



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019-2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation de scores prédictifs d'événements cardio-vasculaires
dans la population des transplantés hépatiques du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2020 à 18h
au pôle Formation

Par Joséphine Vogel

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy

Monsieur le Professeur Emmanuel Boleslawski

Monsieur le Professeur David Montaigne

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Pauline Devauchelle

Avertissement

« La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Liste des abréviations

ACS NSQIP	American College of Surgeon National Surgical Quality Improvement Program
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CV	Cardio-vasculaire
ECG	Electrocardiogramme
EP	Embolie Pulmonaire
ETT	Echographie cardiaque trans thoracique
FA	Fibrillation Atriale
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IDM	Infarctus Du Myocarde
MACE	Événements Cardio-Vasculaires Majeurs
MELD	Model for End Stage Liver Disease
MET	Equivalent métabolique
NASH	Non Alcoholic Steatose Hepatic
OAP	Oedème Aigu Pulmonaire
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
TH	Transplantation Hépatique
VO2 max	Consommation en oxygène maximale

Table des matières

Résumé	12
Introduction	13
1. Cirrhose – une maladie avec un retentissement cardio-vasculaire	
2. Transplantation hépatique et retentissement cardio-vasculaire	
3. Évaluation anesthésique pré opératoire du risque cardio-vasculaire	
4. Objectifs de l'étude	
Matériels et méthodes	20
1. Critères d'inclusion	
2. Recueil des données et analyses	
3. Analyses statistiques	
Résultats	24
1. Descriptif de la population générale	
2. Fréquence des MACE	
3. Scores de probabilité de MACE	
4. Comparaison des 3 scores	
5. Seuils prédictifs du score CAR-OLT	
6. Facteurs de risque potentiels de MACE	
Discussion	37
1. Résultats principaux	
2. Comparaison des différents scores	
3. Implication clinique	
4. Critère de jugement secondaire et analyse multivariée.	
5. Forces de l'étude	
6. Limites de l'étude	
Conclusion	45
Références bibliographiques	46
Annexes	49
Annexe 1 : Algorithme proposé par Hogan et Al.....	49

RESUME

Introduction. Les événements cardio-vasculaires majeurs (MACE) sont des causes fréquentes de morbidité après transplantation hépatique (TH). Actuellement sont utilisés le score de Lee ou le calculateur de risque ACS NSQIP pour évaluer le risque péri-opératoire. Le score CAR-OLT a été développé spécifiquement chez les TH pour prédire le risque de MACE à 1 an, sa validité externe n'a pas encore été testée. L'objectif principal de l'étude est de comparer le score CAR-OLT au score de Lee et au calculateur de risque ACS NSQIP pour prédire les MACE post opératoires.

Matériels et méthodes. Étude observationnelle rétrospective monocentrique, chez les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une première TH ou d'une première TH et rénale combinée entre janvier 2014 et octobre 2019 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Les données permettant de comparer les différents scores ont été recueillies. Le critère de jugement principal était la survenue de MACE à 30 jours et 1 an de la TH.

Résultats. 420 patients ont été inclus avec un suivi à 30 jours et 385 avec un suivi à 1 an. 43 patients (10,9%) ont présenté un ou plusieurs MACE à 30 jours et 68 patients (18%) ont présenté un ou plusieurs MACE à 1 an. La fibrillation atriale (FA), la décompensation cardiaque et l'arrêt cardio circulatoire sont les trois principales complications. 3 patients ont présenté un syndrome coronarien aigu (SCA). Le score CAR-OLT montrait un meilleur pouvoir discriminant que les autres scores avec un c statistic à 0,78 à 30 jours et 0,70 à 1 an. Ces données étaient similaires à celles présentées dans la publication princeps.

Conclusion. Le score CAR-OLT est le plus prédictif de MACE à 30 jours et 1 an dans notre population. Il semble pertinent de l'utiliser pour mieux stratifier le risque per et post-opératoire tant les MACE sont fréquents et variés.

Mots clés : score CAR-OLT, score de Lee, ACS NSQIP, MACE, transplantation hépatique

INTRODUCTION

1. Cirrhose – une maladie avec un retentissement cardio-vasculaire

La cirrhose est un processus diffus caractérisé par une fibrose mutilante détruisant l'architecture du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale (1). La prévalence de la cirrhose en France est estimée entre 0,3% et 0,6% de la population générale adulte, soit 200 000 à 400 000 cas. Les trois causes principales sont une consommation excessive et prolongée d'alcool, les infections chroniques par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C et la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) (2).

L'histoire naturelle de la cirrhose commence par une phase compensée asymptomatique puis une phase décompensée marquée par l'augmentation de la pression portale et la dégradation de la fonction hépatique avec présence de signes cliniques dont les plus fréquents sont l'ascite, les complications hémorragiques, l'encéphalopathie et l'ictère. Une fois la phase décompensée atteinte, la cirrhose devient une maladie de système avec une dysfonction multiple d'organes (3).

Sur le plan cardio-vasculaire (CV), l'augmentation des résistances vasculaires intra hépatiques entraîne une hypertension portale avec relargage de vasodilatateurs tels que le monoxyde de carbone, le monoxyde d'azote et les prostacyclines. Il existe initialement une vasodilatation splanchnique, suivie d'une baisse des résistances vasculaires systémiques et d'une augmentation de la compliance artérielle entraînant une hypovolémie relative. Une circulation hyperdynamique s'installe alors pour compenser cet état d'hypovolémie relative. Les modifications CV induites par la cirrhose sont semblables à celles que l'on peut observer dans le sepsis : tachycardie, augmentation du débit cardiaque, pression artérielle moyenne basse et baisse des résistances vasculaires périphériques (4,5).

La cardiomyopathie cirrhotique fait référence à la dysfonction cardiaque chronique chez les patients cirrhotiques. Elle est caractérisée par une faible réponse contractile au stress, un

trouble de la relaxation diastolique et est souvent associée à des anomalies électrophysiologiques telles que l'allongement de l'intervalle QTc, en l'absence de maladie cardiaque connue. L'inflammation systémique semble être la cause du dysfonctionnement myocardique, ainsi que la contrainte de cisaillement générée par l'hypertension portale.

Des critères de diagnostic consensuel de la cardiomyopathie cirrhotique ont été établis au congrès international d'hépto-gastro-entérologie à Montréal en 2005 (6):

- Dysfonction systolique : faible augmentation du débit cardiaque à l'exercice, remplissage ou stimulus pharmacologique / fraction d'éjection ventriculaire gauche < 55% au repos sans autre cause évidente de dysfonction cardiaque.
- Dysfonction diastolique (au moins 1 parmi) : ratio de remplissage atrial précoce diastolique E/A < 1 (corrigé par l'âge) / temps de décélération TDE > 200 ms / temps de relaxation isovolumique prolongé > 80 ms.
- Critères supplémentaires : Anomalies électrophysiologiques avec intervalle QTc prolongé / réponse chronotrope au stress anormale / désynchronisation électromécanique / oreillette gauche dilatée / hypertrophie ventriculaire gauche / augmentation du BNP et du NT pro BNP / augmentation de la troponine.

De plus, les candidats à la transplantation hépatique (TH) sont aujourd'hui plus âgés, ont plus de comorbidités CV, et présentent un MELD plus élevé.

Les diabétiques ou ceux ayant plus de deux facteurs de risques CV sont plus susceptibles d'être coronariens, il en va de même pour les patients atteints de NASH et les insuffisants rénaux chroniques.

La cardiomyopathie alcoolique est la principale cause de cardiomyopathie dilatée non ischémique secondaire dans le monde occidental. La NASH est associée à plusieurs marqueurs de dysfonctionnements myocardiques avec propension au développement d'une dysfonction diastolique, elle est également indépendamment associée à une augmentation du volume de l'oreillette gauche qui est un facteur prédictif de morbidité dans l'insuffisance cardiaque (7).

2. Transplantation hépatique et retentissement cardio-vasculaire

La TH est le seul traitement curatif pour les pathologies chroniques hépatiques. C'est une chirurgie lourde qui consiste au remplacement du foie natif après son ablation. La morbidité per et post opératoire et la rareté de greffons conduisent à la nécessité d'une bonne évaluation pré opératoire (8).

Une TH se déroule en 3 phases successives :

- La phase de dissection commence par l'incision et se finit par le clampage de l'artère hépatique, de la veine porte et de la veine cave inférieure. Cette étape peut être marquée par une grande instabilité hémodynamique. D'une part hémorragique lors de la dissection compliquée par la présence d'adhérences et de néo vaisseaux de dérivation porto cave, aggravée par la coagulopathie pré existante. D'autre part liée à la diminution de la précharge associée au clampage partiel de la veine cave inférieure.
- La phase d'anhépatie commence au retrait du foie natif et s'achève à la revascularisation du greffon. Cette étape se caractérise par des troubles métaboliques secondaires à l'absence totale de fonction hépatique avec perte du métabolisme du lactate et du citrate, entraînant une aggravation rapide de l'acidose

métabolique, de l'hypocalcémie et de l'hyperkaliémie. En parallèle la coagulopathie est également aggravée par l'acidose, l'hypocalcémie et l'hypothermie.

- La phase de déclampage consiste en la reconstruction et la remise en circulation des différents vaisseaux. Elle peut se compliquer d'un syndrome d'ischémie reperfusion. La physiopathologie de ce syndrome est une augmentation brutale de la précharge par du sang désaturé riche en médiateurs de l'inflammation, entraînant une instabilité hémodynamique avec baisse brutale de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des résistances vasculaires systémiques et du débit cardiaque. Ces changements brutaux peuvent rapidement aggraver une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et entraîner une défaillance cardiaque droite. Cette étape peut également se compliquer d'une augmentation rapide de la kaliémie pouvant mener à une arythmie voir à un arrêt cardiaque (9,10).

Les suites post opératoires immédiates peuvent être marquées par plusieurs complications : la dysfonction primaire du greffon nécessitant une seconde TH en urgence, une hémorragie post opératoire nécessitant une reprise au bloc opératoire, des complications vasculaires telles que la thrombose de l'artère hépatique, des fistules, une insuffisance rénale aiguë, ou encore des complications d'ordre infectieux et CV.

La survie du receveur après TH en France entre 1993 et 2016 est de 93,7% à 1 mois, 85,2% à 1 an et 62,6% à 10 ans selon l'agence de biomédecine.

Une étude multicentrique réalisée aux Etats Unis ayant inclu tous les TH adultes sur une période de 2002 à 2012 (56 914 patients) retrouve une mortalité précoce à 30 jours estimée à 2,9%. Les complications CV sont la 1ère cause de décès puis ce sont les complications infectieuses suivies d'une dysfonction de greffon. Les principales causes CV de décès

précoces étaient l'arrêt cardiaque, l'accident vasculaire cérébral (AVC), la décompensation cardiaque et l'embolie pulmonaire (EP) (11).

3. Evaluation anesthésique pré opératoire du risque cardio-vasculaire

Certaines comorbidités CV sont des contre indications à la TH, notamment les coronaropathies instables, les insuffisances cardiaques sévères et les HTAP sévères (12). Malgré l'exclusion de ces patients à haut risque, il existe une mortalité de cause CV précoce à 1,2% (11). En comparaison, les décès précoces de cause CV après d'autres chirurgies intra abdominales sont de 0,2% à 0,3% (13,14). C'est pourquoi l'évaluation CV pré TH est primordiale afin de réduire ce risque au maximum.

Les sociétés savantes recommandent l'utilisation de scores pour évaluer le risque CV pré opératoire (15). Différents scores existent parmi lesquels le score de Lee, conçu pour évaluer le risque de survenue d'infarctus du myocarde (IDM), d'œdème aigu pulmonaire (OAP), de fibrillation ventriculaire, d'arrêt cardio circulatoire, et de blocs auriculo ventriculaires complets dans l'année suivant une chirurgie non cardiaque programmée. Pour créer ce score, 4 315 patients ont été inclus entre juillet 1989 et février 1994 à Brigham and Women's hospital aux Etats Unis. L'évaluation de ce score retrouvait un C statistic à 0,747 (16).

De même, le calculateur de risque ACS NSQIP, a été conçu sur une base de données incluant plus de 200 000 patients dans 180 hôpitaux différents de 2007 à 2008 afin de prédire le risque per et post opératoire à 30 jours d'IDM ou d'arrêt cardiaque. Cinq facteurs de risque ont été identifiés : l'American Society of Anesthesiologists (ASA) score, la capacité fonctionnelle, le risque chirurgical, l'insuffisance rénale chronique (créatinine > 15 mg/l) et l'âge. À la différence des autres scores, le modèle ACS NSQIP établit une estimation basée sur un modèle de probabilité d'IDM ou d'arrêt cardio circulatoire pour un patient de façon

individuelle. Ce calculateur de risque ne permet pas de prédire les risques d'autres événements CV puisqu'ils n'ont pas été inclus dans la base de données. Ce modèle est difficilement applicable aux TH étant donné que les transplantations d'organe ont été exclues lors de l'élaboration de ce score. Le C statistic est à 0,884 (13).

Un nouveau score a été proposé spécifiquement pour la population des TH, le CAR-OLT score, prédictif d'événements cardio-vasculaires majeurs (MACE) à 1 an d'une première TH, comprenant le risque de décès de cause CV, d'IDM, de revascularisation coronarienne par angioplastie ou pontage, de décompensation cardiaque, de fibrillation atriale (FA), d'arrêt cardio respiratoire, d'embolie pulmonaire (EP), d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Mille vingt-quatre patients ayant bénéficié d'une première TH ou d'une première TH et rénale combinée dans le cadre d'une cirrhose ou d'un CHC ont été inclus entre février 2002 et décembre 2011 avec un suivi jusqu'en 2012 dans l'hôpital Nord Ouest de Chicago. Le C statistic est à 0,78 et hosmer lemeshow $p=0,33$. D'après les auteurs, le seuil de 40 semblait discriminant pour détecter les patients à haut risque de complications CV post TH (17).

Parmi les complications CV, la recherche de pathologies coronariennes sous-jacentes est très souvent réalisée, soit de façon systématique comme recommandée par l'American Association for the Study of Liver Diseases et l'American Society of Transplantation, soit selon les antécédents et/ou la capacité fonctionnelle selon l'American Heart Association et l'American College of Cardiology Foundation avec l'approbation de l'American Society of Transplant Surgeons et l'American Society of Transplantation (8,18).

La réalisation d'une coronarographie n'étant pas sans risque, l'évaluation du risque de syndrome coronarien aigu (SCA) post-opératoire est souvent appréciée par des tests

d'ischémie non invasifs qui se révèlent être imparfaits, et ce d'autant plus chez les patients cirrhotiques. L'échocardiographie de stress est largement utilisée en bilan pré TH mais celle-ci retrouve une spécificité de 82% et une sensibilité de 28% (19). Cela peut être expliqué par des modifications hémodynamiques liées à l'insuffisance cardiaque à haut débit, la cardiomyopathie cirrhotique, l'anémie et la prise de bêta bloquants.

Ainsi, une échocardiographie de stress à la Dobutamine normale n'est pas suffisante pour prédire l'absence de MACE per et post-opératoires chez les cirrhotiques (7,19).

L'évaluation CV pré TH semble primordiale au vu de l'incidence élevée des MACE post opératoires. Si les patients inscrits sur liste de TH paraissent être plus âgés et porteurs de davantage de comorbidités, l'incidence des différents types de complications CV n'est pas précisément connue et les stratégies de dépistage et de prévention n'en sont donc probablement pas adaptées. Le score CAR-OLT paraît plus précis dans cette population spécifique mais il n'a été décrit que dans une seule étude et n'a à notre connaissance jamais été testé sur une population française (17).

4. Objectifs de l'étude

Ainsi, l'objectif principal de cette étude est de comparer le score CAR-OLT au score de Lee et au calculateur de risque ACS NSQIP pour prédire les MACE post-opératoires sur une cohorte de patients transplantés hépatiques au Centre Hospitalier et Universitaire de Lille. L'objectif secondaire était de connaître précisément l'incidence des complications CV post-opératoire dans notre centre.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Critères d'inclusion

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique. Tous les patients de plus de 18 ans et ayant bénéficié d'une première TH ou d'une première TH et rénale combinée entre janvier 2014 et octobre 2019 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille étaient inclus.

2. Recueil des données et analyses

A l'aide des dossiers physiques des TH et du système d'information patient du CHU de Lille (Sillage), les données pré-opératoires suivantes ont été recueillies :

- Les données concernant la pathologie hépatique : étiologie de la défaillance hépatique, score de MELD et de CHILD.
- Les résultats des examens complémentaires CV demandés lors du bilan pré TH, tels que l'échographie cardiaque trans thoracique (ETT), échocardiographie de stress à la Dobutamine, si le patient avait bénéficié d'une coronarographie pré-opératoire et si oui s'il avait bénéficié d'un geste d'angioplastie, et les résultats de l'épreuve d'effort maximale cardio respiratoire.
- Les données permettant de calculer le score CAR-OLT, soit l'âge, le sexe, si le patient était toujours en activité professionnelle, si le patient avait suivi des études supérieures, si présence ou non d'un carcinome hépato cellulaire (CHC), d'un diabète, d'une insuffisance cardiaque, d'une FA, d'une hypertension artérielle (HTA), d'une HTAP, et d'une défaillance respiratoire nécessitant un support ventilatoire. Le score CAR-OLT était donné en pourcentage.
- Les données permettant de calculer le score de Lee. Soit une chirurgie à haut risque définie par une chirurgie supra inguinale, intra thoracique ou intra péritonéale. La TH était

ainsi incluse dans les chirurgies à haut risque. La présence d'une coronaropathie définie par un antécédent d'IDM, un angor clinique, une utilisation de dérivés nitrés, une onde Q sur l'ECG ou un test d'ischémie non invasif positif. L'existence d'insuffisance cardiaque définie par un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive, d'OAP, une dyspnée nocturne paroxystique, des crépitants bilatéraux ou un galop B3, ou une redistribution vasculaire radiologique. Un antécédent d'AVC ischémique ou AIT. La présence d'un diabète avec insulinothérapie. Si le patient présentait une insuffisance rénale chronique définie par une créatinine supérieure à 20 mg/L.

- Les données permettant de calculer le score ACS NSQIP, avec utilisation du code 47399 "unlisted procedure liver", soit âge, sexe, si le patient était indépendant, partiellement ou totalement dépendant, si chirurgie en urgence, le score ASA physical status score défini par classe I : patient en bonne santé, classe II : patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, classe III : patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, classe IV : patient ayant une atteinte sévère d'une grande fonction présentant une menace vitale permanente, classe V : patient moribond dont l'espérance de vie sans intervention chirurgicale est inférieure à 24 heures, classe VI : patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour la greffe.

Si corticothérapie au long cours, si présence d'ascite dans les 30 jours pré-opératoires, si le patient était sous ventilation mécanique, s'il était atteint d'un cancer métastasé, si diabète et s'il était insulino-dépendant, si HTA nécessitant un traitement anti hypertenseur, si insuffisance cardiaque congestive dans les 30 jours pré-opératoires, si dyspnée et si oui aux efforts modérés ou au repos, si le patient était fumeur ou sevré depuis plus d'un an, si bronchopneumopathie chronique obstructive sévère, si dialyse, si présence d'une insuffisance rénale aiguë pré-opératoire et l'indice de masse corporelle en kg/m².

L'évaluation du pouvoir prédictif de MACE à 30 jours et 1 an du score CAROLT, score de LEE et du calculateur de risque ACS NSQIP était le critère de jugement principal. L'incidence des complications CV post-opératoires dans notre centre était le critère de jugement secondaire.

La survenue des MACE était recueillie de façon rétrospective sur les données per-opératoires de la TH à l'aide du logiciel DIANE, puis sur les courriers de sortie de l'unité de transplantation d'organes ainsi que les consultations de suivi.

Les MACE étaient définis par :

- Décès de cause CV
- IDM
- Décompensation cardiaque
- OAP
- Trouble du rythme supraventriculaire
- Trouble du rythme ventriculaire
- Trouble de conduction
- Arrêt cardio respiratoire
- EP
- AIT ou AVC

3. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

La recherche des facteurs de risque de présenter un MACE à 30 jours ou à 1 an a été réalisée par un modèle de régression logistique. Les facteurs associés au seuil de 0.05 en analyses univariées ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivariée.

Le pouvoir discriminant et la calibration des 3 scores étudiés (CAR-OLT, ACS NSQIP_MACE et LEE) ont été évalués respectivement, par l'aire sous la courbe ROC et par le test de Hosmer-Lemeshow. La recherche du seuil optimal pour le score CAR-OLT a été réalisée en maximisant l'indice de Youden.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

1. Descriptif de la population générale

Au terme de l'étude, entre janvier 2014 et octobre 2019, 420 patients ont été inclus avec un suivi minimal de 30 jours dont 385 patients avec un suivi à 1 an. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Descriptif de la population

Caractéristiques (a)	Tous les patients (N= 420)
Données socio démographiques	
Age	54,9 ± 10,6
Sexe masculin	295 (70.2%)
Sexe féminin	125 (29.8%)
IMC (Kg/m ²)	26,7 ± 5,1
Statut socio économique	
Pas d'études supérieures	292 (69.5%)
Travailleur actif	69 (16.4%)
Statut fonctionnel des receveurs lors de la TH	
Indépendant	392 (93.3%)
Partiellement dépendant	25 (6.0%)
Totalement dépendant	3 (0.7%)
Histoire de la maladie hépatique	
Etiologie de l'insuffisance hépato cellulaire	
Alcool	282 (67.1%)
NASH	61 (14.5%)
Hépatite C	17 (4.0%)
Autre	60 (14,3%)
Présence d'un CHC	91 (21.7%)
MELD	18,6 ± 10.5
Greffe foie rein combinée	6 (1.4%)
Greffe en urgence	30 (7.1%)
Comorbidités cardio-vasculaires pré-opératoires	

HTA	162 (38.6%)
Insuffisance cardiaque	8 (1.9%)
OAP dans les 30 jours avant la TH	7 (1.7%)
FA	29 (6.9%)
Coronaropathie	28 (6.7%)
Hypertension artérielle pulmonaire	20 (4.8%)
AVC/AIT	15 (3.6%)
Autres comorbidités	
Insuffisance rénale chronique	40 (9.5%)
Insuffisance rénale aiguë pré TH	51 (12.1%)
Epuration extra rénale	32 (7.6%)
Diabète non insulino dépendant	51 (12.1%)
Diabète insulino dépendant	94 (22.4%)
Tabac non sevré ou sevrage < 1 an	101 (24.0%)
BPCO	36 (8.6%)
Ventilation mécanique	11 (2.6%)

a: Les valeurs sont données en Moyenne \pm Ecart-type ou en effectif (pourcentage %)

2. Fréquence des MACE

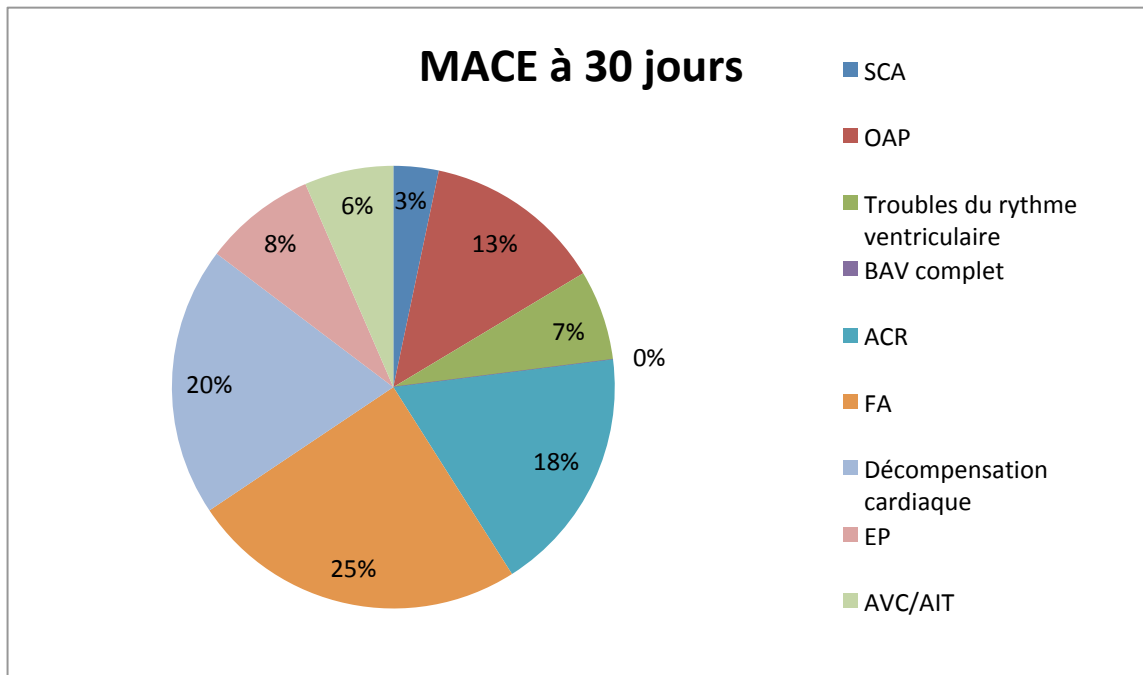


Figure 1 : Répartition des MACE à 30 jours

Parmi les 420 patients inclus, 43 patients soit 10,2% de notre population ont présenté un ou plusieurs MACE à 30 jours, soit au total 61 évènements MACE post opératoires.

Parmi les 385 patients suivis à 1 an (35 patients non inclus dans le suivi à 1 an car greffés depuis moins d'un an lors du recueil), 68 patients soit 18% de notre population ont présenté un ou plusieurs MACE à 1 an soit au total 98 évènements MACE post opératoires. A noter que les MACE à 30 jours sont inclus dans les MACE à 1 an.

La répartition des MACE à 30 jours est représentée dans la figure 1 ; la FA, la décompensation cardiaque avec ou sans OAP et l'arrêt cardio circulatoire étaient les trois principales complications.

Quinze patients sont décédés à 30 jours soit 3,6% dont huit décès d'origine CV soit 1,9%.

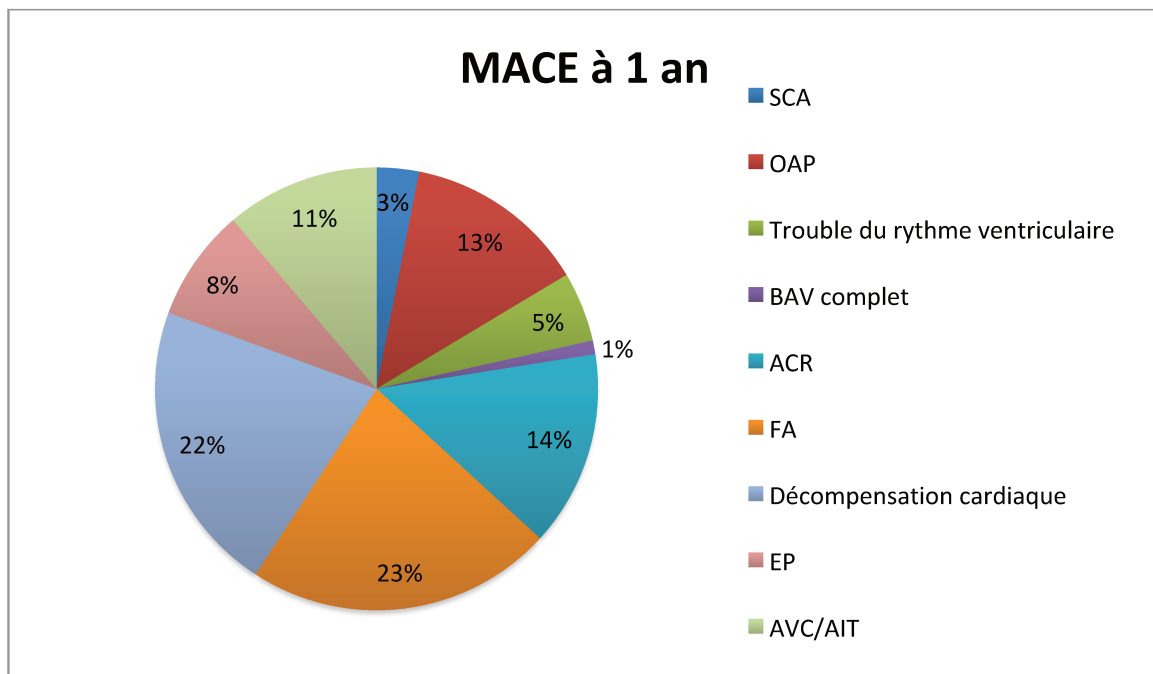


Figure 2 : Répartition des MACE à 1 an

La répartition des MACE à 1 an est représentée dans la figure 2 ; la FA, la décompensation cardiaque avec ou sans OAP et l'arrêt cardio circulatoire étaient également les trois principales complications.

Quarante et un patients sont décédés à 1 an soit 7,9%, dont onze décès d'origine CV soit 2,9%.

3. Scores de probabilité de MACE

Tableau 2. Scores de probabilités de MACE

Variables(a)	MACE à J 30				MACE à 1 an			
	Non (n= 377)	Oui (n= 43)	N	p	Non (n= 309)	Oui (n= 68)	N	p
CAR-OLT	24,7 ± 11,6	36,5 ± 9,6	420	<0,001	24,5 ± 11,6	32,9 ± 11,6	377	<0,001
NSQIPMACE	1,2 ± 0,9	1,7 ± 1,6	420	0,026	1,2 ± 0,8	1,5 ± 1,2	377	0,019
Score de Lee								
Lee 1	243 (64,5%)	19 (44,2%)	420	0,007	204 (66,0%)	35 (51,5%)	377	0,067
Lee 2	111 (29,4%)	23 (53,5%)	420		90 (29,1%)	29 (42,6%)	377	
Lee 3-4	23 (6,1%)	1 (2,3%)	420		15 (4,9%)	4 (5,9%)	377	

a: Les valeurs sont données en Moyenne ± Ecart-type ou en effectif (pourcentage %)

Le score CAR-OLT était significativement plus élevé dans le groupe MACE à 30 jours avec une moyenne à 36.5 vs 24,7 ; $p < 0,001$ et à 1 an avec une moyenne à 32,9 vs 24,5 ; $p < 0,001$. De même pour le score ACS NSQIP concernant les complications cardiaques avec une moyenne à 30 jours de 1,7 vs 1,2 ; $p = 0,026$ et à 1 an 1,5 vs 1,2 ; $p = 0,019$.

Concernant le score de Lee, un score de Lee à 1 était plus élevé dans le groupe sans MACE à 30 jours (64,5% vs 44,2%, $p = 0,007$), un score de Lee à 2 était plus fréquent dans le groupe MACE à 30 jours (53,5% vs 29,4%, $p = 0,007$), mais de façon contradictoire un score de Lee à 3 ou 4 était plus élevé dans le groupe n'ayant pas présenté de MACE à 30 jours (6,1% vs 2,3%, $p = 0,007$).

4. Comparaison des 3 scores

Tableau 3 : liens entre les scores et MACE à J 30 et 1 an

	MACE à J 30			MACE à 1 an		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
CAR-OLT	1,10	(1,07 ;1,14)	<,0001	1,06	(1,04 ;1,09)	<,0001
NSQIP MACE	1,41	(1,11 ; 1,79)	0,005	1,43	(1,09 ;1,89)	0,010
LEE 1 vs 3-4	1,80	(0,23 ;14,03)	0,576	0,64	(0,20 ;2,05)	0,456
LEE 2 vs 3-4	4,76	(0,61; 37,04)	0,136	1,21	(0,37 ;3,93)	0,753
LEE 2 vs 1	2,65	(1,39 ;5,06)	0,003	1,88	(1,08 ;3,26)	0,025

Il existait une association indépendante entre le score CAR-OLT et MACE à J30 avec un Odds Ratio (OR) de 1,10 (1,07 ;1,14), et MACE à 1 an selon un OR de 1.06 (1,04 ;1,09).

Le score ACS NSQIP MACE était également associé de façon indépendante aux MACE à J30 avec un OR de 1,41 (1,11 ; 1,79) et aux MACE 1 an avec un OR de 1,43 (1,09 ;1,89).

Le score de Lee à 2 vs 1 était aussi associé de façon indépendante aux MACE à J30 avec un OR de 2,65 (1,39 ;5,06) et aux MACE à 1 an OR de 1.88 (1,08 ;3,26).

La courbe ROC construite en figure 3 mettait en évidence que le score CAR-OLT avait un meilleur pouvoir discriminant pour prédire le risque de MACE à 30 jours avec un c statistic à 0,78.

Egalement, la courbe ROC construite en figure 4 mettait en évidence que le score CAROLT a un meilleur pouvoir discriminant pour prédire le risque de MACE à 1 an avec un c statistic à 0,70.

Figure 3 : Courbe ROC des scores prédictifs de MACE à J30

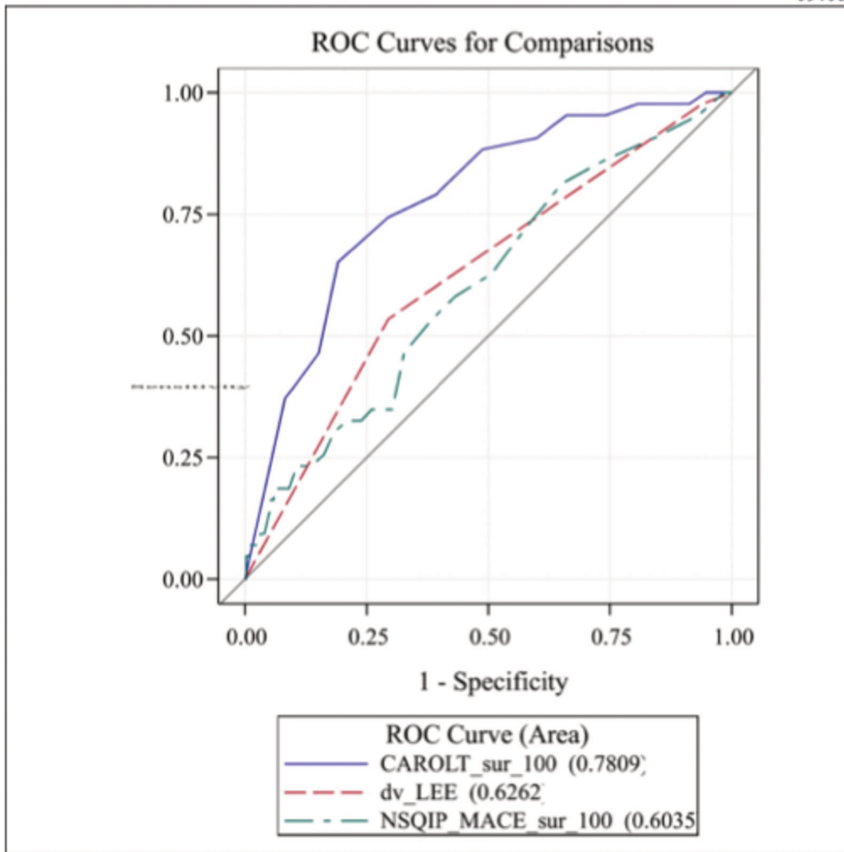
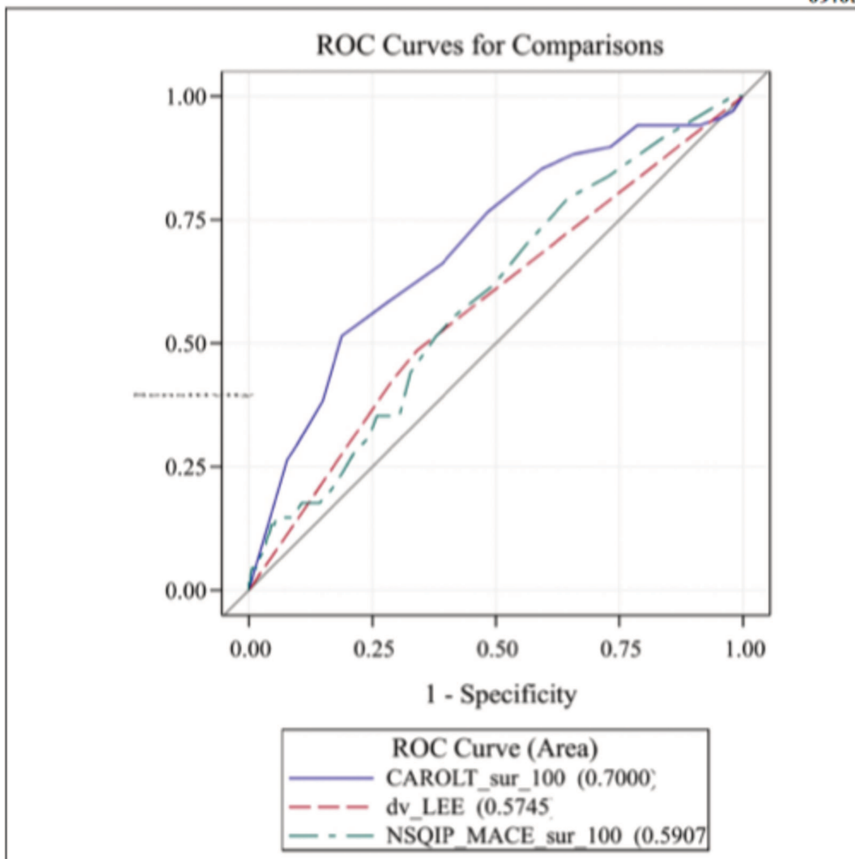


Figure 4 : Courbe ROC des scores prédictifs de MACE à 1 an



5. Seuils prédictifs du score CAR-OLT

Après calcul de l'indice de Youden, il apparaissait que le seuil optimal du score CAR-OLT permettant de détecter les MACE à 30 jours était de 38. Ce seuil permettait d'obtenir une sensibilité à 0,65 et une spécificité à 0,81. Un score CAR-OLT inférieur à 22 permettait d'avoir une sensibilité supérieure à 90% et un score à 40 une spécificité supérieure à 85%.

Le score de CAR-OLT optimal pour détecter les MACE à 1 an d'après l'indice de Youden était de 38 également. Ce seuil permettait d'obtenir une sensibilité à 0,52 et une spécificité à 0,81. Un score CAR-OLT inférieur à 17 permettait d'avoir une sensibilité supérieure à 90% et un score à 40 une spécificité supérieure à 85%.

D'après les figures 5 et 6, la majorité des patients avait un score entre 20 et 40. La probabilité de complications CV augmente à mesure que le score augmente.

Figure 5 : Distribution du score CAR-OLT chez les TH et relation avec la probabilité de MACE à 30 jours

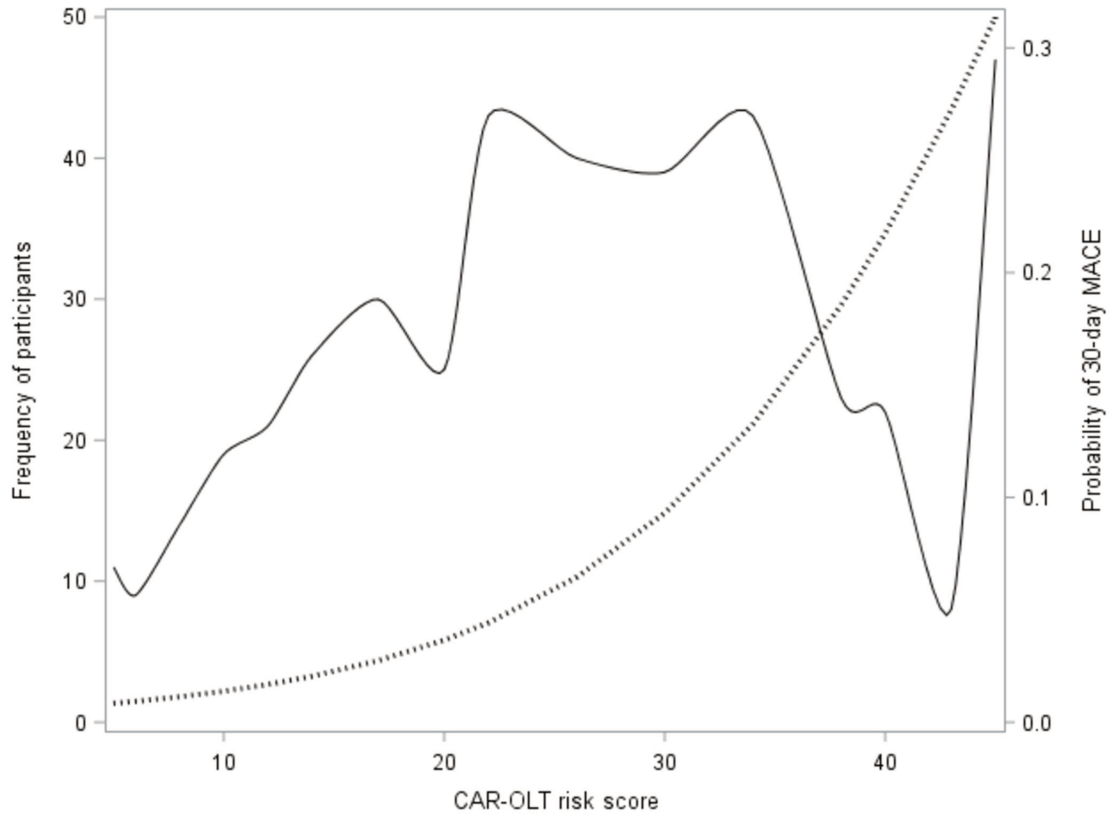
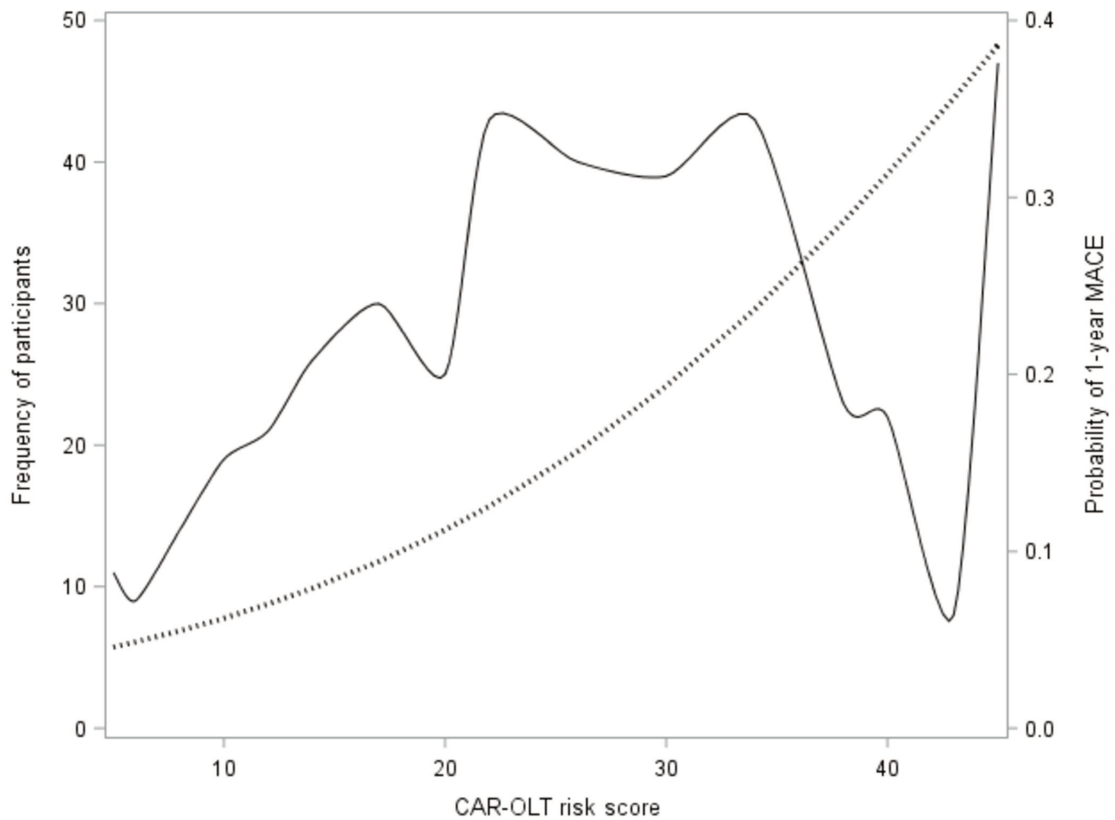


Figure 6 : Distribution du score CAR-OLT chez les TH et relation avec la probabilité de MACE à 1 an



6. Facteurs de risque potentiels de MACE

Tableau 6 : Répartition des variables selon les MACE à 30 jours

Variables (a)	N	MACE à 30 jours n=43	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p
Sexe				0,14		
Femme	125	17 (13,6%)	1,63 (0,85 ;3,12)			
Homme	295	26 (8,8%)	ref			
Activité professionnelle				0,043		0,08
non	351	41 (11,7%)	4,43 (1,05 ;18,77)		4,01 (0,85 ;18,79)	
oui	69	2 (2,9%)	ref		ref	
Etudes supérieures				0,08		
non	292	35 (12,0%)	2,04 (0,92 ;4,54)			
oui	128	8 (6,2%)	ref			
IRA pré TH				0,02		0,03
non	369	33 (8,9%)	ref		ref	
oui	51	10 (19,6%)	2,48 (1,14 ;5,41)		2,57 (1,07 ; 6,17)	
EER				0,11		
non	388	37 (9,5%)	ref			
oui	32	6 (18,7%)	2,19 (0,85 ; 5,66)			
FA pré TH				<0,001		<0,001
non	391	31 (7,9%)	ref		ref	
oui	29	12 (41,4%)	8,20 (3,59 ; 18,71)		7,84 (3,24 ;18,96)	
HTAP pré TH				0,03		0,02
non	400	38 (9,5%)	ref		ref	
oui	20	5 (25%)	3,18 (1,09 ;9,22)		3,71 (1,21 ;11,37)	
CHC				0,27		
non	240	28 (11,7%)	1,45 (0,75 ;2,81)			
oui	180	15 (8,3%)	ref			
HTA pré TH				0,27		
non	258	23 (8,9%)	ref			
oui	162	20 (12,3%)	1,44 (0,76 ;2,71)			
Diabète pré TH				0,24		
non	275	24 (8,7%)	ref			
oui sous ADO	51	5 (9,8%)	1,14 (0,41 ;3,13)			

oui insulino traité	94	14 (14,9%)	1,83 (0,90 ;3,71)		
IC pré TH				0,002	0,043
non	412	39 (9,5%)	ref		ref
oui	8	4 (50%)	9,56 (2,31 ;39,75)		5,63 (1,06 ;29,90)
Ventilation mécanique				0,39	
non	409	41 (10%)	ref		
oui	11	2 (18,2%)	1,99 (0,42 ;9,55)		

a: effectif (pourcentage %)

IC : insuffisance cardiaque

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IRA : insuffisance rénale aiguë

AOD : antidiabétiques oraux

On mettait en évidence une association indépendante entre le fait de pas être en activité professionnelle et MACE à 30 jours avec un OR à 4,43 (1,05 ;18,77) en analyse univariée mais pas en analyse multivariée.

La présence de FA, HTAP, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale aiguë pré TH était associée de manière indépendante aux MACE à 30 jours avec respectivement en analyse univariée et multivariée pour la FA un OR à 8,20 (3,59 ; 18,71) et OR à 7,84 (3,24 ;18,96), pour l'HTAP un OR à 3,18 (1,09 ;9,22) et OR à 3,71 (1,21 ;11,37), pour l'insuffisance cardiaque un OR à 9,56 (2,31 ;39,75) et OR à 5,63 (1,06 ;29,90) et pour l'insuffisance rénale aiguë pré TH un OR à 2,48 (1,14 ;5,41) et un OR à 2,57 (1,07 ; 6,17).

Tableau 7 : Répartition des variables selon les MACE à 1 an

Variables (a)	N	MACE à 30 jours n=43	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p
Sexe				0,69		
Femme	113	22 (19,5%)	1,12 (0,64 ;1,97)			
Homme	265	47 (17,7%)	ref			
Activité professionnelle				0,044		0,13
non	313	63 (20,1%)	2,48 (1,02 ;5,60)		2,10 (0,81 ;5,42)	
oui	65	6 (9,2%)	ref		ref	
Etudes supérieures				0,08		
non	263	54 (20,5%)	1,72 (0,93 ;3,20)			
oui	115	15 (13,0%)	ref			
IRA pré TH				0,02		0,27
non	333	55 (16,5%)	ref		ref	
oui	45	14 (31,1%)	2,28 (1,14 ;4,57)		1,73 (0,65 ;4,61)	
EER				0,18		
non	349	61 (17,5%)	ref			
oui	29	8 (27,6%)	1,8 (0,76 ;4,25)			
FA pré TH				<0,001		<0,001
non	351	54 (15,4%)	ref		ref	
oui	27	15 (55,6%)	6,87 (3,05 ;15,49)		6,54 (2,71 ;15,81)	
HTAP pré TH				0,17		
non	358	63 (17,6%)	ref			
oui	20	6 (30%)	2,01 (0,74 ;5,42)			
CHC				0,95		
non	215	39 (18,1%)	ref			
oui	163	30 (18,4%)	1,02 (0,60 ;1,72)			
HTA pré TH				0,48		
non	228	39 (17,1%)	ref			
oui	150	30 (20%)	1,21 (0,72 ;2,05)			
Diabète pré TH				0,01		0,002
non	246	35 (14,2%)	ref		ref	
oui sous ADO	47	15 (31,9%)	2,83 (1,39 ;5,75)		4,04 (1,81 ;9,03)	
oui insulino traité	85	19 (22,3%)	1,73 (0,93 ;3,24)		1,89 (0,93 ;3,84)	

IC pré TH				0,03	0,22
non	370	65 (17,6%)	ref		ref
oui	8	4 (50%)	4,69 (1,14 ;19,25)		2,77 (0,55 ;13,95)
Ventilation mé canique				0,34	
non	368	66 (17,9%)	ref		
oui	10	3 (30%)	1,96 (0,49 ;7,78)		

a: effectif (pourcentage %)

Il existait une association indépendante en analyse univariée entre le fait d'être sans activité professionnelle lors de la TH et MACE à 1 an avec un OR à 2,48 (1,02 ;5,60), de même pour l'insuffisance rénale aiguë pré TH avec un OR à 2,28 (1,14 ;4,57) ; l'insuffisance cardiaque pré TH retrouvant un OR à 4,69 (1,14 ;19,25). Cette association n'était pas retrouvée en analyse multivariée.

La FA pré TH était associée de manière indépendante aux MACE à 1 an en analyse univariée et multivariée de façon respective avec un OR à 6,87 (3,05 ;15,49) et un OR à 6,54 (2,71 ;15,81), également pour le diabète sous antidiabétiques oraux et MACE à 1 an avec un OR 2,83 (1,39 ;5,75) et un OR 4,04 (1,81 ;9,03).

DISCUSSION

1. Résultats principaux

Notre cohorte est représentée principalement par des hommes âgés en moyenne de 55 ans, n'ayant pour la majorité pas réalisé d'études supérieures et n'étant pas travailleurs actifs au moment de l'inscription sur liste de greffe. L'étiologie la plus fréquente d'insuffisance hépato cellulaire est la cirrhose d'origine alcoolique et le MELD moyen est à 18,6. Ces données sont comparables à d'autres cohortes françaises (20).

Dans notre étude, 10,2% de la population a présenté un ou plusieurs MACE dans les 30 premiers jours post TH et 18% à 1 an. Les 3 principaux MACE sont la FA, la décompensation cardiaque avec ou sans OAP et l'arrêt cardio circulatoire. Parmi les décès, 26,8% sont d'origine CV.

Les complications post TH à type de FA et de décompensation cardiaque représentent la majorité des MACE. Elles peuvent être en partie expliquées par une prévalence élevée de cardiomyopathie cirrhotique sous-jacente, qui se caractérise par une réponse ventriculaire inadéquate au stress et expose au risque d'arythmies post-opératoires et d'insuffisance cardiaque (21). De plus concernant la FA post TH il semblerait qu'elle soit associée à un risque plus important d'AVC, d'insuffisance rénale aiguë et de rejet de greffe (22).

Concernant les complications coronariennes, 3 patients sur 420 (0,7%) ont présenté un SCA, parmi eux, un a présenté un SCA de type 1 avec nécessité de revascularisation et mise en place de stents actifs à 11 mois de la TH. Les deux autres patients ont présenté un SCA de type 2 dans les 24 premières heures de la TH. Ces trois patients n'étaient pas des coronariens connus. L'évaluation pré opératoire chez ces patients retrouvait chez deux d'entre eux une épreuve d'effort maximale négative et une IRM cardiaque de stress négative. Concernant les 14 patients ayant présenté un arrêt cardio circulatoire, 1 seul peut être potentiellement consécutif à un SCA. Concernant les autres, ils survenaient

principalement dans les 24 heures suivant la TH, surtout lors du déclampage, favorisés par le syndrome d'ischémie reperfusion et la survenue d'un choc hémorragique.

2. Comparaison des différents scores

La cohorte ayant permis de développer le score de Lee était représentée par des patients de plus de 50 ans ayant bénéficié d'une chirurgie non cardiaque en dehors d'un contexte d'urgence, dont 13% ont bénéficié d'une chirurgie intra abdominale. Cette cohorte retrouvait 2% de MACE dont principalement des SCA et OAP.

Concernant celle du calculateur de risque ACS NSQIP, les patients bénéficiant d'une transplantation d'organe ont été exclus, 7% étaient cirrhotiques avec un MELD moyen à 6 et 5,8% étaient des chirurgies classées parmi les hépatopancréatobiliaires. Elle retrouvait 0,65% de MACE.

Le faible taux de MACE dans ces 2 études peut être expliqué d'une part par la multitude de chirurgies incluses dont des chirurgies non à haut risque, d'autre part l'ACS NSQIP étudiait uniquement les SCA et arrêt cardio circulatoire.

Concernant l'étude ayant permis de développer le score CAR-OLT, la cohorte est représentée principalement par des hommes âgés en moyenne de 56 ans, ayant pour la majorité réalisés des études supérieures et n'étant pas travailleurs actifs au moment de la TH. L'étiologie la plus fréquente d'insuffisance hépato cellulaire était la cirrhose virale C et le MELD moyen de 21. Elle retrouvait plus de MACE, soit 24.1% dans les 30 premiers jours puis 32.1% à 1 an, avec principalement la décompensation cardiaque avec ou sans OAP, la FA et AVC ou AIT. Parmi les décès seulement 14,2% étaient d'origine CV.

Dans l'analyse multivariée de l'étude CAR-OLT, le fait d'avoir réalisé des études supérieures et d'être travailleur actif au moment de la TH était statistiquement significatif. L'intérêt de connaître le statut travailleur actif ou non permet d'évaluer de façon indirecte le

statut fonctionnel du patient et ce paramètre est corrélé à la consommation maximale en oxygène (VO2 max). De plus, seulement 2,3% n'ont pas réalisé d'études supérieures, paramètre qui diffère de notre cohorte lilloise potentiellement expliqué par les différences d'accès aux soins entre les systèmes de santé français et américain. Concernant les comorbidités pré TH, cette cohorte comportait plus de patients hypertendus, insuffisants cardiaques, ayant plus d'antécédents d'AVC ou AIT, présentant une HTAP, un IMC moyen plus élevé, d'insuffisants rénaux chroniques, de patients nécessitant une épuration extra rénale et plus de patients sous ventilation mécanique. Ces antécédents peuvent expliquer l'incidence plus élevée des MACE post opératoires dans cette étude par rapport à notre cohorte.

Le score CAR-OLT est supérieur aux deux autres scores, notamment car il intègre des facteurs de risque plus spécifiques à la TH. Nous retrouvons les mêmes résultats que dans l'étude princeps et le risque augmente si le score augmente, de même la valeur seuil est similaire. La discrimination du test seul est moyenne mais n'a pas vocation à être un test diagnostique mais plutôt un élément de décision à intégrer dans un ensemble.

3. Implication clinique

Dans notre étude, le score le plus performant est le CAR-OLT avec un c statistic à 0,78 à 30 jours et 0,70 à 1 an. L'étude ayant permis de développer le score CAR-OLT retrouvait le même c statistic à 0,78 malgré une population sensiblement différente notamment en ce qui concerne les antécédents CV. Peut-être que ce score est meilleur que les autres parce qu'il a été créé spécifiquement pour les TH à la différence des deux autres scores évalués.

Même si le calculateur de risque ACS NSQIP a été modifié pour évaluer au mieux la morbi-mortalité après résection hépatique avec prise en compte de l'étendue de la résection et la présence d'une hypertension portale, il n'en est pas pour autant conçu spécifiquement pour

les TH et ce d'autant plus que les transplantations d'organes sont parmi les critères d'exclusion (23). D'autre part, le score CAR-OLT n'évalue pas uniquement le risque de SCA et d'arrêt cardio circulatoire comme le calculateur de risque ACS NSQIP, mais il estime aussi de façon indirecte la capacité fonctionnelle en prenant en compte le fait d'être travailleur actif ou non. Le lien entre MACE et capacité fonctionnelle a été mis en évidence dans diverses études et ce indépendamment de l'évaluation et la prise en charge des coronaropathies (24–26). Les patients cirrhotiques étant fréquemment déconditionnés à l'effort, il y a ainsi un intérêt à proposer une réadaptation avant inscription sur liste, en dehors des situations d'urgence qui constituent un sujet à part.

C'est pourquoi le score CAR-OLT pourrait rentrer en ligne de compte dans la discussion d'inscription sur liste de greffe hépatique, et l'évaluation CV pourrait être plus globale. On pourrait ainsi imaginer de considérer les patients ayant un score CAR-OLT inférieur à 22 comme patients à faible risque de complications CV post opératoires et supérieur à 38 comme patients à risque élevé.

Initialement au CHU de Lille, une échocardiographie de stress à la dobutamine était réalisée de façon systématique en plus d'une échocardiographie de repos, puis suite à l'étude de Hogan et al. une échocardiographie de stress n'est réalisée que lorsque le patient présente 1 ou plusieurs facteurs de risque CV. Une coronarographie diagnostique est réalisée si le patient présente 3 facteurs de risque CV ou si l'échocardiographie de stress est anormale ou non contributive (cf annexe 1) (27). Parmi nos 420 patients inclus, 35 (8,3%) ont ainsi bénéficié d'une coronarographie diagnostique dont 8 (1,9%) permettant de retrouver des lésions nécessitant un geste d'angioplastie.

L'échocardiographie de stress est largement utilisée en bilan pré TH chez les cirrhotiques à la recherche de coronaropathie, avec une spécificité de 82% mais une sensibilité de 28%. L'échocardiographie de stress n'est fiable que si on atteint 85% de la fréquence cardiaque

maximale théorique, cependant 19% à 50% ne l'atteignent pas, due à la prise de bêta bloquants, la vasodilatation périphérique et l'incompétence chronotrope (19).

La coronarographie est le gold standard pour évaluer les coronaropathies mais reste à risque de complications hémorragiques et d'insuffisance rénale aigue. C'est pourquoi elle n'est pas réalisée de façon systématique. De plus il n'a pas été montré de lien entre la présence et la sévérité de lésions coronariennes et MACE à 30 jours d'une TH (28).

Ensuite se pose la question de l'intérêt de la revascularisation des éventuelles lésions coronariennes puisqu'il n'a pas été montré de différence entre une prise en charge invasive (coronarographie et revascularisation lorsque cela est possible) et une prise en charge conservatrice par traitements médicamenteux seuls chez les patients ayant une maladie coronarienne stable et une ischémie modérée ou sévère dans une étude récente (29).

Etant donné la faible incidence de SCA post opératoire, la faible sensibilité de l'échocardiographie de stress, l'absence de lien entre coronaropathie et MACE à 30 jours d'une TH et l'absence de différence trouvée entre une prise en charge invasive et conservatrice des lésions coronariennes stables, se pose la question du dépistage de la réserve coronarienne pré-opératoire, qui pourrait être proposée uniquement aux patients à haut risque CV, et/ou uniquement aux coronariens connus par exemple.

Au-delà de l'évaluation spécifiquement coronarienne, il semble donc pertinent d'évaluer le risque CV global tant les complications CV sont variées et fréquentes. L'intérêt de l'utilisation d'un score prédictif de MACE pourrait donc permettre de mieux stratifier le risque CV et de façon plus complète.

L'évaluation CV préTH serait ainsi moins centrée sur le dépistage des coronaropathies, en laissant une plus grande part à l'évaluation fonctionnelle avec la VO₂ max ou le test de marche de 6min, le score CAR-OLT et une ETT standardisée avec recherche d'une

dysfonction diastolique en plus de celle d'une HTAP, de l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche ou d'une valvulopathie.

L'évaluation CV préopératoire par une ETT précise pourrait avoir un intérêt pour évaluer le risque d'OAP ou de FA post opératoire, principaux MACE observés dans notre cohorte ainsi que dans la cohorte du CAR-OLT. En effet, la dysfonction diastolique, souvent présente en cas de cardiomyopathie cirrhotique, est associée à un risque plus important de FA (30). En 2016, l'ASE et EACVI ont mis à jour la définition de la dysfonction diastolique en prenant en compte 4 variables : la vitesse à l'anneau e', le rapport E/e', le volume de l'oreillette gauche et l'insuffisance tricuspидienne (31). Cette nouvelle définition n'a pas été incluse dans la définition de la cardiomyopathie cirrhotique puisque celle-ci date de 2005. Ainsi se pose également la question d'une nouvelle définition de la cardiomyopathie cirrhotique, mais également pourquoi pas non plus de développer l'intérêt du strain longitudinal global qui est une évaluation de la déformation myocardique et de la fonction cardiaque, s'altérant précocement chez les patients présentant une dysfonction diastolique, et ce avant la fraction d'éjection du ventricule gauche et pourquoi pas de l'inclure dans l'évaluation pré opératoire standardisée (32).

De plus le score CAR-OLT pourrait permettre de stratifier nos patients comme étant à risque de MACE post TH avec une surveillance accrue surtout les 30 premiers jours après la TH.

4. Critère de jugement secondaire et analyse multivariée.

Certes notre étude n'a pas été conçue pour mettre en évidence des facteurs de risque de MACE, cependant il existait une association significative entre le fait de ne pas être en activité professionnelle, l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance cardiaque pré TH et MACE à 1 an en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. La FA pré TH et le diabète de type 2 non insulino-requérant étaient associés de manière indépendante aux MACE à 1 an en

analyse univariée et en analyse multivariée. Dans l'étude initiale du CAR-OLT, le fait de ne pas être en activité professionnelle, de ne pas avoir fait d'études supérieures, de ne pas être greffé pour CHC, d'être sous ventilation mécanique avant la TH, de présenter une FA, HTAP, HTA, diabète, et insuffisance cardiaque pré TH étaient statistiquement associés en analyse multivariée avec la survenue de MACE à 1 an. Ces variables ont permis de créer le score CAR-OLT.

5. Forces de l'étude

Notre travail apporte un retour d'expérience dans un domaine qui manque encore de données. Comme dans les autres études, nous avons observé une faible incidence de SCA alors que les algorithmes actuels de l'évaluation CV préTH sont principalement centrés sur la présence ou non d'une coronaropathie. Il est ainsi intéressant d'évaluer le risque CV global et la capacité fonctionnelle, étant donné que les complications CV sont variées et fréquentes. Et ce d'autant plus pour guider l'allocation de ressources limitées. Nous avons pu obtenir une cartographie précise des complications CV post TH et mettre en évidence la fréquence accrue des OAP et des épisodes de FA dont on sait qu'ils sont liés à la morbi-mortalité post-opératoire (22). S'il n'existe pas à ce jour de traitement préventif de la cardiomyopathie cirrhotique ou de la dysfonction diastolique, il pourrait être intéressant d'essayer de surveiller de façon plus accrue les patients à haut risque de MACE en post opératoire pour dépister ou traiter la survenue de complications de façon précoce. Notre étude permet également d'ajouter une validité externe à l'étude ayant permis de développer le CAROLT, puisqu'à ce jour aucune autre étude l'ayant utilisé n'a été publiée.

6. Limites de l'étude

Notre étude est monocentrique et rétrospective. Le suivi des patients est certes régulier en TH mais on ne peut pas exclure totalement d'avoir manqué des évènements CV post-opératoires. De plus, le diagnostic d'OAP est parfois difficile à objectiver précisément, les causes de dyspnées post-opératoires étant multiples. D'autre part, la cause précise des arrêts cardio respiratoires post TH est de fait difficile à affirmer avec certitude.

CONCLUSION

Dans notre cohorte de 420 patients transplantés hépatiques entre 2014 et 2019 au CHU de Lille, nous avons pu observer 10.2% de MACE à 30 jours post TH et 18% de MACE à 1 an post TH. Les 3 principaux MACE survenus étaient la FA, la décompensation cardiaque avec ou sans OAP et l'arrêt cardio circulatoire. La mortalité post TH d'origine CV était évaluée à 1.9% à 30 jours et 2.9% à 1 an. Le score CAR-OLT semble être le plus prédictif de MACE avec un c statistic à 0,78 à 30 jours et 0,70 à 1 an. Un score inférieur à 22 permet d'exclure la survenue de MACE à 30 jours avec une sensibilité de plus de 90% et un score à plus de 40 de prédire la survenue de MACE avec une spécificité de plus de 90%. Cette étude montre l'importance des complications CV post TH mais également leur diversité et donc la difficulté de leur dépistage. Les stratégies actuelles, centrées sur la recherche d'une coronaropathie par des épreuves de stress ne sont peut-être pas les plus pertinentes dans notre population de plus l'aide d'un score tel que le CAR-OLT pourrait aider à mieux stratifier le risque de morbi-mortalité CV post TH et mieux cibler les interventions thérapeutiques à mettre en œuvre pour dépister et traiter ces complications.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. HAS, 2006.
2. Ganne-Carrié N. Épidémiologie de la cirrhose [Epidemiology of liver cirrhosis]. *Rev Prat.* 2017;67(7):726-730.
3. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018;69:406-460.
4. Carvalho M, Kroll P, Kroll R, Carvalho V. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2019;52(2).
5. Gassanov N. Cirrhotic cardiomyopathy: A cardiologist's perspective. *World Journal of Gastroenterology.* 2014;20(42):15492.
6. Diagnosis criterion for cirrhotic cardiomyopathy, as defined by the expert consensus committee at the world congress of gastroenterology in Montreal, Canada in 2005.
7. VanWagner L, Harinstein M, Runo J, Darling C, Serper M, Hall S et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *American Journal of Transplantation.* 2017;18(1):30-42.
8. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59(3):1144-1165.
9. Sulpice L, Desfourneaux V, Rayar M, Meunier B, Lakehal M, Bentabak K et al. Techniques de transplantation hépatique chez l'adulte. *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif.* 2013;8(2):1-27.
10. Kashimutt S, Kotzé A. Anaesthesia for liver transplantation. *BJA Education.* 2017;17(1):35-40.
11. VanWagner L, Lapin B, Levitsky J, Wilkins J, Abecassis M, Skaro A et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2014;20(11):1306-1316.
12. Z Raval. Cardiovascular Risk Assessment of the Liver Transplant Candidate. *J Am Coll Cardiol.* 2011;
13. Gupta PK. development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation.* 2011;
14. Yeo C, Cameron J, Sohn T, Lillemoe K, Pitt H, Talamini M et al. Six Hundred Fifty Consecutive Pancreaticoduodenectomies in the 1990s. *Annals of Surgery.* 1997;226(3):248-260.

15. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal*. 2014;35(35):2383-2431.
16. Lee T, Marcantonio E, Mangione C, Thomas E, Polanczyk C, Cook E et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-1049.
17. VanWagner L, Ning H, Whitsett M, Levitsky J, Uttal S, Wilkins J et al. A point-based prediction model for cardiovascular risk in orthotopic liver transplantation: The CAR-OLT score. *Hepatology*. 2017;66(6):1968-1979.
18. Lentine K, Costa S, Weir M, Robb J, Fleisher L, Kasiske B et al. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *Circulation*. 2012;126(5):617-663.
19. J Soldera. Cardiac stress testing and coronary artery disease in liver transplantation candidates : Meta analysis. *World J Hepatol*.
20. Jasseron C, Francoz C, Antoine C, Legeai C, Durand F, Dharancy S et al. Impact of the new MELD-based allocation system on waiting list and post-transplant survival—a cohort analysis using the French national CRISTAL database. *Transplant International*. 2019;32(10):1061-1073.
21. Wiese S, Hove J, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;11(3):177-186.
22. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, Ungprasert P, Sharma K, Wijarnpreecha K et al. Liver transplantation and atrial fibrillation: A meta-analysis. *World Journal of Hepatology*. 2018;10(10):761-771.
23. Zaydfudim V, Kerwin M, Turrentine F, Bauer T, Adams R, Stukenborg G. The impact of chronic liver disease on the risk assessment of ACS NSQIP morbidity and mortality after hepatic resection. *Surgery*. 2016;159(5):1308-1315.
24. Fleisher L, Fleischmann K, Auerbach A, Barnason S, Beckman J, Bozkurt B et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation*. 2014;130(24):2215-2245.
25. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V et al. Impact of Impaired Aerobic Capacity on Liver Transplant Candidates. *Transplantation*. 2008;86(8):1077-1083.
26. Neviere R, Edme J, Montaigne D, Boleslawski E, Pruvot F, Dharancy S. Prognostic Implications of Preoperative Aerobic Capacity and Exercise Oscillatory Ventilation After Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;14(1):88-95.
27. Hogan B, Gonsalkorala E, Heneghan M. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2017;23(3):386-395.

28. Patel S, Lin F, Rodriguez V, Bhati C, John B, Pence T et al. The relationship between coronary artery disease and cardiovascular events early after liver transplantation. *Liver International*. 2019;39(7):1363-1371.
29. Maron D, Hochman J, Reynolds H, Bangalore S, O'Brien S, Boden W et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1395-1407.
30. Rosenberg M, Manning W. Diastolic Dysfunction and Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012;126(19):2353-2362.
31. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, Byrd B, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277-314.
32. Izzy M, Oh J, Watt K. Cirrhotic Cardiomyopathy After Transplantation: Neither the Transient Nor Innocent Bystander. *Hepatology*. 2018;68(5):2008-2015.

ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme proposé par Hogan & Al

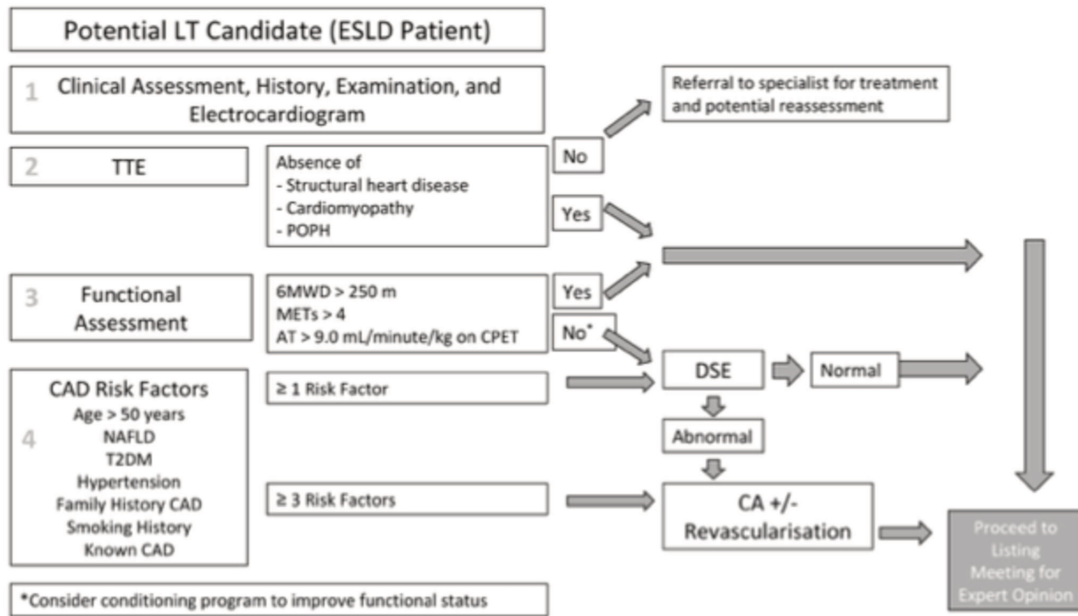


FIG. 1. Proposed algorithm for diagnosis.

AUTEUR : Nom : Vogel

Prénom : Joséphine

Date de Soutenance : 23 septembre 2020

Titre de la Thèse : Évaluation de scores prédictifs d'événements cardio-vasculaires dans la population des transplantés hépatiques du CHU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2019-2020

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Score CAR-OLT, score de Lee, ACS NSQIP, complications cardio-vasculaires, transplantation hépatique.

Résumé :

Introduction. Les événements cardio-vasculaires majeurs (MACE) sont des causes fréquentes de morbi mortalité après une transplantation hépatique (TH). Actuellement nous utilisons le score de Lee ou le calculateur de risque ACS NSQIP pour l'évaluation du risque péri-opératoire. Le score CAR-OLT a été développé spécifiquement chez les TH pour prédire le risque de MACE à 1 an, cependant sa validité externe n'a pas encore été testée. L'objectif principal de notre étude est de comparer le score CAR-OLT au score de Lee et au calculateur de risque ACS NSQIP pour prédire les MACE post-opératoires.

Matériels et méthodes. Étude observationnelle rétrospective monocentrique, chez les patients âgés de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une première TH ou d'une première TH et rénale combinée entre janvier 2014 et octobre 2019 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Nous avons recueilli les données permettant de comparer les différents scores. Le critère de jugement principal était la survenue de MACE à 30 jours et 1 an de la TH.

Résultats. 420 patients ont été inclus avec un suivi à 30 jours et 385 avec un suivi à 1 an. 43 patients (10,9%) ont présenté un ou plusieurs MACE à 30 jours et 68 patients (18%) ont présenté un ou plusieurs MACE à 1 an. La fibrillation atriale (FA), la décompensation cardiaque et l'arrêt cardio circulatoire sont les trois principales complications. Trois patients ont présenté un syndrome coronarien aigu (SCA). On mettait en évidence que le score CAR-OLT a un meilleur pouvoir discriminant que les autres scores avec un c statistic à 0,78 à 30 jours et 0,70 à 1 an. Ces données étaient similaires à celles présentées dans la publication décrivant ce score malgré des différences dans les caractéristiques initiales des patients étudiés.

Conclusion. Le score CAR-OLT est le plus prédictif de MACE à 30 jours et 1 an dans notre population. Il semble donc pertinent de l'utiliser pour mieux stratifier le risque per et post-opératoire tant les MACE sont fréquents et variés.

Composition du Jury :

Président : Professeur Gilles Lebuffe

**Assesseurs : Professeur Sébastien Dharancy, Professeur Emmanuel Boleslawski,
Professeur David Montaigne, Docteur Pauline Devauchelle**