tableau 7. Durée d'hospitalisation (box plot : moyenne ± intervalle de confiance à 95%) chez les candidats présentant une VO₂ max supérieure ou inférieure à 15ml/kg/min

Analyse des facteurs associés à la diminution de la capacité aérobie.

Les déterminants de la VO₂ max ont été recherchés. En analyse univariée (cf. tableau 8), on retrouvait une diminution de la capacité aérobie chez les patients d'âge supérieur à 54 ans, soit l'âge médian dans notre cohorte (p=0,01). Le sexe féminin était également associé à une diminution de la capacité aérobie (p=0,001) de même que l'anémie (p<0,0001), définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl et l'usage de β bloquants (tendance à la diminution p=0,06). L'élévation de l'IMC au dessus de la médiane de notre cohorte, soit 25kg/m², le tabagisme important (supérieur à 20 paquets années), la présence d'antécédents cardiaques et respiratoires n'étaient pas associés à une variation significative de la capacité aérobie. On a constaté de façon attendue une diminution importante de la VO₂max avec l'aggravation de la fonction hépatique, comme décrit chez les patients présentant un score de Meld>17 (p<0,0001), ceux présentant une ascite sévère (p<0,0001) ainsi que de façon linéaire avec l'élévation du score de Child (cf. tableau 9). Concernant l'origine de l'hépatopathie, la cirrhose d'origine alcoolique était associée à une diminution significative de la capacité aérobie (p<0,0001), à l'inverse de l'existence d'une cirrhose virale qui était associée à une tendance à l'amélioration (p=0,06). La présence d'un hépatocarcinome était corrélée avec une amélioration significative de la VO₂ max (p<0,001), parallèlement avec la moindre dégradation de la fonction hépatique chez ces sujets.

Tableau 8: Variation de la VO₂max moyenne en fonction des caractéristiques des patients greffés.

	VO₂max (moyenne±ET)	p
Age > 54ans	17,8±4	<0,01
Age ≤ 54ans	19,3±5	
Hommes	19,5±5	0,001
Femmes	16,8±4,4	
IMC > 25 kg/m ²	18,2±4,3	NS
IMC ≤ 25 kg/m ²	18,9±5,6	
Score de Meld > 17	16,2±5	<0,0001
Score de Meld ≤ 17	19,5±4,7	
Ascite abondante: Oui	15,4±3,6	<0,0001
Ascite abondante: Non	20,2±4,8	
Cirrhose alcoolique: Oui	17,2±4,5	<0,0001
Cirrhose alcoolique : Non	20,5±5,2	
Cirrhose virale: Oui	19,7±5	0,06
Cirrhose virale : Non	18,3±5	
Hépatocarcinome: Oui	20±4,7	<0,0001
Hépatocarcinome: Non	17,4±5	
Hémoglobine >10g/dl	20,1±4,8	<0,0001
Hémoglobine ≤10g/dl	15,8±4	
Prise de β-bloquants: Oui	17,9±4,9	0,06
Prise de β-bloquants : Non	19±5,4	
Tabac > 20 Paquets Années	18,8±4,3	NS
Tabac ≤ 20 Paquets Années	18,4±5,4	
Atcd cardiaques : Oui	18,4±4,9	NS
Atcd cardiaques : Non	18,6±5	
Atcd respiratoires : Oui	18,5±5	NS
Atcd respiratoires : Non	18,5±5	
TH avant mars 2007	18±5	0,05
TH après mars 2007	19,2±5	

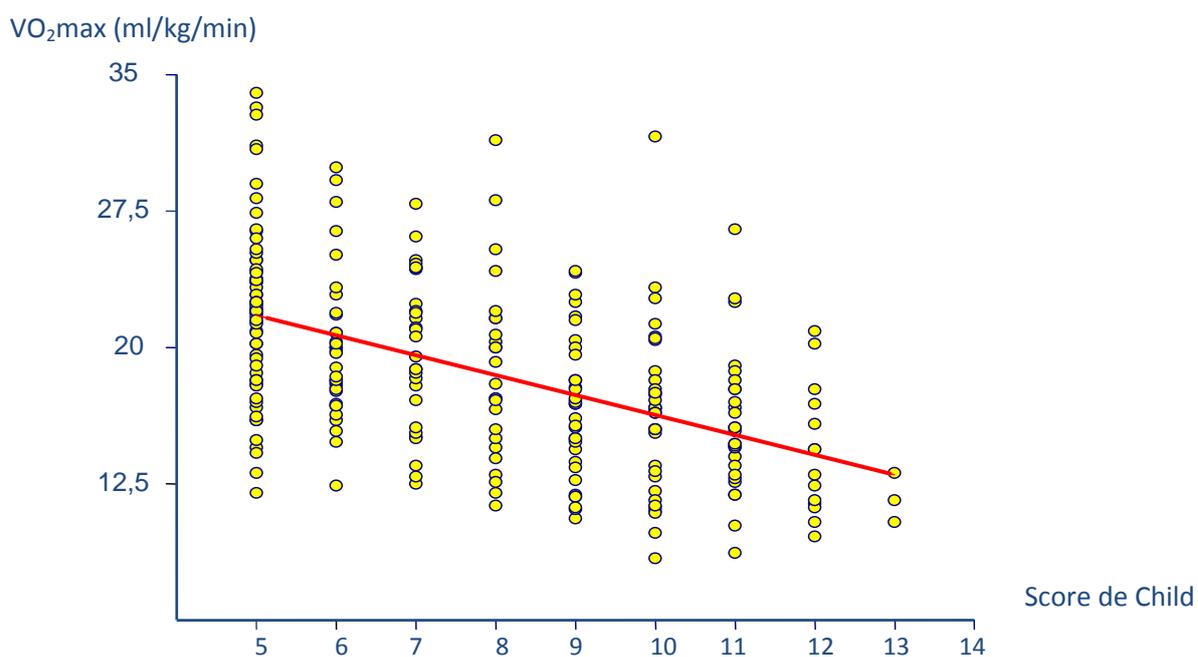


Tableau 9 : Variation la VO₂ max en fonction du score de Child. Courbe de régression linéaire.

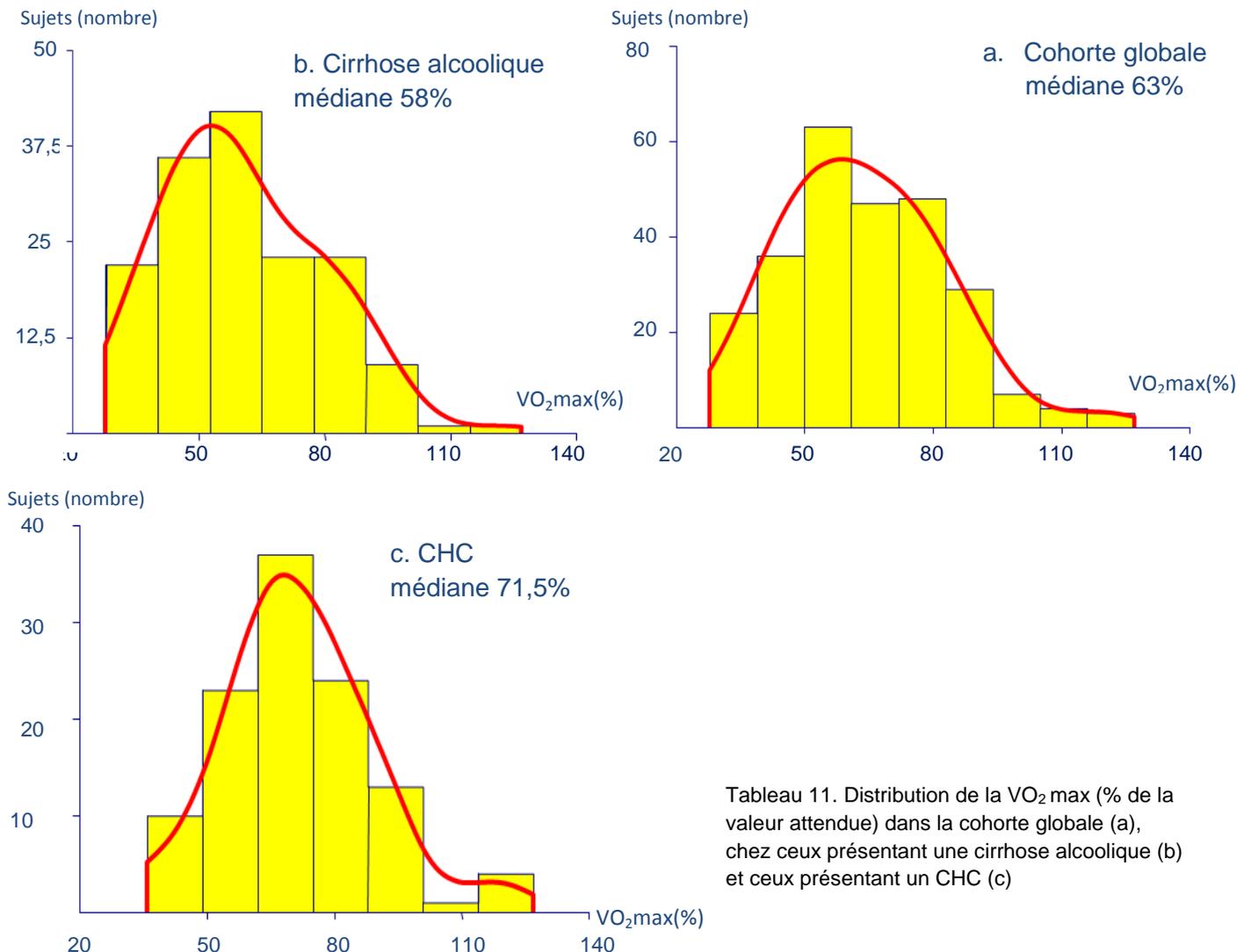
Dans un deuxième temps, les facteurs identifiés ont été intégrés dans une analyse multivariée (cf. tableau 10). Une liaison indépendante et significative a été mise en évidence entre la capacité aérobie et l'âge, le sexe féminin, le score de Meld, une ascite abondante, une cirrhose d'origine alcoolique ainsi qu'un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl.

	Coefficient de régression	p
Age > 54ans	-2,4	<0,0001
Sexe féminin	-2	<0,0001
Cirrhose alcoolique	-1,6	0,04
Score de MELD > 17	-1,6	0,006
Ascite abondante	-3,1	<0,0001
Hémoglobine < 10g/dl	-2,5	<0,0001
Ttt βbloquant	-0,3	0,5 NS

Tableau 10 : analyse de régression multivariée des principaux facteurs associés indépendamment à une diminution de la VO₂max.

Distribution des valeurs de VO₂max en fonction de la présence d'une cirrhose alcoolique ou d'un hépatocarcinome.

Nos résultats montrent une corrélation nette entre l'aggravation de la fonction hépatique et la dégradation de la capacité aérobie. Il semble également que la cirrhose d'origine alcoolique y soit associée. A l'inverse, les candidats à la greffe pour un hépatocarcinome présentent une capacité aérobie supérieure, en lien avec une fonction hépatique souvent préservée. Afin de rendre mieux visible la variabilité du statut fonctionnel entre les candidats à la TH, en fonction de l'étiologie, nous présentons (cf. tableau 11) la distribution des valeurs de VO₂max dans l'ensemble de la cohorte, chez les candidats présentant une cirrhose alcoolique et ceux présentant un hépatocarcinome.



Discussion

Ce travail mené sur une large série de transplantés hépatiques a permis de confirmer la diminution importante de la capacité aérobie chez les candidats à la TH, avec une VO_2 max moyenne à 63,9% de la valeur attendue, en dépit de l'absence de pathologies cardiaques ou respiratoires évoluées qui auraient contre-indiqué la greffe. Cette diminution était retrouvée quelle que soit la période étudiée (avant et après l'utilisation du score de MELD).

L'objectif de cette étude était de rechercher si la capacité aérobie était un facteur pronostique de survie post-greffe. Les résultats que nous présentons ne sont pas en faveur de cette hypothèse, les survies des patients présentant ou non une baisse sévère de la VO_2 max étant comparables. Ces résultats vont à l'encontre de ceux observés dans deux études précédentes sur la même thématique^{23, 24}. Cependant, ces études incluaient un plus petit nombre de patients transplantés. De plus, l'étude de l'impact sur la mortalité est délicate en raison de son faible taux, mesuré à 6,1% (n=16) à un an, et souvent difficilement attribuable à l'état de santé précédant la greffe (récidive tumorale, etc.). Dans notre étude précédente¹⁸, la survie à un an en attente de TH des candidats qui présentaient une diminution sévère de la capacité aérobie était nettement inférieure à celle des autres candidats. Cette diminution persistait lorsque l'on considérait uniquement les patients avec une insuffisance hépatique sévère (score de Meld > 17). Nos résultats sont donc en faveur d'une disparition après la greffe de la valeur pronostique de la capacité aérobie. Le principal facteur limitant de notre travail est un potentiel biais de recrutement et de sélection puisque les candidats à la TH les plus graves, présentant une altération sévère de l'état général, ne peuvent pas bénéficier d'épreuves d'effort. Un parallèle est donc possible avec le score de Meld qui se révèle également être un meilleur outil pronostic de survie en attente de greffe qu'après la greffe. Des constatations similaires ont été réalisées en transplantation cardiaque¹⁵, où la diminution de la capacité aérobie est principalement pronostique de décès en l'absence ou en attente de transplantation.

Un autre objectif de notre étude était de rechercher une augmentation de la morbidité précoce après TH, évaluée par un allongement de la durée d'hospitalisation, lorsqu'il existait une diminution de la capacité aérobie. Nos résultats ont montré une faible corrélation entre ces variables. L'homogénéité des durées d'hospitalisation dans notre cohorte a cependant rendu cette analyse difficile. En revanche la durée moyenne d'hospitalisation était significativement plus longue chez les patients présentant une $VO_2\text{max}$ effondrée ($<15\text{ml/kg/min}$). Il faut souligner une faiblesse de cette étude qui a été de ne pas détailler plus précisément la morbidité cardio-vasculaire et respiratoire précoce après TH, dont on peut penser qu'elle fut liée au statut fonctionnel antérieur à la greffe. La dysfonction cardiaque chez le patient cirrhotique est en effet complexe et de mieux en mieux connue²⁵ et il est probable que la TH et ses suites précoces soient une période à risque de décompensation^{26, 27, 28}. L'incidence de tels phénomènes est mal connue et plusieurs facteurs de risque ont été proposés tels que l'âge, l'élévation des pressions dans les cavités droites avant la TH²⁶ ainsi qu'une majoration des résistances vasculaires après la TH²⁸. La dysfonction ventriculaire gauche avant TH était par ailleurs associée dans une étude au risque de décès en réanimation après TH²⁹. La valeur pronostique de la baisse de la capacité aérobie concernant la morbidité après TH reste donc mal connue. Des éléments avaient aussi été apportés par le travail de *Dharancy et al*¹⁸, qui montrait chez les sujets transplantés un allongement des besoins en oxygène ainsi qu'une même tendance à l'allongement de la durée d'hospitalisation.

Le troisième objectif de notre étude était de comprendre les facteurs associés à la baisse de la $VO_2\text{max}$. En analyse multivariée, ce sont l'anémie, l'aggravation de la fonction hépatique et la cirrhose d'origine alcoolique qui y étaient associées. La baisse de la $VO_2\text{max}$ chez les cirrhotiques est maintenant bien connue mais partiellement comprise^{16, 17}. L'anémie, fréquente et complexe chez les cirrhotiques³⁰ est une cause directe de baisse de la $VO_2\text{max}$ ³¹. L'origine alcoolique de la cirrhose reste une donnée à mieux évaluer. En effet, l'origine alcoolique de la cardiopathie cirrhotique, et son retentissement sur la baisse de la $VO_2\text{max}$ ont été évoqués. A l'inverse, cette cardiopathie, se démasquant à l'effort, a été décrite dans des cas de cirrhoses non alcooliques et sans différence de

sévérité³². Les résultats des EFX étaient insuffisants pour objectiver une origine cardiaque ou respiratoire à la baisse de la VO₂max. Cependant, l'élévation à l'effort de la fréquence cardiaque jusqu'à seulement en moyenne 73,4% de la FMT pouvait nous orienter vers une insuffisance chronotrope à l'effort, souvent décrite chez les cirrhotiques²⁵. L'augmentation moins importante du débit cardiaque à l'effort, parallèlement avec la diminution de la VO₂max, a également été observée chez ces sujets²¹, ce que notre étude n'a pas pu évaluer. Sur le versant respiratoire, les résultats moyens des gazométries, des gradients alvéolo-capillaires au repos et à l'effort, ainsi que la réserve ventilatoire, n'orientaient pas vers une limitation des échanges gazeux à l'effort. Enfin, un rôle important de la dénutrition, de la déplétion protéique et de la diminution des réserves en glycogène avec utilisation des lipides comme substrats énergétiques à l'effort est également connu chez les cirrhotiques^{33, 34}. La principale conséquence en est une limitation musculaire de l'effort, qui pourrait être prépondérante, et dont notre travail n'a pas évalué l'impact.

Conclusion

La diminution de la capacité aérobie mesurée avant TH n'apparaît pas comme un facteur de risque de mortalité après TH, à l'inverse des observations réalisées chez les candidats en attente de TH. Elle semble en revanche être un facteur pronostique de morbidité précoce après la greffe. La mesure de la capacité aérobie chez les candidats à la TH ouvre comme perspective une plus grande diffusion des programmes de réhabilitation à l'effort, dont les bénéfices en termes de morbidité et de mortalité devront être évalués tant chez les candidats que les patients déjà greffés.

Bibliographie

1. Merion RM, Sharma P, Mathur AK et al. Evidence-based development of liver allocation: a review. *Transpl Int.* 2011; 24(10):965-72
2. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:307–313
3. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant.* 2009; 9(4 Pt 2):970-81
4. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for endstage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91.
5. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464.
6. Cabeza de Vaca VG, Bellido CB, Martínez JN, et al. Impact of the model for end-stage liver disease score on mortality after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44(7):2069-70.
7. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol.* 2011 58(3):223-31.

8. Martinez-Palli G, Cárdenas A. Pre operative cardio pulmonary assessment of the liver transplant candidate. *Ann Hepatol.* 2011 10(4):421-33.

9. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R, et al. The heart in liver transplantation. *J Hepatol* 2011 54(4):810-22

10. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation.* 2012; 126(5):617-63.

11. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing.
American Thoracic Society; American College of Chest Physicians.
Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(2):211-77

12. Sue DY, Wasserman K. Impact of integrative cardiopulmonary exercise testing on clinical decision making. *Chest.* 1991; 99(4):981-92

13. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure.
Ann Intern Med. 1998; 129(4):286-93.

14. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998; 11(1):198-212
15. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991; 83(3):778-86.
16. Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, Atlan G, et al. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis. Evidence of severe functional aerobic impairment.. *J Hepatol*. 1990; 10(2):163-7
17. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1998; 43(8):1701-7
18. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008 Oct 27;86(8):1077-83.
19. Lemyze M, Dharancy S, Nevière R, et al. Cardiopulmonary response to exercise in patients with liver cirrhosis and impaired pulmonary gasexchange. Lemyze M, Dharancy S, Nevière R, et al. *Respir Med*. 2011; 105(10):1550-6
20. Epstein SK, Zilberberg MD, Jacoby C, et al. Response to symptom-limited exercise in patients with the hepatopulmonary syndrome. *Chest* 1998; 114:736–741
21. Wong F, Girgrah N, Graba J, et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*. 2001; 49(2):268-75.

22. Kelbaek H, Rabøl A, Brynjolf I, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol*. 1987; 7(1):35-41
23. Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, et al. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Mar;10(3):418-24
24. Prentis JM, Manas DM, Trenell MI, et al. Submaximal Cardiopulmonary Exercise Testing Predicts 90-Day Survival After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2012 18(2):152-9
25. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010; 53(1):179-90.
26. Eimer MJ, Wright JM, Wang EC, et al. Frequency and significance of acute heart failure following liver transplantation *Am J Cardiol* 2008;101:242– 4.
27. Stewart KS, Rhim CH, Bahrain ML, et al. Nonischemic cardiomyopathy after orthotopic liver transplantation: a report of three cases and a review of the literature. *Liver Transpl*. 2005; 11(5):573-8
28. Sampathkumar P, Lerman A, Kim BY, et al. Post-liver transplantation myocardial dysfunction. *Liver Transpl Surg*. 1998; 4(5):399-403.

29. Nasraway SA, Klein RD, Spanier TB, et al. Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Evidence for early postoperative myocardial depression. *Chest*. 1995; 107(1):218-24
30. Bladé JS, Desramé J, Corberand D, et al. Diagnosis of anemia in alcoholic cirrhosis. *Rev Med Interne*. 2007; 28(11):756-65.
31. Woodson RD, Wills RE, Lenfant C: Effect of acute and established anemia on O₂ transport at rest, submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 1978; 44:36–43
32. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, et al.: Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J. Hepatol*. 1995; 22:326–332
33. MJ, Fenk A, Lautz HU, et al. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol induced liver cirrhosis. *Am. J. Physiol*. 1991; 260:E338–344
34. Peng S, Plank LD, McCall JL, et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 85:1257–1266

Résumé

Mots clés: capacité aérobie, Meld, mortalité, transplantation hépatique, VO₂max

Titre: Valeur pronostique de la capacité aérobie sur la survie après transplantation hépatique (TH).

Contexte: La capacité aérobie, estimée par la VO₂max, est un critère intégratif de l'aptitude cardiaque et respiratoire à l'effort. Sa valeur pronostique est bien établie dans l'insuffisance cardiaque, et est en cours d'évaluation chez les candidats à la TH. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact de la diminution de la VO₂max sur la survie et la durée d'hospitalisation après TH, et de déterminer les paramètres associés à cette diminution.

Patients et méthodes: les greffés hépatiques adultes ayant bénéficié d'épreuves d'effort cardio-respiratoires au CHU de Lille dans le bilan avant TH ont été inclus dans notre étude. Les résultats ont été comparés entre les patients transplantés avant et après mars 2007, date à laquelle le score de MELD a été instauré en France pour la sélection et la priorisation des candidats. La survie à un an et la durée d'hospitalisation après la TH ont été comparées entre les candidats présentant ou non d'une baisse sévère de la VO₂max avant TH.

Résultats: entre 2001 et 2012, 264 transplantés hépatiques ont été inclus et présentaient une VO₂max moyenne de 63,9% avant TH. Les paramètres associés à la baisse de la VO₂max étaient l'aggravation de la fonction hépatique, la cirrhose d'origine alcoolique, l'anémie et le sexe féminin. La mortalité à un an était faible (6,1% sur l'ensemble de la cohorte) et comparable chez les patients présentant ou non une baisse sévère de la VO₂max. La corrélation avec l'allongement de la durée d'hospitalisation était significative.

Conclusion: La baisse sévère de la capacité aérobie avant TH n'apparaît pas dans notre étude comme un facteur pronostic de diminution de la survie précoce après TH, mais semble augmenter la morbidité, estimée par la durée d'hospitalisation. Le bénéfice de programmes de réhabilitation à l'effort reste à évaluer dans ce contexte.