



HAL
open science

Impact des variables fonctionnelles respiratoires chez les patients cirrhotiques candidats à une transplantation hépatique : survie à dix ans de l'inscription sur liste

Hélène Pringuez

► To cite this version:

Hélène Pringuez. Impact des variables fonctionnelles respiratoires chez les patients cirrhotiques candidats à une transplantation hépatique : survie à dix ans de l'inscription sur liste. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03180778

HAL Id: dumas-03180778

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03180778v1>

Submitted on 25 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 13 Octobre 2020

par

Mme Hélène PRINGUEZ

Née le 26 Octobre 1990 à Paris XIIIe

TITRE DE LA THÈSE :

**Impact des variables fonctionnelles respiratoires chez
les patients cirrhotiques candidats à une
transplantation hépatique.
Survie à dix ans de l'inscription sur liste.**

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel BERGOT

Membres : Monsieur le Professeur Olivier SITBON

Monsieur le Professeur Manh Thông DAO

Monsieur le Docteur Romain MAGNIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent SAVALE

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---------------------------|---|
| M. AGOSTINI Denis | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. AIDE Nicolas | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. ALLOUCHE Stéphane | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. ALVES Arnaud | Chirurgie digestive |
| M. AOUBA Achille | Médecine interne |
| M. BABIN Emmanuel | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. BÉNATEAU Hervé | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. BENOIST Guillaume | Gynécologie - Obstétrique |
| M. BERGER Ludovic | Chirurgie vasculaire |
| M. BERGOT Emmanuel | Pneumologie |
| M. BIBEAU Frédéric | Anatomie et cytologie pathologique |
| Mme BRAZO Perrine | Psychiatrie d'adultes |
| M. BROUARD Jacques | Pédiatrie |
| M. BUSTANY Pierre | Pharmacologie |
| Mme CHAPON Françoise | Histologie, Embryologie |
| Mme CLIN-GODARD Bénédicte | Médecine et santé au travail |
| M. DAMAJ Ghandi Laurent | Hématologie |
| M. DAO Manh Thông | Hépatologie-Gastro-Entérologie |
| M. DEFER Gilles | Neurologie |
| M. DELAMILLIEURE Pascal | Psychiatrie d'adultes |
| M. DENISE Pierre | Physiologie |
| Mme DOLLFUS Sonia | Psychiatrie d'adultes |
| M. DREYFUS Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| M. DU CHEYRON Damien | Réanimation médicale |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Mme ÉMERY Evelyne | Neurochirurgie |
| M. ESMAIL-BEYGUI Farzin | Cardiologie |
| Mme FAUVET Raffaèle | Gynécologie – Obstétrique |
| M. FISCHER Marc-Olivier | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GÉRARD Jean-Louis | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GUILLOIS Bernard | Pédiatrie |
| Mme GUITTET-BAUD Lydia | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. HABRAND Jean-Louis | Cancérologie option Radiothérapie |
| M. HAMON Martial | Cardiologie |
| Mme HAMON Michèle | Radiologie et imagerie médicale |
| M. HANOUIZ Jean-Luc | Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire |
| M. HULET Christophe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. ICARD Philippe | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| M. JOIN-LAMBERT Olivier | Bactériologie - Virologie |
| Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence | Cancérologie |
| M. JOUBERT Michael | Endocrinologie |
| M. LAUNOY Guy | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. LE HELLO Simon | Bactériologie-Virologie |
| Mme LE MAUFF Brigitte | Immunologie |
| M. LOBBEDEZ Thierry | Néphrologie |
| M. LUBRANO Jean | Chirurgie viscérale et digestive |
| M. MAHE Marc-André | Cancérologie |
| M. MANRIQUE Alain | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. MARCÉLLI Christian | Rhumatologie |
| M. MARTINAUD Olivier | Neurologie |
| M. MAUREL Jean | Chirurgie générale |
| M. MILLIEZ Paul | Cardiologie |
| M. MOREAU Sylvain | Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. MOUTEL Grégoire | Médecine légale et droit de la santé |
| M. NORMAND Hervé | Physiologie |
| M. PARIENTI Jean-Jacques. | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| M. PELAGE Jean-Pierre | Radiologie et imagerie médicale |
| Mme PIQUET Marie-Astrid | Nutrition |
| M. QUINTYN Jean-Claude | Ophtalmologie |
| Mme RAT Anne-Christine | Rhumatologie |
| M. RAVASSE Philippe | Chirurgie infantile |

| | |
|------------------------------|---------------------------|
| M. REPESSE Yohann | Hématologie |
| M. REZNIK Yves | Endocrinologie |
| M. ROD Julien | Chirurgie infantile |
| M. ROUPIE Eric | Médecine d'urgence |
| Mme THARIAT Juliette | Radiothérapie |
| M. TILLOU Xavier | Urologie |
| M. TOUZÉ Emmanuel | Neurologie |
| M. TROUSSARD Xavier | Hématologie |
| Mme VABRET Astrid | Bactériologie - Virologie |
| M. VERDON Renaud | Maladies infectieuses |
| Mme VERNEUIL Laurence | Dermatologie |
| M. VIVIEN Denis | Biologie cellulaire |

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|--------------------------------------|---------------------|
| M. DE LA SAYETTE Vincent | Neurologie |
| Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne | Dermatologie |
| M. GUILLAUME Cyril | Médecine palliative |
| M. LE BAS François | Médecine Générale |
| M. SABATIER Rémi | Cardiologie |

PRCE

| | |
|--------------------------|---------|
| Mme LELEU Solveig | Anglais |
|--------------------------|---------|

PROFESSEURS EMERITES

| | |
|-----------------------------------|---|
| M. HURAUULT de LIGNY Bruno | Néphrologie |
| Mme KOTTLER Marie-Laure | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. LE COUTOUR Xavier | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. LEPORRIER Michel | Hématologie |
| M. VIADER Fausto | Neurologie |

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|--------------------------------|---|
| M. ALEXANDRE Joachim | Pharmacologie clinique |
| Mme BENHAÏM Annie | Biologie cellulaire |
| M. BESNARD Stéphane | Physiologie |
| Mme BONHOMME Julie | Parasitologie et mycologie |
| M. BOUVIER Nicolas | Néphrologie |
| M. COULBAULT Laurent | Biochimie et Biologie moléculaire |
| M. CREVEUIL Christian | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| M. DE BOYSSON Hubert | Médecine interne |
| Mme DINA Julia | Bactériologie - Virologie |
| Mme DUPONT Claire | Pédiatrie |
| M. ÉTARD Olivier | Physiologie |
| M. GABEREL Thomas | Neurochirurgie |
| M. GRUCHY Nicolas | Génétique |
| M. GUÉNOLÉ Fabian | Pédopsychiatrie |
| M. HITIER Martin | Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale |
| M. ISNARD Christophe | Bactériologie Virologie |
| M. JUSTET Aurélien | Pneumologie |
| Mme KRIEGER Sophie | Pharmacie |
| M. LEGALLOIS Damien | Cardiologie |
| Mme LELONG-BOULOUARD Véronique | Pharmacologie fondamentale |
| Mme LEVALLET Guénaëlle | Cytologie et Histologie |
| M. MITTRE Hervé | Biologie cellulaire |
| M. SESBOÛÉ Bruno | Physiologie |

M. TOUTIRAIS Olivier

Immunologie

M. VEYSSIERE Alexis

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale

Médecine générale

M. COUETTE Pierre-André

Médecine générale

Mme NOEL DE JAEGHER Sophie

Médecine générale

M. PITHON Anni

Médecine générale

M. SAINMONT Nicolas

Médecine générale

Mme SCHONBRODT Laure

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle

Pharmacologie fondamentale

Mme DERLON-BOREL Annie

Hématologie

Mme LEPORRIER Nathalie

Génétique

Remerciements

À mon directeur de thèse, au Docteur Laurent SAVALE. Avec mon admiration pour ton travail, merci pour ta présence paternelle en USIP, le partage de tes connaissances, et l'encadrement de cette thèse.

Aux membres de mon jury :

Au Professeur Emmanuel BERGOT, pour la formation dans votre service et pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury.

Au Professeur Olivier SITBON, pour m'avoir laissée travailler sur ton projet, pour ta disponibilité et tes conseils.

Au Docteur Romain MAGNIER, pour ton encadrement tout au long de mon internat.

Au Professeur Manh Thông DAO pour avoir accepté d'être examinateur et de juger mon travail.

À l'ensemble de l'équipe pneumologique de Bicêtre, pour leur accueil et leur passion contagieuse qui m'ont donné l'envie de travailler à leur côté. En particulier au Professeur Marc HUMBERT, qui me fait l'honneur de renouveler sa confiance pour les prochaines années.

A l'ensemble des équipes de pneumologie et de réanimation du CHU de Caen. A tous ces médecins brillants que j'ai eu la chance de rencontrer. Vincent, Valentin, Dara, Olivier, Amèle. Vous qui avez accepté de partager vos connaissances, voire votre amitié avec moi.

Au soutien de mes amis.

Boum, dont l'amitié m'est si précieuse :

Elsa, qui me connaît tant, ton intégrité est un modèle pour moi. Ta clairvoyance m'a fait grandir, des bancs de la P1 jusqu'aux tréfonds du Chili. À l'optimisme contagieux d'Anne-Claire, la loyauté sans faille de Constance et l'engagement inégalable de Maelle.

Aux plus anciens (Jessica, Chloé), aux copains de P7 (Cynthia : le lien ! Léo, Bastien, Marie).

A mes co-internes de pneumologie et de réanimation, aux copains du cœur gauche.

Vous qui êtes devenus plus que de simples collègues et qui avez permis de traverser les journées hospitalières dans de grands éclats de rire. Simon, Robin, Laurent, Paul, Anaël, Maud, Géo, Rémi.

À toutes ces rencontres qui ont fait de moi la Caennaise que je suis aujourd'hui. Ma garde rapprochée, et une chaleur que je ne soupçonnais pas en Normandie. Clément, la première âme rencontrée dans cette vaste région d'adoption. Anne-Laure, mon double blond. Amandine, l'amour d'une deuxième maman. Les meilleurs Marine & Flo, l'ami Lamy de Lisieux à Paris, Robin, Tara.

Aux nouvelles rencontres Kremlinoises. Ces liens créés en USIP, scellés par le Covid. Charlotte. Caroline, Julien, c'est « Nous 3 ». À l'équipe de l'USIP et nos coudes serrés pendant ces longs mois.

À ma famille. Mes parents et mon frère, avec toute ma reconnaissance et mon amour.

Dziękuję babouchka, że dałeś mi swoją miłość, odwagę i Polską dumę.

Abréviations

| | |
|-------|---|
| A1AT | Alpha 1 anti-trypsine |
| ALAT | Alanine aminotransférases |
| ASAT | Aspartates aminotransférases |
| BPCO | Bronchopneumopathie chronique obstructive |
| CBP | Cholangite biliaire primitive |
| CPT | Capacité Pulmonaire totale |
| CVF | Capacité ventilatoire fonctionnelle |
| DAaO2 | Différence alvéolo-artérielle en oxygene (O2) |
| DLCO | Diffusion libre du monoxyde d'azote (CO) |
| ETT | Echocardiographie trans-thoracique |
| FEVG | Fraction d'éjection ventriculaire gauche |
| FPI | Fibrose pulmonaire idiopathique |
| GGT | Gamma Glutamyl Transferase |
| HR | Hazard ratio |
| HTAP | Hypertension artérielle pulmonaire |
| HTP | Hypertension portale |
| HTPoP | Hypertension porto-pulmonaire |
| IC | Index cardiaque |
| IC95 | Indice de confiance à 95% |
| MAV | Malformation artério veineuse |
| MELD | Model for End-Stage Liver Disease |
| NYHA | New York Heart Association |
| PaO2 | Pression artérielle en oxygène |
| PaCO2 | Pression artérielle en dioxyde de carbone |
| PAL | Phosphatases alcalines |
| PAPm | Pression artérielle pulmonaire Moyenne |
| PCP | Pression capillaire pulmonaire |
| PHRC | Protocole hospitalier de recherche Clinique |
| PINS | Pneumopathie interstitielle non spécifique |
| POD | Pression de l'oreillette droite |
| Qc | Débit cardiaque |
| RPT | Résistances pulmonaires totales |
| RVP | Résistances vasculaires pulmonaires |
| SHP | Syndrome hépato-pulmonaire |
| SVcO2 | Saturation veineuse centrale en oxygène |
| TH | Transplantation hépatique |
| TIPS | Transjugular intrahepatic portosystemic shunt |
| TM6 | Test de marche des 6 minutes |
| TP | Taux de prothrombine |
| TVO | Trouble ventilatoire obstructif |
| TVR | Trouble ventilatoire restrictif |
| UW | Unités Wood |
| VEMS | Volume Expiratoire maximal en une seconde |

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 1 |
| Objectifs de l'étude | 5 |
| Matériel et Méthode | 6 |
| Résultats | 10 |
| 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude | 10 |
| 2. Épreuves fonctionnelles respiratoires | 11 |
| 3. Échanges gazeux | 12 |
| 4. Dyspnée et capacité à l'exercice | 13 |
| 5. Hémodynamique | 14 |
| 6. Prévalence des pathologies spécifiques liées à l'hypertension portale | 15 |
| 7. Impact sur la survie | 16 |
| 7.1. <i>Mortalité sur liste</i> | 16 |
| 7.2. <i>Mortalité post-transplantation</i> | 17 |
| Discussion | 19 |
| Conclusion | 25 |
| Bibliographie | 26 |
| Annexes | 29 |

Introduction

Les pathologies respiratoires sont fréquentes chez les patients cirrhotiques, notamment candidats à une transplantation hépatique (TH), dont environ deux tiers rapportent une dyspnée [1]. Chacune de ces comorbidités respiratoires peut avoir un impact sur le pronostic fonctionnel et vital des patients, et influencer la décision de TH, quelle que soit la sévérité de la pathologie hépatique sous-jacente. Du fait de leur gravité, certaines d'entre elles augmentent le risque de mortalité péri et post-opératoire et peuvent donc être des contre-indications à la greffe [2]. A l'inverse, d'autres pathologies respiratoires sont complètement ou partiellement réversibles après la TH et considérées comme des indications spécifiques à la greffe, pouvant justifier une demande de composante experts pour un accès prioritaire au greffon. [3][4]

Certaines de ces pathologies respiratoires sont en rapport avec des maladies pulmonaires non spécifiques comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou l'asthme. En effet, l'exposition au tabac est fréquente chez les patients cirrhotiques candidats à une TH, estimée à plus de 60% dans un registre américain, [5] et implique d'en rechercher les complications respiratoires.

D'autres pathologies pulmonaires sont associées à des atteintes hépatiques, en lien avec une maladie causale commune notamment auto-immune ou génétique. Une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) peuvent être associées à une cholangite biliaire primitive (CBP) ou une hépatite auto-immune. Le déficit en alpha-1-anti-trypsine (A1AT), principalement le génotype ZZ, peut également être responsable d'une double atteinte pulmonaire et hépatique, du fait de l'accumulation de la protéine alpha-1 dysfonctionnelle dans les hépatocytes et dans le sang. En résulte un emphysème avec un trouble ventilatoire obstructif (TVO) dont la prévalence parmi les patients candidats à une TH n'est pas connue. Les pneumopathies infiltrantes diffuses, tout comme l'emphysème post-tabagique ou secondaire à un déficit en A1AT ne sont pas réversibles après la TH, ne justifient pas d'attribution de point

MELD supplémentaire, et représentent, en cas d'insuffisance respiratoire chronique, une contre-indication à la greffe.

La maladie de Rendu-Osler est un autre exemple de pathologie génétique pouvant se compliquer d'une atteinte hépatique et pulmonaire concomitante. Ces patients peuvent notamment développer une hypertension pulmonaire selon deux mécanismes et profils hémodynamiques distincts. On distingue les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) pré-capillaires similaires aux HTAP héritables, contre-indiquant la TH ; et les entités post-capillaires ou mixtes associées à une cardiopathie à haut débit et la présence fréquente de malformations artério-veineuses (MAV) intra-hépatiques. Le recours à la TH peut être discuté dans ce deuxième cas, avec possibilité d'attribution de points MELD supplémentaires. [6] Des MAV intra-pulmonaires peuvent être présentes quelle que soit la présentation hémodynamique, et impliquent leur recherche systématique chez le patient candidat à une TH.

Enfin, certaines des anomalies pulmonaires sont la résultante de l'hypertension portale (HTP), la dysfonction hépatique, et son incapacité à assurer ses fonctions vitales. L'hydrothorax hépatique, dont la prévalence varie de 1 à 10% au cours de la cirrhose [7], est défini par le passage d'ascite dans l'hémithorax secondaire au gradient de pression inspiratoire thoraco-abdominal et de microscopiques pores trans-diaphragmatiques.[8] L'hydrothorax hépatique réfractaire (*i.e.* réfractaire à un traitement associant une restriction sodée < 2g / jour, des diurétiques de l'anse et épargneurs de potassium [8]) doit faire discuter la mise en place d'une anastomose porto-cave par voie transjugulaire (TIPS). En cas d'échec ou de contre-indication, la TH doit être envisagée, avec recours éventuel à une demande de composante experts.

Deux maladies vasculaires pulmonaires distinctes peuvent être induites par l'HTP, avec ou sans cirrhose, quel que soit le stade de sévérité de la pathologie hépatique, et pouvant s'associer chez un même patient [9] : le syndrome hépato-pulmonaire (SHP)

et l'hypertension porto-pulmonaire (HTPoP). Ces deux atteintes vasculaires pulmonaires sont toutes deux caractérisées par un remodelage anormal et anarchique du lit vasculaire pulmonaire, prédominant sur les capillaires ou les vaisseaux juxta-capillaires pour le SHP, et sur les artères pulmonaires musculaires pour l'HTPoP. Le syndrome hépato-pulmonaire se caractérise par une prolifération et dilatation des capillaires intra-pulmonaires, pouvant s'associer à la formation de fistules artério-veineuses intra-pulmonaires dans les formes sévères [10]. Ces anomalies morphologiques aboutissent à des inadéquations du rapport ventilation/perfusion, une altération de la diffusion et donc l'installation progressive d'une hypoxémie avec parfois, un shunt vrai. La prévalence du SHP est estimée entre 10 et 20% chez les patients cirrhotiques, avec un pronostic péjoratif pour des valeurs de PaO₂ < 60 mmHg, définissant le SHP sévère. [11]. Son diagnostic repose sur la triade formée par la présence d'une hypertension portale (avec ou sans cirrhose), une hypoxémie artérielle, et la mise en évidence de dilatations capillaires intra-pulmonaires détectées par échocardiographie de contraste (shunt intra-pulmonaire) ou d'un shunt isotopique > 1% à la scintigraphie pulmonaire corps entier. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité du SHP et celle de la maladie hépatique. [12] Le seul traitement du SHP est la transplantation hépatique, permettant sa réversibilité complète ou partielle. Le SHP sévère est donc considéré comme une indication à la greffe, justifiant une attribution éventuelle de points MELD supplémentaires et un accès au greffon dans un délai de 3 à 6 mois. [13]

L'hypertension porto-pulmonaire appartient au groupe I des hypertensions pulmonaires, et est définie par la présence concomitante d'une hypertension portale avec ou sans cirrhose, et d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire (Pression artérielle pulmonaire moyenne au repos (PAPm) > 20 mmHg ; Pression capillaire pulmonaire (PCP) ≤ 15 mmHg et des Résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 Unités Wood (UW)) mesurées par cathétérisme cardiaque droit. [14]. L'HTPoP représente environ 10% des HTAP [15] et sa prévalence est estimée à environ 2%. [16][17] [18]. L'impact de la transplantation hépatique sur l'HTPoP est beaucoup plus complexe et difficile à anticiper. Les variations hémodynamiques imposées par la greffe peuvent précipiter la défaillance

ventriculaire droite en postopératoire. Ce type de projet est donc réservé aux patients présentant une cirrhose décompensée associée à une HTPoP contrôlée (PAPm < 35 mmHg ou PAPm entre 35 – 50 mmHg et RVP < 3-4 UW), avec possibilité de demande d'accès prioritaire à la greffe hépatique. Un traitement spécifique de l'HTAP est souvent initié avant la TH afin d'obtenir les conditions hémodynamiques acceptables pour mener le patient à la greffe. [19]

Cependant, la prévalence de l'ensemble de ces pathologies chez les patients cirrhotiques candidats à la greffe hépatique est peu décrit dans la littérature, et leur impact sur le pronostic à long terme, notamment en post – transplantation, n'a jamais été étudié.

Objectifs de l'étude

A la lumière de ces informations, les comorbidités respiratoires des patients cirrhotiques apparaissent comme diverses, fréquentes et graves, pouvant constituer une indication à la transplantation hépatique avec leur potentielle réversibilité ou, au contraire, une contre-indication formelle du fait de risque accru de surmortalité. Un diagnostic rigoureux, une meilleure connaissance de leur prévalence et de leur impact sur la survie après transplantation hépatique apparaît comme nécessaire chez tout patient cirrhotique candidat à une TH.

Nos objectifs étaient donc les suivants :

- 1) Étudier les caractéristiques de la fonction respiratoire et des échanges gazeux chez les patients cirrhotiques candidats à une transplantation hépatique
- 2) Étudier la prévalence de la dyspnée et ses déterminants.
- 3) Déterminer la prévalence des comorbidités respiratoires dans notre cohorte de patients cirrhotiques candidats à une TH.
- 4) Déterminer l'impact de ces paramètres respiratoires sur la mortalité sur liste de transplantation et la mortalité post-transplantation.

Matériel et méthode

Population

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, de survie à 10 ans, menée sur une cohorte de patients cirrhotiques candidats à une transplantation hépatique.

Entre le 22/02/2005 et le 02/04/2008, 289 patients ont été inclus prospectivement dans le PHRC régional LungOLT ("Effects of orthotopic liver transplantation on the outcome of pulmonary vascular diseases associated with portal hypertension", investigateur principal : Pr Olivier Sitbon) (PHRC AOR2061)

Cette étude comporte deux volets :

- une étude initiale de prévalence des comorbidités respiratoires et des maladies vasculaires pulmonaires chez les patients candidats à une transplantation hépatique,
- une étude longitudinale de survie à 10 ans de l'inscription sur liste de TH, afin d'évaluer l'impact de ces pathologies sur la survie des patients avant et après TH.

Centres participants

Six centres ont participé au PHRC LUNGOLT :

- Le service de pneumologie d'Antoine Béclère (désormais localisé à Bicêtre)
- Le service de transplantation hépatique de Paul brousse
- Le service de transplantation hépatique de Beaujon
- Le service de transplantation hépatique de Saint Antoine (désormais localisé à la Pitié Salpêtrière)
- Le service de transplantation d'Henri Mondor (désormais localisé à Paul Brousse)
- Le service d'hépatologie de Cochin

Critères d'inclusion

Était inclus dans le protocole, tout patient âgé de plus de 18 ans, présentant une hypertension portale, candidat à une transplantation hépatique (inscrit sur liste d'attente, ou présentant une contre-indication temporaire en raison de l'existence même d'une maladie vasculaire pulmonaire) et ayant donné son consentement éclairé écrit. Étaient

exclus de l'étude les patients mineurs (âge < 18 ans), les candidats à une transplantation hépatique mais ne présentant pas d'hypertension portale, les patients présentant une hépatite fulminante, inscrits sur liste d'attente pour une re-transplantation, présentant une contre-indication à la transplantation hépatique non liée à une maladie vasculaire pulmonaire, les personnes majeures protégées, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes privées de liberté, les personnes en situation d'urgence, les personnes ayant refusé ou incapables de donner leur consentement éclairé.

Déroulement de l'étude

Dans le cadre du PHRC LUNGOLT, à l'inclusion, les patients bénéficiaient de l'ensemble des investigations suivantes :

- Recueil des données anthropomorphiques et des constantes
- *L'évaluation de la maladie hépatique* : recueil de l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente, la présence d'un carcinome hépatocellulaire, la gravité de la cirrhose par le stade CHILD-PUGH (avec la présence clinique d'une ascite, d'une encéphalopathie hépatique, les résultats biologiques de bilirubine, albumine, TP), la recherche d'une platypnée et d'œdèmes des membres inférieurs.
- *L'évaluation de la dyspnée* via la classe fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA)
- *L'évaluation de la capacité à l'effort* par la réalisation systématique d'un test de marche des 6 minutes (distance parcourue et score de BORG)
- La réalisation d'une radiographie pulmonaire afin de rechercher un hydrothorax hépatique
- *Des épreuves fonctionnelles respiratoires* : Un trouble ventilatoire obstructif (TVO) était défini par un rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) inférieur à 70% et classé selon les stades de GOLD (stade I : VEMS > 80%, stade II : VEMS entre 50 et 80%, stade III : VEMS entre 30 et 50% et stade IV : VEMS < 30% ou présence d'une insuffisance respiratoire chronique). Un trouble ventilatoire restrictif était défini par une capacité pulmonaire totale (CPT) inférieure à 80% de la théorique associée à une diminution de l'ensemble des volumes pulmonaires et un rapport de Tiffeneau supérieur à 70%.

- *Une gazométrie artérielle debout et couchée* et la mesure du gradient alvéolo-artériel (DA-aO₂) debout. Une hypoxémie était définie par la présence d'un élargissement de ce gradient : supérieur à 15 mmHg chez les patients de moins de 64 ans, ou supérieur à 20 mmHg chez les patients de plus de 64 ans [20].
- *Un cathétérisme cardiaque droit*. Le diagnostic d'hypertension porto-pulmonaire (HTPoP) était retenu lors de la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire pré capillaire au cathétérisme cardiaque droit (mise en évidence d'une PAPm au repos > 20 mmHg, une PCP < 15 mmHg et des RVP > 3 U.W selon les définitions de 2019. [14].) associée à une hypertension portale (critère d'inclusion).
- En cas d'anomalie du gradient alvéolo-artériel, nous recherchions un syndrome hépato-pulmonaire, avec réalisation d'une scintigraphie pulmonaire à la recherche d'un shunt isotopique (anormal > 1%) et d'une échocardiographie de contraste à la recherche d'un shunt intra-pulmonaire. Le diagnostic de syndrome hépato-pulmonaire était retenu lors de la présence d'une différence alvéolo-artérielle en oxygène anormalement élevée et de la mise en évidence de dilatations vasculaires intra-pulmonaires à l'échocardiographie de contraste et/ou à la scintigraphie pulmonaire (shunt isotopique > 1%)

Pour le suivi longitudinal des patients, nous avons recueilli rétrospectivement, à partir du logiciel *Orbis®*, des dossiers patients, ou en contactant la mairie de naissance de chacun des patients, les données suivantes :

- *Le statut transplanté ou non transplanté*, la date de la transplantation hépatique si réalisée
- *Le statut vivant ou décédé* à 10 ans de l'inscription sur liste de transplantation, la date du décès éventuel ou date de dernière consultation pour les patients vivants ou perdus de vue

Méthodologie statistique

Les caractéristiques des patients étaient exprimées en nombre (pourcentage) pour les variables catégorielles et en moyenne (\pm écart-type) ou médiane (25^{ème} et 75^{ème}

percentiles) pour les variables continues. Nous avons réalisé un test ANOVA à un facteur suivi de comparaisons multiples pour comparer les caractéristiques respiratoires des patients selon les scores de CHILD-PUGH ; un test de Pearson pour la recherche de corrélations entre la distance parcourue au test de marche et les autres facteurs et un test de Student pour comparer les caractéristiques respiratoires des patients décédés sur liste de transplantation *versus* patients transplantés. Une valeur de p inférieure ou égale à 0.05 était considérée statistiquement significative. Ces analyses ont été réalisées via le logiciel *GraphPad Prism® (version 8.4.3 for MacOS, GraphPad Software, San Diego, California, USA)*

Pour les analyses de survie, nous avons étudié la période post-transplantation hépatique. Les patients perdus de vue étaient censurés à la date de leur dernière visite. Un test de LogRank était utilisé pour comparer les survies selon les scores CHILD-PUGH. (Réalisé sur *GraphPad Prism®*). Une analyse univariée selon modèle de régression de Cox était utilisée pour étudier la relation entre mortalité et les caractéristiques démographiques, fonctionnelles respiratoires, hépatiques et hémodynamiques. Les résultats sont exprimés en Hazard Ratio (HR) avec intervalles de confiance à 95% (IC95%). Ces analyses étaient réalisées sur le logiciel *IBM SPSS Statistics® (IBM Corp. version for MacOS)*.

Résultats

1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Entre le 22/02/2005 et le 02/04/2008, 289 patients ont été inclus dans le PHRC LungOLT. Les caractéristiques démographiques, cliniques et de la maladie hépatique sont résumées dans le **Tableau 1**. L'étiologie la plus fréquente de la cirrhose était alcoolique (45% des patients). Soixante-douze pourcents des patients avaient une cirrhose CHILD B ou C au moment de l'inclusion. Trente-six pourcent des patients présentaient une dyspnée classe fonctionnelle II ou plus de la NYHA. Au total, deux cent quatorze patients (74%) ont été transplantés.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude

| Population Générale (n = 289) | | | |
|---|--------------------|-----|-------------|
| | | n | Total |
| <i>Données anthropomorphiques</i> | | | |
| Sexe | Femmes (n, %) | - | 63 (22%) |
| | Hommes (n, %) | - | 225 (78%) |
| Age (an, moy ± σ) | | 289 | 52 ± 8 |
| Poids (kg, moy ± σ) | | 265 | 76 ± 16 |
| Taille (cm, moy ± σ) | | 265 | 175 ± 9 |
| IMC (kg.m ⁻¹ , moy, ± σ) | | 265 | 25.8 ± 4.5 |
| <i>Examen clinique</i> | | | |
| Ascite (n, %) | | 269 | 121 (45%) |
| Encéphalopathie hépatique (n, %) | | 269 | 39 (14%) |
| Platypnée (n, %) | | 259 | 8 (3%) |
| Œdèmes des membres inférieurs (n, %) | | 264 | 91 (34%) |
| Dyspnée (n, %) | | 266 | |
| | NYHA I | - | 170 (64%) |
| | NYHA II | - | 77 (29%) |
| | NYHA III | - | 18 (7%) |
| | NYHA IV | - | 1 (0.3%) |
| <i>Histoire de la maladie hépatique</i> | | | |
| Durée évolution de la maladie (an, moy ± σ) | | 249 | 13 ± 6 |
| Hépatopathie sous-jacente, n (%) | Virale, Hépatite B | 277 | 43 (15,5%) |
| | Virale, Hépatite C | 277 | 81 (29,2%) |
| | Alcoolique | 277 | 124 (44,7%) |
| | Auto-immune | 277 | 10 (3,6%) |
| | Métabolique | 277 | 7 (2,5%) |

| | | | |
|---|-----------------------|-----|-------------|
| | <i>Médicamenteuse</i> | 277 | 1 (0,4%) |
| | <i>Autre</i> | 277 | 11 (3,7%) |
| Carcinomes hépato-cellulaires, n (%) | | 277 | 40 (14,4 %) |
| Stade CHILD PUGH, n (%) | | 283 | |
| | <i>Classe A</i> | - | 78 (28%) |
| | <i>Classe B</i> | - | 105 (37%) |
| | <i>Classe C</i> | - | 100 (35%) |

2. Épreuves fonctionnelles respiratoires

Les caractéristiques fonctionnelles respiratoires des patients inclus sont résumées dans le **Tableau 2**, Trente-sept patients (15%) présentaient un trouble ventilatoire obstructif, dont 54% avaient un VEMS compris entre 50 et 80% de la théorique et 5,4 % avec un VEMS \leq 50% de la théorique. Trente-cinq patients (14,3%) présentaient un trouble ventilatoire restrictif. Cent dix-huit patients (62,4%) présentaient une DLCO $<$ 70% de la théorique.

Tableau 2 : Caractéristiques de la fonction respiratoire des patients inclus

| | | n | Total |
|---|----------------------|----------|--------------|
| Trouble ventilatoire obstructif (n, %) | | 245 | 37 (15%) |
| | <i>VEMS > 80%</i> | 37 | 15 (40,5%) |
| | <i>VEMS 50-80%</i> | 37 | 20 (54%) |
| | <i>VEMS 30-50%</i> | 37 | 2 (5,4%) |
| | <i>VEMS < 30%</i> | 37 | 0 |
| Trouble ventilatoire restrictif (n, %) | | 245 | 35 (14,3%) |
| VEMS/CVF (% théorique, moy \pm σ) | | 245 | 79 \pm 10 |
| VEMS (% théorique, moy \pm σ) | | 245 | 87 \pm 19 |
| CVF (% théorique, moy \pm σ) | | 245 | 88 \pm 17 |
| CPT (% théorique, moy \pm σ) | | 245 | 95 \pm 16 |
| DLCO (% théorique, moy \pm σ) | | 189 | 65 \pm 18 |
| | <i>DLCO < 70%</i> | 189 | 118 (62,4%) |
| DLCO /VA (% théorique, moy \pm σ) | | 189 | 81 \pm 20 |

La répartition des paramètres fonctionnels respiratoires selon les groupes CHILD-PUGH (CP) sont résumées dans **l'Annexe 1** et leur comparaison est représentée sur la **Figure 1**. Le VEMS, la CVF et la CPT étaient significativement plus élevés parmi les patients CHILD A et B comparés aux CHILD C. La DLCO n'était pas significativement différente entre les 3 groupes.

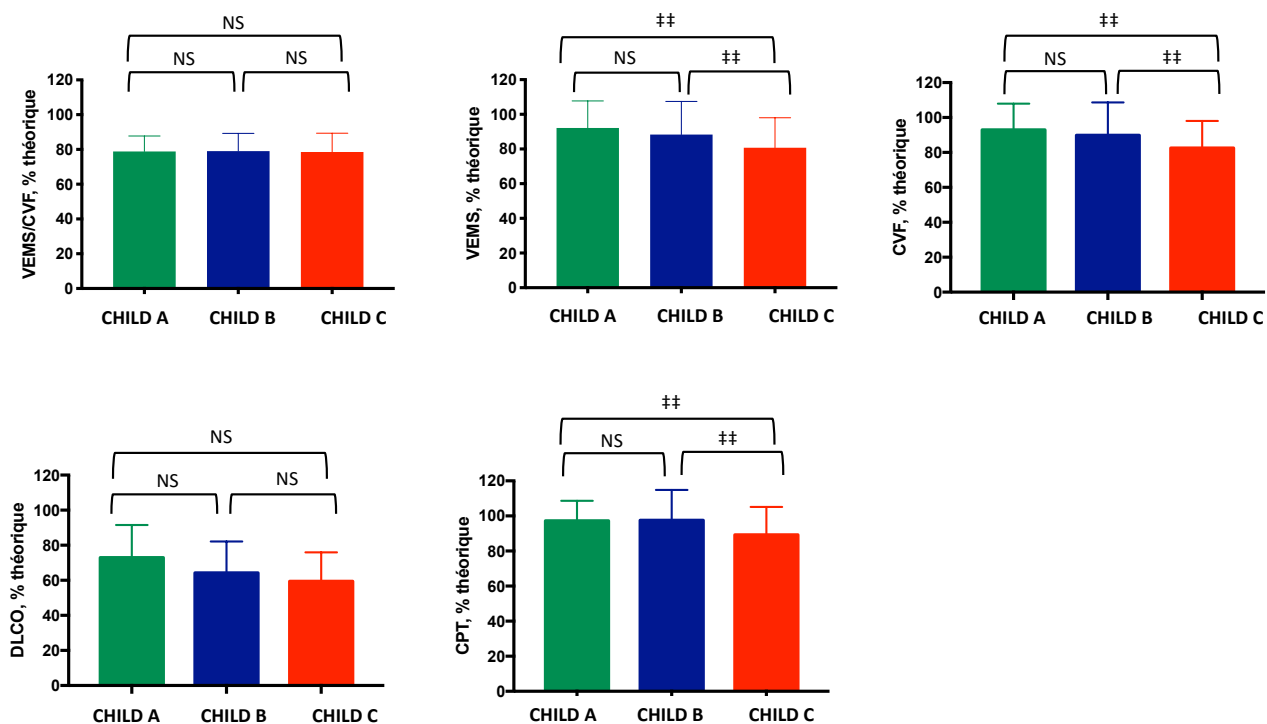


Figure 1. : Comparaison des épreuves fonctionnelles (rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF), du VEMS, de la CVF, CPT, et DLCO) selon les stades de CHILD PUGH. † significatif à $p \leq 0,05$, †† significatif à $p \leq 0,01$, NS = non significatif.

3. Échanges gazeux

Les caractéristiques des échanges gazeux des patients inclus et selon les groupes CP sont reportées dans l'**Annexe 2**, et leurs comparaisons sont représentées dans la **Figure 2**. La différentielle alvéolo-artérielle (DA-aO₂) était élargie chez 55% des patients, et respectivement chez 50%, 40% et 51% des patients CHILD A, CHILD B et CHILD C (différence non significative). En revanche, le niveau de PaCO₂ était plus bas chez les patients CHILD B et C comparés aux patients CHILD A.

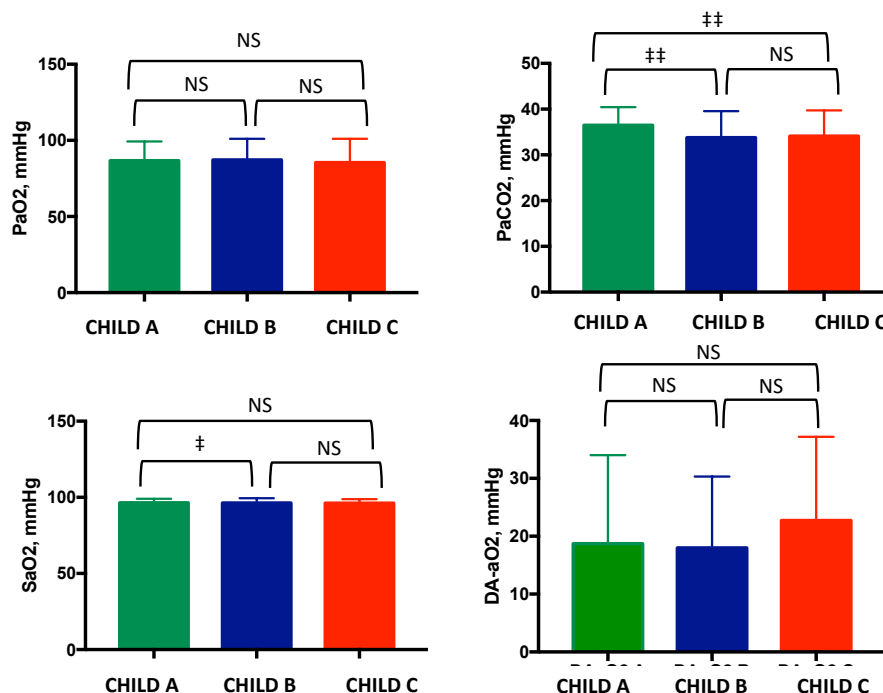


Figure 2 : Comparaison des échanges gazeux (PaO₂, PCO₂, SatO₂ et de la DA-aO₂) selon les stades CHILD PUGH. ‡ significatif à $p \leq 0,05$, ‡‡ significatif à $p \leq 0,01$, NS = non significatif.

4. Dyspnée et capacité à l'exercice

Les caractéristiques de la dyspnée de repos et d'effort des patients (inclus et selon stade CP) sont reportées dans l'**Annexe 3**. 36% des patients inclus ; et respectivement 24 %, 36% et 39% des patients CHILD A, B et C présentaient une dyspnée classe fonctionnelle II ou plus de la NYHA. La classe fonctionnelle NYHA n'était pas significativement différente selon les scores de CHILD PUGH.

Le test de marche a été effectué chez 115 patients (40%). La distance moyenne parcourue au test de marche des 6 minutes (TM6) était de 455 m. Elle était significativement plus élevée dans le groupe CHILD A. Les comparaisons de la dyspnée de repos et de la capacité à l'effort selon les stades CHILD PUGH sont représentées dans la **Figure 3**.

La distance parcourue au TM6 était corrélée positivement au taux d'hémoglobine, au VEMS, à la DLCO et à la saturation en oxygène ; et négativement au stade CHILD et à la différentielle alvéolo-artérielle en oxygène. (**Tableau 3**.)

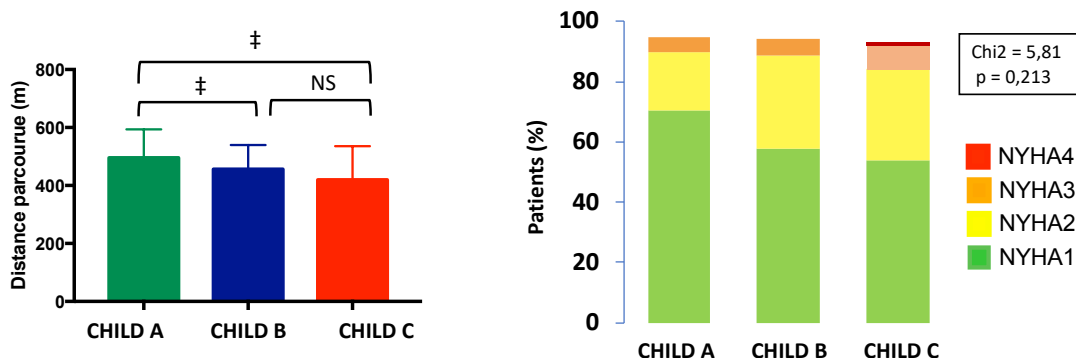


Figure 3. Comparaison de la dyspnée de repos et d'effort selon les stades CHILD PUGH. ‡ = significatif à $p \leq 0,05$, ‡‡ = significatif à $p \leq 0,01$, NS = non significatif

Tableau 3. Déterminants du test de marche des six minutes. Corrélations entre la distance parcourue et les facteurs déterminants.

| Variabes | r (Pearson) | IC95% | p |
|-------------|--------------|-----------------|-------------------|
| CHILD | - 0,3 | - 0,48 à - 0,11 | 0,001 |
| Hémoglobine | 0,36 | 0,18 à 0,51 | <0,0001 |
| VEMS | 0,26 | 0,07 à 0,42 | 0,006 |
| CVF | 0,13 | -0,06 à 0,31 | 0,16 |
| VEMS/CV | 0,10 | -0,08 à 0,28 | 0,27 |
| CPT | 0,16 | -0,03 à 0,34 | 0,09 |
| DLCO | 0,24 | 0,02 à 0,44 | 0,03 |
| PaO2 | 0,13 | -0,06 à 0,31 | 0,16 |
| SaTO2 | 0,19 | 0,006 à 0,37 | 0,04 |
| DA-aO2 | - 0,25 | -0,42 à -0,07 | 0,006 |

5. Hémodynamique

232 patients ont eu un cathétérisme cardiaque droit. Les caractéristiques hémodynamiques sont reportées dans l'**Annexe 4**.

La **Figure 4** représente la comparaison des paramètres hémodynamiques en fonction de la sévérité de la cirrhose. La Pression de l'Oreillette droite (POD) et l'index cardiaque étaient significativement plus bas dans le groupe CHILD A. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour la PAPm, la PCP ni les résistances pulmonaires.

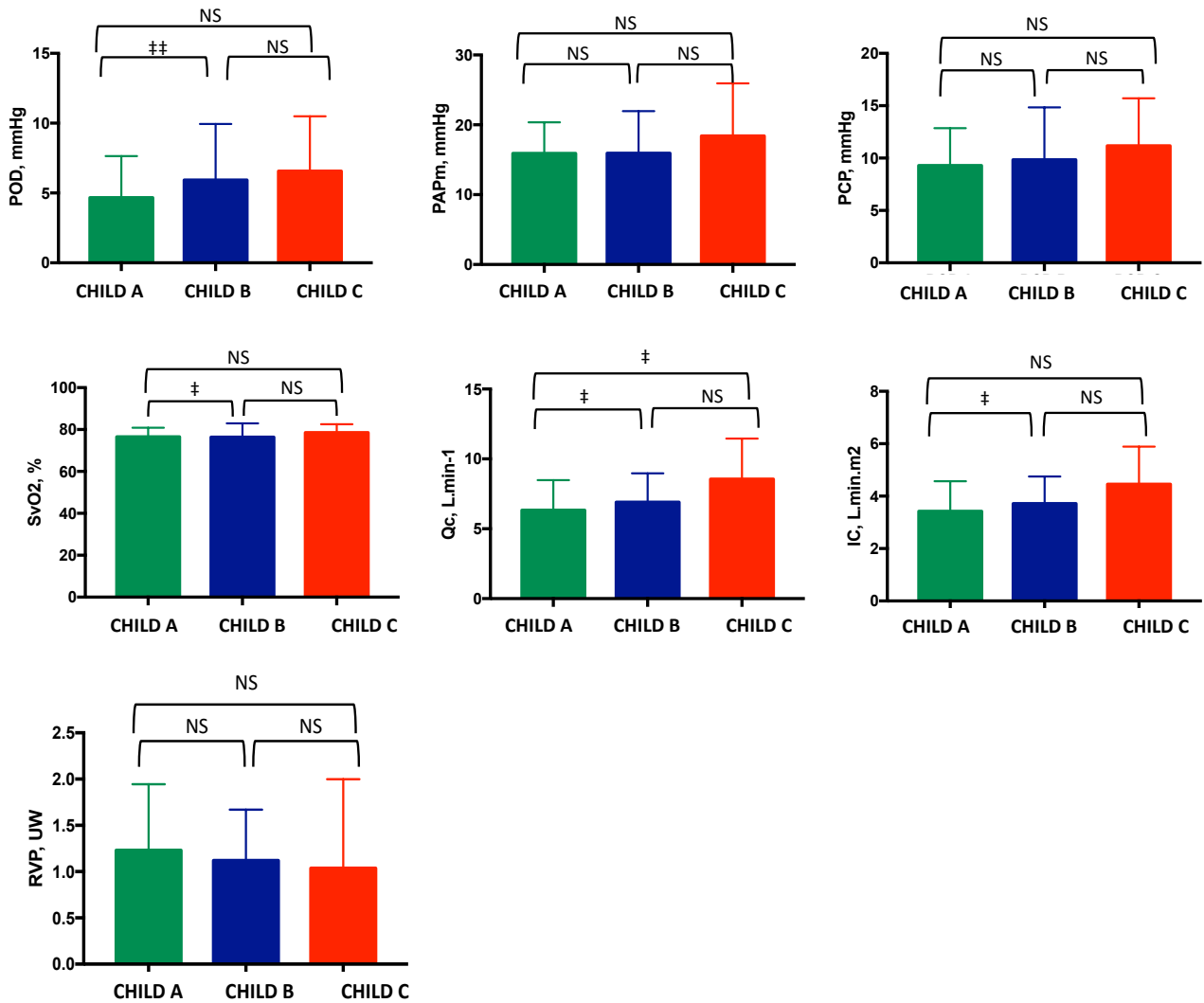


Figure 3. Comparaison des paramètres hémodynamiques selon les stades CHILD PUGH. ‡ significatif à $p \leq 0,05$, ‡‡ significatif à $p \leq 0,01$, NS = non significatif, POD : pression de l'oreille droite, PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne, PCP : pression capillaire pulmonaire, DC : débit cardiaque, IC : index cardiaque, SvcO2 : saturation veineuse centrale en oxygène, RVP : résistances vasculaires pulmonaires,

6. Prévalence des pathologies spécifiques liées à l'hypertension portale

Trente-sept patients (14%) avaient une radiographie thoracique anormale dont dix-neuf étaient évocatrices d'hydrothorax hépatiques (6.6%). La prévalence de l'hydrothorax hépatique était de 1,3% chez les CHILD A (n = 1), 7,6% chez les CHILD B (n=8) et 10% chez les CHILD C (n = 10).

Un syndrome hépato-pulmonaire (SHP) était retrouvé chez 36 patients (12.4%). La scintigraphie était positive pour neuf de ces SHP (25%). La prévalence du SHP était de

9% chez les CHILD A (n=7), 12,4% chez les CHILD B (n =13), et 16% chez les CHILD C (n=16).

Une hypertension porto-pulmonaire, définie par la présence d'une hypertension portale et d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire (PAPm > 20 mmHg, PCP < 15 mmHg et RVP > 3 U.W) était retrouvée chez quatre patients (1,4%).

7. Impact sur la survie

7.1. Mortalité sur liste

Au total, 48 patients (16,6%) sont décédés sur liste de transplantation hépatique.

La comparaison des paramètres respiratoires et de CHILD PUGH des patients décédés sur listes *versus* Transplantés hépatiques est résumée en **Annexe 5** et leur comparaison en **Annexe 6**.

Le VEMS, la CVF, la CPT et la DLCO étaient significativement plus élevées dans le groupe des patients transplantés. La classe fonctionnelle NYHA et la distance parcourue au test de marche n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. La DAaO2 était significativement plus élevée dans le groupe des patients décédés sur liste ; et 70,7% des patients décédés sur liste présentaient un élargissement de la DA-aO2 contre 51,3% parmi les patients transplantés (p = 0,015). En analyse univariée (**Tableau 9**), la CVF, la CPT, la PaO2, la présence d'une hypertension porto-pulmonaire et d'un hydrothorax hépatique étaient significativement associés à un plus grand risque de mortalité sur liste de transplantation.

| Variables | HR | IC95% bas | IC95%haut | p |
|--|------|-----------|-----------|--------------|
| NYHA III-IV (vs. I-II) | 0,96 | 0,29 | 3,15 | 0,94 |
| CHILD C (vs. A-B) | 0,78 | 0,42 | 1,44 | 0,42 |
| <i>Explorations fonctionnelles respiratoires</i> | | | | |
| VEMS | 0,99 | 0,97 | 1,006 | 0,26 |
| CVF | 0,97 | 0,96 | 0,99 | 0,02 |
| VEMS/CVF | 1,02 | 0,9 | 1,057 | 0,2 |
| CPT | 0,97 | 0,96 | 0,99 | 0,005 |
| DLCO | 0,9 | 0,97 | 1,008 | 0,27 |
| Présence TVO | 1,27 | 0,61 | 2,6 | 0,52 |
| Présence TVR | 1,3 | 0,66 | 2,5 | 0,45 |
| pH | 1,75 | 0,70 | 4,35 | 0,23 |

| | | | | |
|-------------------------------|-------|-------|-------|--------------|
| PaO2 | 0,43 | 0,18 | 1,007 | 0,05 |
| PaCO2 | 0,001 | 0 | 2,7 | 0,08 |
| DAa02 | 0,9 | 0,96 | 1,01 | 0,40 |
| DAaO2 anormale | 0,94 | 0,89 | 1,01 | 0,11 |
| Distance parcourue TM6 | 1 | 0,99 | 1,004 | 0,91 |
| Complications de l'HTP | | | | |
| Présence SHP | 1,21 | 0,55 | 2,6 | 0,63 |
| Présence HTPoP | 0,01 | 0,001 | 0,16 | 0,001 |
| Hydrothorax hépatique | 0,37 | 0,15 | 0,89 | 0,03 |

Tableau 9. Facteurs de risque associés à la mortalité sur liste de transplantation hépatique.

7.2. Mortalité post-transplantation

Deux cent quatorze patients (74%) ont été transplantés, dont 30% de CHILD A, 35% de CHILD B et 34,6% de CHILD C. Soixante-quinze patients sont décédés après transplantation sur une période de suivi moyenne de $8 \pm 4,2$ années. La survie post TH était respectivement de 86%, 79%, 74% et 63% à 1, 3, 5 et 10 ans. La médiane de survie post TH était de 10.8 années. La survie n'était pas statistiquement différente entre les trois groupes CHILD-PUGH (LogRank, $\text{Chi}^2 = 1,5$; $p = 0,47$). (**Figure 6**). En analyse univariée, seul l'âge était significativement associé à un plus grand risque de mortalité post transplantation hépatique (HR 1,04 ; $p = 0,01$; IC95% [1,01-1,07]). Aucun paramètre respiratoire ou hémodynamique n'était associé à la mortalité post-opératoire. (**Tableau 10**)

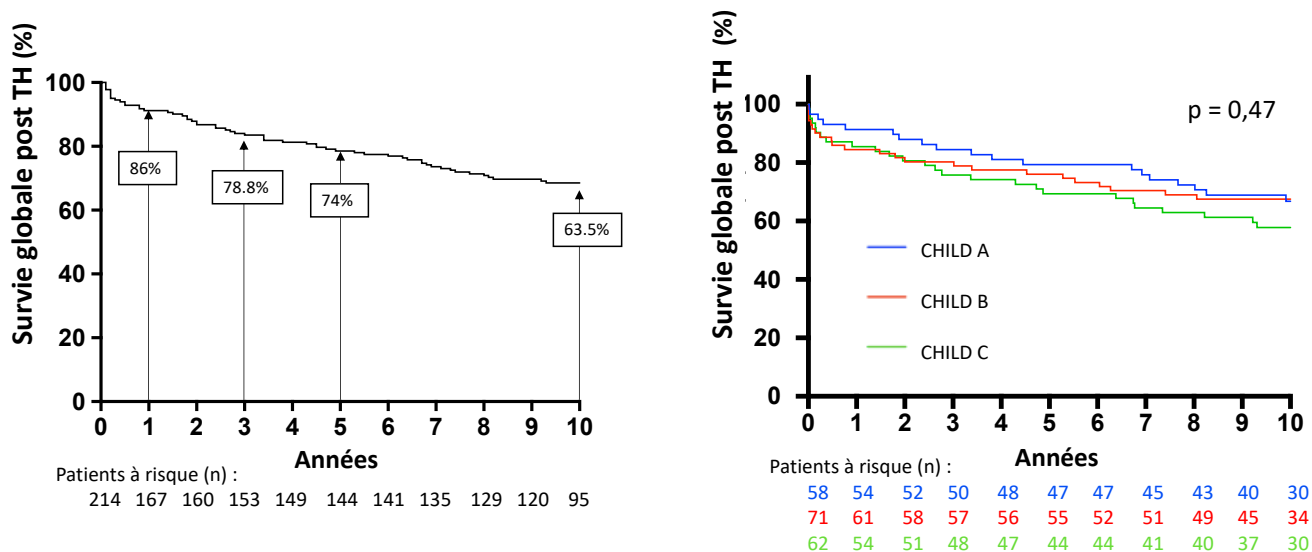


Figure 6. Courbes de mortalité globale post transplantation hépatique et selon le groupe CHILD PUGH

Tableau 10. Facteurs de risque associés à la mortalité post transplantation hépatique.

| Variables | HR | IC95% bas | IC95%haut | p |
|--|-------|-----------|-----------|-------------|
| <i>Caractéristiques démographiques</i> | | | | |
| Age | 1,04 | 1,01 | 1,07 | 0,01 |
| Sexe (H) | 0,73 | 0,43 | 1,25 | 0,25 |
| IMC | 0,99 | 0,93 | 1,05 | 0,76 |
| <i>Caractéristiques cliniques</i> | | | | |
| NYHA III-IV | 1,20 | 0,47 | 3,017 | 0,71 |
| <i>Hépatopathie sous- jacente</i> | | | | |
| Présence d'un CHC | 0,96 | 0,524 | 1,74 | 0,88 |
| CHILD A vs B-C | 1,32 | 0,79 | 2,2 | 0,29 |
| <i>Biologie</i> | | | | |
| Hémoglobine | 0,94 | 0,85 | 1,04 | 0,22 |
| Créatinine | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,37 |
| Bilirubine totale | 1 | 1,00 | 1,00 | 0,68 |
| Albumine | 1,00 | 0,99 | 1,01 | 0,67 |
| TP | 1 | 0,99 | 1,01 | 0,95 |
| Facteur V | 1,00 | 0,99 | 1,01 | 0,67 |
| <i>Explorations fonctionnelles respiratoires</i> | | | | |
| VEMS | 0,99 | 0,98 | 1,01 | 0,20 |
| CVF | 0,99 | 0,97 | 1,00 | 0,10 |
| DLCO | 1,00 | 0,99 | 1,02 | 0,90 |
| TVO (oui vs. non) | 1,27 | 0,61 | 2,67 | 0,52 |
| TVR (oui vs. non) | 1,30 | 0,66 | 2,54 | 0,45 |
| PaO2 | 1,01 | 0,99 | 1,03 | 0,25 |
| DAa02 | 0,99 | 0,98 | 1,01 | 0,37 |
| DAaO2 anormale (vs. normale) | 1,08 | 0,66 | 1,75 | 0,77 |
| Distance parcourue TM6 | 0,99 | 0,99 | 1,00 | 0,16 |
| <i>Cathétérisme cardiaque droit</i> | | | | |
| POD | 0,99 | 0,92 | 1,07 | 0,74 |
| PAPm | 1,00 | 0,96 | 1,05 | 0,92 |
| PAPO | 0,99 | 0,93 | 1,05 | 0,66 |
| QC | 0,99 | 0,89 | 1,11 | 0,85 |
| IC | 1,08 | 0,85 | 1,36 | 0,54 |
| SVCO2 | 1,00 | 0,92 | 1,09 | 0,93 |
| RVP | 0,79 | 0,52 | 1,21 | 0,28 |
| <i>Complications de l'HTP</i> | | | | |
| Présence d'un SHP | 1,25 | 0,54 | 2,87 | 0,61 |
| Présence d'une HTPoP | 20,96 | 0,02 | 25185,3 | 0,40 |
| Hydrothorax hépatique | 1,95 | 0,48 | 7,95 | 0,35 |

Discussion

Cette étude rétrospective offre une description précise des comorbidités respiratoires et des complications vasculaires pulmonaires sur une large cohorte de patients cirrhotiques inscrits sur liste de transplantation hépatique. Une dyspnée (classe fonctionnelle II ou plus de la NYHA) était observée chez 36 % des patients et une hypoxémie chez 47% des patients. Il y avait 15% de troubles ventilatoires obstructifs (TVO) et 14,3% de troubles ventilatoires restrictifs (TVR). Concernant la prévalence des pathologies liées à l'hypertension portale, on observait 6,6% d'hydrothorax hépatiques, 12,4% de syndromes hépato-pulmonaires et 1,4% d'hypertensions porto-pulmonaires. La capacité à l'exercice, explorée par la distance parcourue au test de marche des 6 minutes, était corrélée au taux d'hémoglobine, à la fonction respiratoire de base (VEMS et DLCO), aux échanges gazeux (DAaO₂) ainsi qu'à la sévérité de la cirrhose sous-jacente. L'altération de la CVF, de la PaO₂ et la présence d'une hypertension porto-pulmonaire ou d'un hydrothorax hépatique étaient associés à un plus grand risque de mortalité sur liste de transplantation. En revanche, aucun paramètre respiratoire ou hémodynamique n'avait d'impact sur la survie à long terme des patients transplantés.

Dyspnée et hypoxémie

Environ un tiers de nos patients présentait une dyspnée, évaluée par le recueil de la classe fonctionnelle NYHA. Cette prévalence apparaît moindre que dans la littérature, évaluée à 53% parmi une cohorte de patients cirrhotiques décrite par Hourani (et al.) en 1991. [21] Néanmoins, les critères d'évaluation de la dyspnée varient selon les études antérieures (échelles utilisées, type de patients), pouvant expliquer cette différence.

Associée à cette dyspnée, nous retrouvions une hypoxémie pour 47% des patients. Elle était de 22% dans une cohorte danoise de 1998 portant sur 142 patients cirrhotiques [22] mais variait de 10 à 40% selon la sévérité de la cirrhose sous-jacente (corrélée au stade CHILD C) et la présence d'une encéphalopathie. Nos données concernant la dyspnée apparaissent donc moindres que dans la littérature, en lien avec des

pathologies pulmonaires diverses que notre étude est la seule à avoir recherché chez tous les patients, offrant un aperçu précis de leur prévalence chez les patients cirrhotiques sur liste d'attente de TH.

Capacité à l'effort

Dans notre étude, la capacité à l'effort au test de marche était significativement plus basse parmi les patients CHILD B et C. La capacité à l'effort était corrélée au stade de la cirrhose, à la présence ou non d'une anémie, à la capacité fonctionnelle respiratoire et aux échanges gazeux. Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature, où le rôle d'une diminution des échanges gazeux se démasquant à l'effort (avec ou sans syndrome hépato-pulmonaire) [23] ainsi que celui de l'anémie, fréquente chez le patient cirrhotique, ont déjà été décrits comme facteurs limitant l'exercice. [24]

Notre étude est, à notre connaissance, la seule à avoir recherché les déterminants du test de marche parmi cette population de patients. En revanche, parmi les déterminants de la capacité à l'effort chez le patient cirrhotique, l'altération de la capacité aérobie (VO₂ max) mesurée lors d'un test d'effort est largement décrit, en dehors de pathologies cardio-respiratoires causales sous-jacentes, [25] [26] et cette diminution de la VO₂max apparait comme un facteur pronostic indépendant de mortalité pré et post transplantation dans de nombreuses études. [27] [28] [29]

A cette limitation respiratoire s'ajoute une limitation musculaire à l'effort, chez des patients présentant fréquemment une importante amyotrophie, [30] conséquence de la déplétion protéique et de la diminution des réserves en glycogène avec utilisation des lipides comme substrats énergétiques à l'effort, connu chez les cirrhotiques. [31]

Enfin, la cardiomyopathie cirrhotique, indépendante de l'hépatopathie sous-jacente est également largement décrite, participant à la diminution de la capacité aérobie et la limitation fonctionnelle à l'effort du patient cirrhotique. Elle associe une dysfonction globale systolique et diastolique et notamment une insuffisance chronotrope, en lien avec des cascades pro-inflammatoires induites par la cirrhose et leur retentissement au niveau cellulaire (action sur le cardiomyocyte) et moléculaire (notamment, activation des

voies inotropes négatives). [32] Les paramètres du test d'effort et la présence d'une cardiomyopathie n'étaient pas documentés dans notre cohorte.

Pathologies pulmonaires non spécifiques

Parmi les autres pathologies respiratoires observées sur notre cohorte, nous rapportons une proportion similaire de troubles ventilatoires restrictifs et obstructifs (dont 5,4% des patients avec un VEMS entre 30 et 50% de la théorique), estimée respectivement à environ 15%. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature : En effet, dans une étude Américaine de 2008, portant sur 373 patients candidats à une TH, Ryback (and al.) retrouvait 18% de BPCO (11% avec un VEMS < 50%). Un antécédent de consommation tabagique était retrouvé pour 60% des patients, dont 27% de tabagiques actifs. [5] Une des limites de notre étude était l'absence de données concernant le statut tabagique des patients, et donc l'impossibilité d'analyser son retentissement sur la mortalité sur liste et à long terme. En revanche, la présence d'un TVO n'impactait ni la survie sur liste, ni en post-transplantation. Néanmoins, nous pouvons supposer que les patients porteurs de BPCO sévères au stade d'insuffisance respiratoire chronique n'étaient pas adressés à un centre de transplantation hépatique ou étaient rapidement récusés, du fait du risque accru de mortalité sous ventilation mécanique. [33]

Maladies vasculaires pulmonaires

La prévalence de l'hypertension porto-pulmonaire, définie selon les définitions hémodynamiques de 2019 [14] était de 1,4%. Elle apparaît plus basse que dans les études antérieures, estimée à 4 et 6% parmi des cohortes de patients candidats à une transplantation hépatique.[17] [18]. Cependant, dans ces deux dernières études, le niveau de RVP utilisé était de 1,5 U.W, expliquant une prévalence plus importante. Dans une étude de 2017, Savale L. (et al.) montre que les patients porteurs de RVP entre 2 et 3 U.W évoluent, en post transplantation hépatique, comme d'authentiques hypertensions porto-pulmonaires. [19]. Un seuil de RVP à 2 U.W permettrait donc probablement un diagnostic anticipé de la maladie en diminuant le nombre de faux négatifs exclus avec une définition actuelle. [34]. Dans notre étude, 9 patients

correspondaient à la définition de l'hypertension porto-pulmonaire dont les RVP étaient comprises entre 2 et 3 U.W, dont un fut sorti de liste pour amélioration de l'état hémodynamique et 6 furent transplantés. Aucun des paramètres respiratoires ni hémodynamiques n'influençait la survie de ces patients en post transplantation hépatique.

Par ailleurs, en accord avec les études antérieures, la présence d'une HTPoP était associée à un sur-risque de mortalité sur liste d'attente. [35] En revanche, elle n'était pas associée à une surmortalité post transplantation. L'effet de la TH sur l'évolution à long terme de l'HTPoP est difficilement anticipable du fait de grandes variations hémodynamiques en post-greffe avec un risque accru de défaillance ventriculaire droite et de mortalité péri-opératoire. [36] D'après les recommandations de l'*International Liver Transplant Society* de 2016, l'HTPoP, traitée ou non, ne constitue pas encore une indication propre à la TH, [13] et une PAPm > 35 mmHg, associée à une dysfonction ventriculaire droite ou des RVP > 3 UW en sont des contre-indications. Dans le cas contraire, un traitement spécifique de l'HTAP est initié en « bridge therapy » afin de contrôler l'hypertension porto-pulmonaire et d'obtenir les conditions hémodynamiques favorables (une PAPm < 35 mmHg ou PAPm entre 35 – 50 mmHg et RVP < 3 UW) pouvant faire discuter, au cas par cas, la transplantation hépatique, avec recours possible à une demande de composante experts. Dans une étude récente, Savale L. (et al.) a montré que la survie des patients porteurs d'une HTPoP, contrôlée sous mono-, bi-, ou tri-thérapie spécifique, était meilleure après transplantation hépatique (92%, 83% and 81% at 1, 3 et 5 ans, respectivement). [37]

Concernant le SHP, notre étude est la seule à offrir une prévalence précise car recherchée systématiquement chez l'intégralité des patients, y compris asymptomatiques, avec une définition clairement établie. Elle était de 12,4% et significativement augmentée avec la gravité de la cirrhose sous-jacente (groupe CHILD PUGH C). Sa prévalence est variable selon les études antérieures, estimée entre 10 et 20%, [38] [39] [40] [41] et probablement sous-estimée chez les patients au quotidien car

non précisément ou systématiquement recherché. L'importance de la recherche du SHP réside dans l'absence de thérapeutique médicale efficace et l'accès à la transplantation hépatique, qui doit être proposée quelle que soit la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente, pour tout patient présentant une $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg en air ambiant au repos. Pour les patients avec un SHP sévère, l'inscription sur liste de transplantation doit être discuté au cas par cas, en tenant compte des comorbidités associées et certains patients peuvent faire l'objet d'une priorisation. On rappelle que la plupart des observations rapportent une résolution progressive du SHP et une normalisation des échanges gazeux dans l'année suivant la transplantation hépatique dans plus de 80% des cas, et une nette amélioration de la survie des patients. [12] [42] Cependant, pour les patients les plus sévères ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg et shunt $> 20\%$ du débit cardiaque à la scintigraphie), une surmortalité post opératoire avec aggravation transitoire de l'hypoxémie est rapportée. [43] . Une hypoxémie pré-opératoire sévère ou un shunt important sont associés à un temps plus long de correction des échanges gazeux et résolution du SHP. [44] Dans notre étude, la présence d'un SHP n'influçait pas la mortalité sur liste d'attente ni en post-transplantation hépatique. Ces résultats sont accord avec les données de la littérature, qui montrent un meilleur pronostic post transplantation hépatique du fait de la priorisation nationale. [45]

Concernant l'hydrothorax hépatique (HH), nous retrouvions une prévalence de 6,6% ; similaire à celle de la littérature [46] et dépendante de la gravité de la cirrhose sous-jacente. La présence d'un HH était associée à une surmortalité sur liste d'attente mais pas en post-transplantation. On rappelle que le traitement de l'hydrothorax hépatique repose sur la restriction hydro-sodée et les diurétiques, ou la mise en place de d'une anastomose porto-cave par voie trans-jugulaire (TIPS) ou chirurgicale. En cas de contre-indication à ce geste (que sont la présence d'une HTAP, une FEVG $< 60\%$, un score de CHILD PUGH > 12), la transplantation hépatique doit être envisagée, avec une régression possible de l'hydrothorax sous trois mois. [47] [48]

Survie

Aucun des paramètres respiratoires ou hémodynamiques étudié n'était associé à la mortalité post-opératoire. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude montrant cela, toute étiologie de cirrhose confondue et pourrait encourager le praticien à envisager de façon plus large la transplantation hépatique chez le patient cirrhotique présentant des complications vasculaires pulmonaires ou respiratoires. La principale limite de ce résultat était la population de patients étudiée : nous observions les patients déjà inscrits sur liste de transplantation hépatique, et par conséquent déjà sélectionnés sur leurs comorbidités, ne permettant pas de conclure sur la proportion de patients récusés du fait même de pathologies respiratoires sévères associées.

Conclusion

En conclusion, il s'agit de la première étude approchant de façon précise, par des explorations exhaustives, la prévalence des comorbidités respiratoires des patients cirrhotiques inscrits sur liste de transplantation hépatique. La symptomatologie respiratoire de repos ou d'effort, l'altération des échanges gazeux et des capacités fonctionnelles respiratoires apparaissent fréquentes et diverses en lien avec l'hypertension portale ou des pathologies pulmonaires non spécifiques, et impliquent leur recherche minutieuse. Les progrès récents dans le dépistage et la prise en charge de ces pathologies, concourent au faible impact de ces comorbidités respiratoires sur la mortalité post opératoire. D'après nos résultats, la gravité de la cirrhose sous-jacente (le stade CHILD PUGH C) et l'altération des volumes pulmonaires étaient associés à un sur-risque de mortalité sur liste d'attente de transplantation. La principale limite de ce résultat était la population de patients étudiée, à savoir déjà inscrits sur liste de transplantation hépatique, et par conséquent déjà sélectionnés sur leurs comorbidités, ne permettant pas de conclure sur la proportion de patients récusés du fait même de pathologies respiratoires sévères associées.

Bibliographie

1. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153–66. .
2. Krowka MJ. Management of Pulmonary Complications in Pretransplant Patients. *Clin. Liver Dis.* W.B. Saunders Ltd; 2011; 15: 765–777.
3. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouillères O, Duclos-Vallée J-C, Duvoux C, Lerut J, Treut Y-PL, Moreau R, Mandot A, Pageaux G, Samuel D, Thabut D, Valla D, Durand F. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the french model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl.* 2011; 17: 1137–1151.
4. Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: A contemporary view and look forward. *J. Hepatol.* Elsevier; 2013; 59: 367–374.
5. Rybak D, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Reinen J, Stadheim L, Faulk D, Nielsen C, Al-Naamani N, Roberts K, Zacks S, Perry T, Trotter J, Kawut SM, Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Risk factors and impact of chronic obstructive pulmonary disease in candidates for liver transplantation. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2008; 14: 1357–1365.
6. Garcia-Tsao G, Gish RG, Punch J. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl.* 2006; 12: S108–S109.
7. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:835–42. .
8. Krok KL, Cárdenas A. Hepatic hydrothorax. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33: 3–10.
9. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB, Njoku MJ, Dixon-Ferguson MK, Plotkin JS. The coexistence of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Anesthesiology* 1999;90:626-9. .
10. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2378–2387.
11. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002;51(6):853-859. doi:10.1136/gut.51.6.853. .
12. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatol. Baltim. Md* 2005; 41: 1122–1129.
13. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MAE, Sitbon O, Sokol RJ. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016; 100: 1440–1452.
14. Simonneau G, Montani D, Celermajer D et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913. .
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030. .
16. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520–528.
17. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR, Cortese DA, Wiesner RH. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996;71:543–551. .
18. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, Mal H, Bernuau J,

- Marty J, Lebrech D, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401–409. .
19. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C, Bouvaist H, Feray C, Borentain P, Jaïs X, Montani D, Parent F, O’Connell C, Hervé P, Humbert M, Simonneau G, Samuel D, Calmus Y, Duvoux C, Durand F, Duclos-Vallée JC, Sitbon O. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatology. Baltim. Md* 2017; 65: 1683–1692.
 20. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, on behalf of the ERS Task Force Pulmonary–Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary– Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861–880. .
 21. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am. J. Med.* 1991; 90: 693–700.
 22. Møller S, Hillingsø J, Christensen E, Henriksen JH. Arterial hypoxaemia in cirrhosis: fact or fiction? *Gut* 1998; 42: 868.
 23. Lemyze M, 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. .
 24. Bladé J-S, Desramé J, Corberand D, Lecoules S, Blondon H, Carmoi T, Zyani M, Béchade D, Algayres J-P. Diagnostic des anémies au cours des cirrhoses alcooliques. *Rev. Médecine Interne* 2007; 28: 756–765.
 25. Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, Atlan G. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis: Evidence of severe functional aerobic impairment. *J. Hepatol.* Elsevier; 1990; 10: 163–167.
 26. Analysis of Impaired Exercise Capacity in Patients with Cirrhosis | SpringerLink [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1018867232562>.
 27. Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, Unterborn JN, Pratt DS, Kaplan MM. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl.* 2004; 10: 418–424.
 28. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts 90-day survival after liver transplantation - Prentis - 2012 - Liver Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.22426>.
 29. Ney M, Haykowsky MJ, Vandermeer B, Shah A, Ow M, Tandon P. Systematic review: pre- and post-operative prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in liver transplant candidates. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 44: 796–806.
 30. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study | The American Journal of Clinical Nutrition | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/85/5/1257/4633043>.
 31. MJ. MJ, Fenk A, Lautz HU, et al. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol induced liver cirrhosis. *Am. J. Physiol.* 1991; 260:E338–344. .
 32. Møller S, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol.* Elsevier; 2018; 69: 958–960.
 33. Seamark DA, Seamark CJ, Halpin DMG. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease: a review for clinicians. *J. R. Soc. Med.* 2007; 100: 225–233.
 34. Savale L, Watherald J, Sitbon O. Portopulmonary Hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* Thieme Medical Publishers; 2017; 38: 651–661.
 35. DuBrock HM, Goldberg DS, Sussman NL, Bartolome SD, Kadry Z, Salgia RJ, Mulligan DC, Kremers WK, Kawut SM, Krowka MJ, Channick RN. Predictors of Waitlist Mortality in Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2017; 101: 1609–1615.
 36. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with

- portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2000; 6: 443–450.
37. Savale L, Guimas M, Ebstein N, Fertin M, Jevnikar M, Renard S, Horeau-Langlard D, Tromeur C, Chabanne C, Prevot G, Chaouat A, Mocerri P, Artaud-Macari É, Degano B, Tresorier R, Boissin C, Bouvaist H, Simon A-C, Riou M, Favrolt N, Palat S, Bourlier D, Magro P, Cottin V, Bergot E, Lamblin N, Jaïs X, Coilly A, Durand F, Francoz C, et al. Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *J. Hepatol.* 2020; 73: 130–139.
 38. Jm L, Ms C, Sc L, Sw P, Mh B, Jh L, Kc K, Sw P, Pl R, Jj K, Jc R. [Prevalence and risk factors of significant intrapulmonary shunt in cirrhotic patients awaiting liver transplantation]. *Taehan Kan Hakhoe Chi Korean J. Hepatol.* 2002; 8: 271–276.
 39. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, Chawla YK. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 3395–3399.
 40. Espinosa MD, Nogueras F, Olmedo C, Macias R, Muffak-Granero K, Comino A, Villegas T, Ramirez JA, De Teresa J, Garrote D, Bueno P, Ferrón JA. Hepatopulmonary syndrome among cirrhotic candidates for liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 1508–1509.
 41. Ferreira PP, Camara EJN, Paula RLP de, Zollinger CC, Cavalcanti AR, Bittencourt PL. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq. Gastroenterol.* 2008; 45: 34–37.
 42. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, Pomier-Layrargues G. Improved Survival After Liver Transplantation in Patients with Hepatopulmonary Syndrome. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 354–363.
 43. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatol. Baltim. Md* 2003; 37: 192–197.
 44. Taillé C, Cadranel J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, Ichaï P, Duvoux C, Belghiti J, Calmus Y, Mal H. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; 75: 1482–1489; discussion 1446-1447.
 45. Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology* 2014; 146: 1256-1265.e1.
 46. Strauss RM, Boyer TD. Hepatic hydrothorax. *Semin. Liver Dis.* 1997; 17: 227–232.
 47. Xiol X, Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, Lopez C, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax *Transpl Int* 2005;18:672–5. .
 48. Sersté T, Moreno C, Francoz C, Razek WA, Paugham C, Belghitti J, Valla D, Moreau R, Durand F. The impact of preoperative hepatic hydrothorax on the outcome of adult liver transplantation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22: 207–212.

Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques des épreuves fonctionnelles respiratoires des patients inclus et selon les stades CHILD PUGH

| | Tous | Child A (n = 78) | Child B (n = 105) | Child C (n=100) |
|-------------------------------|---------|------------------|-------------------|-----------------|
| Données manquantes (n) | 44 | 5 | 18 | 18 |
| VEMS (% , moy ± σ) | 87 ± 19 | 92 ± 16 | 88 ± 21 | 81 ± 17 |
| CVF (% , moy ± σ) | 88 ± 17 | 93 ± 15 | 90 ± 19 | 82 ± 15 |
| VEMS/CVF (% , moy ± σ) | 79 ± 10 | 79 ± 9 | 79 ± 10 | 78 ± 11 |
| CPT (% , moy ± σ) | 95 ± 16 | 97 ± 11 | 97 ± 17 | 89 ± 16 |
| DLCO (% , moy ± σ) | 65 ± 18 | 73 ± 19 | 64 ± 18 | 59 ± 16 |

Annexe 2 : Caractéristiques des échanges gazeux des patients inclus et selon les stades CHILD PUGH

| | Tous | Child A (n=78) | Child B (n=105) | Child C (n=100) |
|--------------------------------|-------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Données manquantes (n) | 37 | 3 | 17 | 15 |
| pH (n, moy ± σ) | 7,43 ± 0,04 | 7,43 ± 0,02 | 7,44 ± 0,05 | 7,44 ± 0,03 |
| PaO2 (mmHg, moy ± σ) | 87 ± 16 | 87 ± 13 | 87 ± 14 | 85 ± 16 |
| PaCO2 (mmHg, moy ± σ) | 34 ± 5 | 36 ± 4 | 34 ± 6 | 34 ± 6 |
| HCO3- (mmol/L, moy ± σ) | 23,6 ± 3,3 | 24,2 ± 2,3 | 23,1 ± 3,3 | 23,4 ± 3,8 |
| SatO2 (% , moy ± σ) | 96 ± 3 | 96 ± 3 | 96 ± 3 | 96 ± 3 |
| DA-aO2 (mmHg, moy ± σ) | 19 ± 15,4 | 18 ± 17 | 17 ± 13,6 | 22 ± 15,5 |
| DA-aO2 anormale (n, %) | 136 (47%) | 39 (50%) | 42 (40%) | 51 (51%) |

Annexe 3 : Caractéristiques de la dyspnée de repos et d'effort des patients inclus, et selon les stades CHILD PUGH

| | Tous | Child A (n=78) | Child B (n=105) | Child C (n=100) |
|---------------------------------------|-------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Classe fonctionnelle NYHA | | | | |
| Données manquantes (n) | 23 | 5 | 6 | 10 |
| NYHA 1 (n, %) | 170 (64%) | 55 (70%) | 61 (58%) | 54 (54%) |
| NYHA 2 (n, %) | 77 (29%) | 15 (19%) | 32 (30%) | 30 (30%) |
| NYHA 3 (n, %) | 18 (7%) | 4 (5%) | 6 (6%) | 8 (8%) |
| NYHA 4 (n, %) | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 1 (1%) |
| Test de marche des six minutes | | | | |
| Données manquantes | 174 | 44 | 68 | 60 |
| Distance au TM6 (m) | 455 ± 102,9 | 496 ± 99 | 456 ± 83 | 420 ± 116 |

Annexe 4 : Caractéristiques hémodynamiques des patients inclus, et selon les stades CHILD PUGH

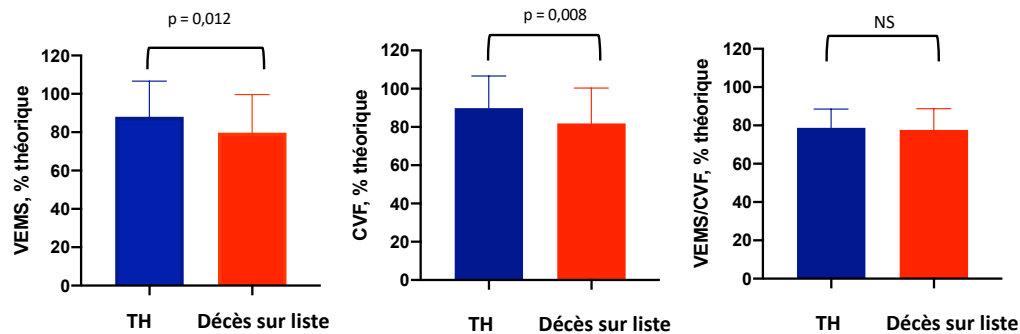
| | Tous | Child A (n=78) | Child B (n=105) | Child C (n=100) |
|----------------------------|---------|----------------|-----------------|-----------------|
| Données manquantes | 57 | 14 | 22 | 15 |
| POD (mmHg, moy ± σ) | 6 ± 4 | 5 ± 3 | 6 ± 4 | 7 ± 4 |
| PAPs mmHg, moy ± σ) | 26 ± 11 | 25 ± 7 | 25 ± 8 | 29 ± 16 |

| | | | | |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| PAPd mmHg, moy ± σ | 11 ± 7 | 10 ± 4 | 10 ± 5 | 13 ± 10 |
| PAPm mmHg, moy ± σ | 17 ± 6 | 16 ± 4 | 16 ± 6 | 18 ± 7 |
| PAPo mmHg, moy ± σ | 10 ± 4 | 9 ± 4 | 10 ± 5 | 11 ± 4 |
| QC (L.min-1, moy ± σ) | 7.3 ± 2.5 | 6,3 ± 2 | 6,9 ± 2 | 8,5 ± 3 |
| IC (L.min-1.m2, moy ± σ) | 3.9 ± 1.2 | 3,4 ± 1,1 | 3,7 ± 1 | 4,4 ± 1,4 |
| RVP (UW, moy ± σ) | 1,04 ± 0,9 | 1,16 ± 0,6 | 0,98 ± 0,6 | 0,98 ± 0,9 |
| RPT (UW, moy ± σ) | 3 ± 1,2 | 3 ± 1 | 2 ± 1,2 | 2 ± 1,2 |
| SvO2 (% , moy ± σ) | 77 ± 5 | 76 ± 4 | 76 ± 6,4 | 79 ± 4,1 |

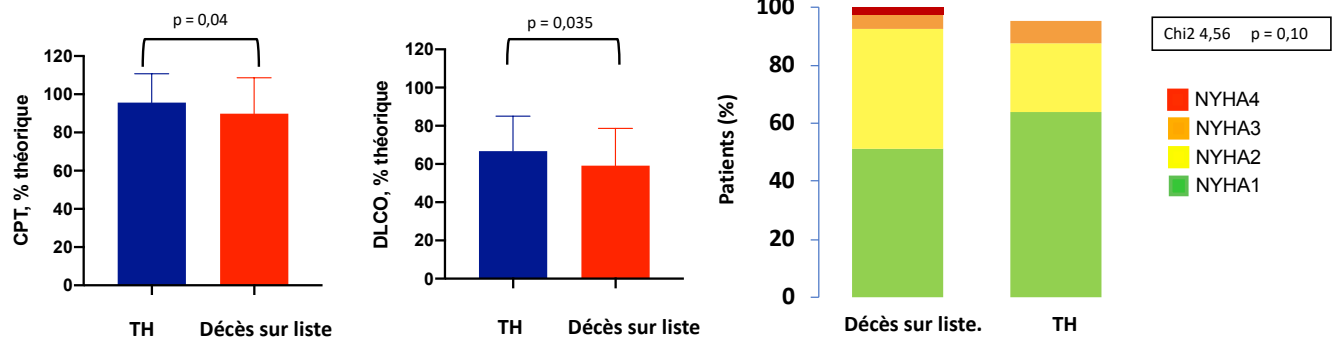
Annexe 5 : Caractéristiques des patients décédés sur liste de transplantation hépatique versus. Transplantés hépatiques

| | Décédés sur liste (n = 48) | Transplantés hépatiques (n = 214) |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Épreuves fonctionnelles respiratoires</i> | | |
| VEMS (% théorique, moy ± σ) | 80 ± 20 | 88 ± 19 |
| CVF (%théorique, moy ± σ) | 82 ± 18 | 90 ± 17 |
| VEMS/CVF (%) | 78 ± 11 | 79 ± 10 |
| CPT (%théorique, moy ± σ) | 90 ± 19 | 95,6 ± 15,14 |
| DLCO (%théorique, moy ± σ) | 59 ± 19 | 66,7 ± 18,3 |
| TVO (n, %) | 8 (20,5%) | 26 (14,4%) |
| TVR (n, %) | 7 (17,9%) | 25 (13,8%) |
| <i>Échanges gazeux</i> | | |
| pH (n, moy ± σ) | 7,43 ± 0,04 | 7,43 ± 0,04 |
| PaO2 (mmHg, moy ± σ) | 84 ± 15 | 87 ± 14 |
| PaCO2 (mmHg, moy ± σ) | 34 ± 5 | 35 ± 5 |
| HCO3- (mmol/L, moy ± σ) | 23 ± 4 | 24 ± 3 |
| SatO2 (% , moy ± σ) | 94 ± 2,5 | 96 ± 3 |
| DA-aO2 (mmHg, moy ± σ) | 25 ± 19 | 18 ± 15 |
| DA-aO2 élargie (n, %) | 29 (70, 7%) | 95 (51,3%) |
| <i>Classe fonctionnelle NYHA</i> | | |
| NYHA 1 (n, %) | 21(51,2%) | 133 (63,6%) |
| NYHA 2 (n, %) | 17 (41,5%) | 50 (24%) |
| NYHA 3 (n, %) | 2 (4,9%) | 16 (7,6%) |
| NYHA 4 (n, %) | 1 (2,4%) | 0 |
| <i>Test de marche des 6 minutes</i> | | |
| Distance parcourue (m, moy ± σ) | 445 ± 88 | 459 ± 110 |
| <i>Radiographie thoracique</i> | | |
| Hydrothorax hépatique (n, %) | 4 (8,3%) | 13 (6%) |
| <i>Score de CHILD PUGH</i> | | |
| CHILD A (n, %) | 6 (13%) | 64 (30%) |
| CHILD B (n, %) | 21 (45,6%) | 75 (35,4%) |
| CHILD C (n, %) | 18 (39%) | 73 (34,4%) |
| <i>Syndrome hépato-pulmonaire</i> | | |
| n, % | 9 (18,7%) | 26 (12,1%) |
| <i>Hypertension porto-pulmonaire</i> | | |
| n, % | 1 (2%) | 3 (1,4%) |

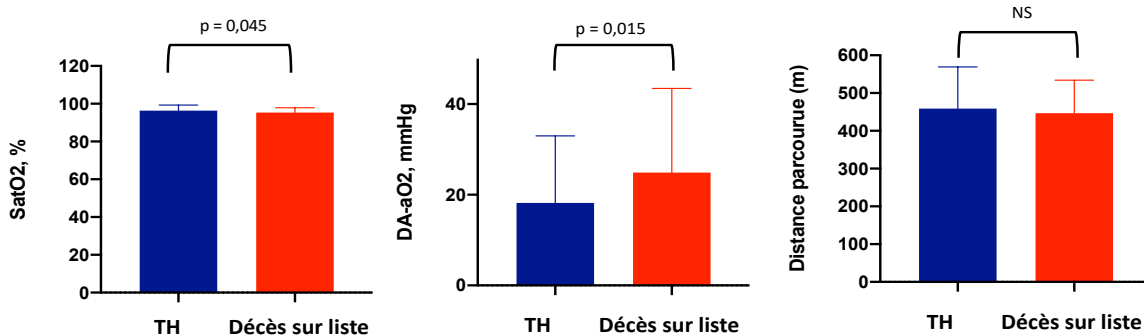
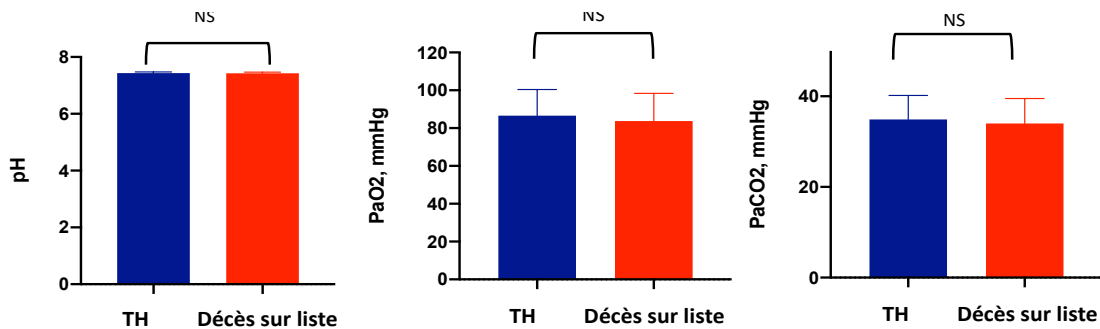
Annexe 6. Comparaison des paramètres respiratoires entre les patients décédés sur liste et transplantés hépatiques. *M.D = mean difference, IC95% = intervalle de confiance à 95%, NS = non significatif*



| | | |
|-------|-------------|--------------|
| MD | 8,37 ± 3,3 | 7,9 ± 3,01 |
| IC95% | 1,8 to 14,9 | 2,03 to 13,9 |



| | | |
|-------|--------------|--------------|
| MD | 5,8 ± 2,8 | 7,6 ± 3,6 |
| IC95% | 0,22 to 11,3 | 0,51 to 14,7 |



| | | |
|-------|--------------|----------------|
| MD | 1,03 ± 0,51 | -6,68 ± 2,7 |
| IC95% | 0,02 to 2,04 | -12,04 to -1,3 |

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : PRINGUEZ Hélène

TITRE DE LA THESE : IMPACT DES VARIABLES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES CANDIDATS A UNE TRANSPLANTATION HEPATIQUE. SURVIE A DIX ANS DE L'INSCRIPTION SUR LISTE.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction. Les comorbidités respiratoires, fréquentes chez les patients cirrhotiques, peuvent influencer la décision de transplantation hépatique (TH). Notre objectif était de déterminer leur prévalence et leur impact pronostique.

Méthode. Au moment de l'inscription sur liste de TH, ont été réalisés chez 289 patients une évaluation de la classe fonctionnelle NYHA (CF), un test de marche de 6 minutes (TM6), des gaz du sang artériel, des épreuves fonctionnelles respiratoires, un cathétérisme cardiaque droit et la recherche de syndrome hépatopulmonaire (SHP). L'impact pronostique des paramètres respiratoires a été étudié sur une durée de 10 ans.

Résultats. L'âge moyen était 52±8 ans (78% d'hommes, 72% de cirroses Child-Pugh (CP) B ou C). 36% avaient une CF NYHA II ou plus, 47% une hypoxémie, 15% un trouble ventilatoire obstructif. Il y avait 6,6% d'hydrothorax hépatique (HH), 12,4% de SHP et 1,4% d'hypertension porto-pulmonaire (HTPoP). La distance au TM6 était corrélée positivement à l'hémoglobine ($p < 0,0001$), au VEMS ($p = 0,006$), à la DLCO ($p = 0,03$) et négativement au stade CP ($p < 0,001$) et à la DAaO₂ ($p = 0,006$). La mortalité sur liste de TH était de 16.6%. Une CVF et une PaO₂ basses, la présence d'une HTPoP ou d'un HH étaient associés à un plus grand risque de mortalité sur liste. 214 patients (74%) ont été transplantés. La survie globale post-TH était de 86%, 74% et 63% à 1, 5 et 10 ans. Les paramètres respiratoires ou hémodynamiques n'étaient pas associés à la mortalité post-TH.

Conclusion. Les comorbidités respiratoires sont fréquentes chez les patients sur liste de TH, associées à un sur-risque de mortalité sur liste sans impact sur la mortalité post-transplantation.

MOTS CLES : Cirrhose - Hypertension portale - Transplantation hépatique - Comorbidités respiratoires – Survie

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: PROGNOSTIC VALUE OF RESPIRATORY PARAMETERS IN CANDIDATES FOR LIVER TRANSPLANTATION. RESULTS OF A LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Background. Respiratory comorbidities are common in cirrhotic patients and may influence the decision for liver transplantation (LT). Our objective was to determine their prevalence and prognostic value.

Method. NYHA functional class (FC), 6-minute walk distance (6MWD), arterial blood gases, lung function tests, right heart catheterization and hepatopulmonary syndrome (HPS) screening were performed in 289 patients listing for LT. The prognostic value of respiratory parameters was analyzed over a period of 10 years.

Results. The mean age was 52 ± 8 years (78% males, 72% Child-Pugh (CP) stage B or C). 36% were in NYHA-FC II or more, 47% had hypoxemia and 15% had obstructive ventilatory disorder. The prevalence of hepatic hydrothorax (HH), HPS and portopulmonary hypertension (PoPH) was respectively 6.6%, 12.4% and 1.4%. 6MWD was positively correlated with hemoglobin ($p < 0.0001$), FEV1 ($p = 0.006$), DLCO ($p = 0.03$) and negatively with CP stage ($p < 0.001$) and AaD0₂ ($p = 0.006$). Mortality on waiting list was 16.6%. Low FVC and PaO₂, diagnosis of PoPH or HH were associated with a higher risk of mortality on list. 214 patients (74%) were transplanted. The overall survival after LT was 86%, 74% and 63% at 1, 5 and 10 years. Respiratory or hemodynamic parameters were not correlated with post-LT mortality.

Conclusion. Respiratory comorbidities are frequent in patients listing for LT and associated with an increased risk of mortality on waiting list but without impact on post-transplant mortality.

KEY WORDS : Liver cirrhosis - Portal hypertension - Liver transplantation - Respiratory comorbidities - Survival