

Enjeux et intérêts de l'épreuve d'effort cardiorespiratoire en transplantation hépatique

Challenges and opportunities of cardiopulmonary exercise testing in liver transplantation

A. Duvivier

Reçu le 2 septembre 2013 ; accepté le 25 novembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé L'épreuve d'effort cardiorespiratoire, utilisée depuis longtemps dans les services de cardiologie et de pneumologie, peut apporter des informations intéressantes dans le cadre de la transplantation hépatique. En effet, son caractère dynamique et systémique permet une analyse intégrée des adaptations cardiovasculaires, respiratoires et musculaires à l'exercice ainsi qu'une évaluation du statut fonctionnel du patient. Cet examen permet également de guider de manière objective la mise en place d'un traitement ou d'un programme d'entraînement. À l'heure actuelle, plusieurs études démontrent que le patient cirrhotique a une capacité aérobie altérée et que celle-ci peut être associée à une moins bonne survie post-transplantation. L'*American College of Cardiology* ne donne pas de recommandations spécifiques pour l'évaluation cardiovasculaire des candidats à la transplantation hépatique. C'est pourquoi, même si l'épreuve d'effort cardiorespiratoire peut apporter des informations intéressantes, tant lors de la mise au point prétransplantation que dans le suivi du patient transplanté, la plupart des centres de transplantation n'utilisent pas cette méthode de manière régulière. Cette revue de la littérature a donc pour objectif de discuter de manière pratique les points importants comme la sécurité, la faisabilité et l'utilité de la technique afin de pouvoir répondre aux interrogations des praticiens sur l'intérêt et les modalités de l'évaluation de la capacité à l'effort en transplantation hépatique.

Mots clés Épreuve d'effort cardiorespiratoire · Ergospirométrie · Transplantation hépatique · Capacité aérobie

Abstract Cardiopulmonary exercise testing (CPET), used for a long time in cardiology and pulmonology, can provide inte-

resting data for liver transplanted patients. Due to its dynamic and systemic nature, CPET allows to integrate the analysis of cardiovascular, respiratory, and muscle changes to exercise as well as to assess patient's functional status. CPET also offers the opportunity to objectively set up a therapeutic or training program. To date, several studies have shown that the cirrhotic patient's aerobic capacity is impaired, with a major risk for post-transplantation survival. The American College of Cardiology did not establish specific recommendations for the pre-operative cardiovascular assessment of liver transplant candidates. Therefore, even if CPET can provide useful data both during pre-transplant assessment and transplanted patients' monitoring, most transplantation centres do not regularly use this method. The purpose of this review is to discuss important practical issues such as safety, feasibility, and usefulness of CPET in order to answer practitioner's concerns regarding the opportunities and modalities for the evaluation of the capacity to exercise in liver transplantation.

Keywords Cardiopulmonary exercise testing · Liver transplantation · Aerobic capacity

Introduction

La transplantation hépatique est souvent considérée comme le traitement de choix de l'insuffisance hépatique au stade terminal [1]. Cependant, le nombre relativement restreint d'organes disponibles pour la transplantation oblige les praticiens à sélectionner au mieux les candidats [2] mais également à assurer de bons résultats post-transplantation. Depuis les premières transplantations hépatiques dans les années 1960 [3], les résultats en termes de survie post-transplantation se sont nettement améliorés. Ainsi, selon les registres européens, la survie des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique est de l'ordre de 85 % à un an, 80 % à trois ans et 75 % à cinq ans, ces chiffres pouvant néanmoins varier selon l'indication initiale de la transplantation [4].

A. Duvivier (✉)
Service de kinésithérapie,
service de gastroentérologie médicochirurgicale,
hôpital académique Érasme, Université Libre de Bruxelles,
route de Lennik, 808, 1070 Bruxelles, Belgique
e-mail : amandine.duvivier@erasme.ulb.ac.be

Le score de MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), utilisé pour évaluer la sévérité de l'insuffisance hépatique et l'allocation des greffons, est un bon indice de mortalité sans transplantation [5]. Cependant, sa corrélation avec la survie du patient à long terme post-transplantation est contestée [6]. À l'heure actuelle, plusieurs études ont pu démontrer une liaison significative entre la capacité aérobie avant la transplantation et la survie du patient après transplantation [7-10]. L'hypothèse avancée pour expliquer cette relation est la possibilité d'adaptation de l'organisme à ces stress majeurs que sont à la fois l'effort maximal et la transplantation hépatique [11]. De plus, cette relation a déjà été vérifiée pour d'autres types de populations de patients [12,13].

L'épreuve d'effort cardiorespiratoire (CPET), largement utilisée dans les départements de cardiologie et de pneumologie, permet une évaluation objective de la capacité aérobie du patient. Cet examen dynamique reflète le statut fonctionnel du patient et permet également de guider de manière objective la mise en place d'un traitement ou d'un programme d'entraînement [14]. Cette revue de littérature a pour but de mettre en avant l'intérêt de l'épreuve d'effort cardiorespiratoire en transplantation hépatique ainsi que de tenter de répondre aux interrogations restantes dans ce domaine.

Épreuve d'effort cardiorespiratoire

La CPET, appelée également ergospirométrie, permet une évaluation non invasive et objective de la réserve cardiorespiratoire d'un individu [14]. Elle permet de suivre l'évolution des paramètres cardiaques, respiratoires et métaboliques au cours d'un effort d'intensité croissante, mené jusqu'à la capacité maximale du sujet et limitée par ces symptômes. Durant le test, les gaz inspirés et expirés sont mesurés : le débit d'oxygène consommé (VO_2), le débit de dioxyde de carbone produit (VCO_2) et le débit ventilatoire expiré (VE). Le VE est le produit de la fréquence respiratoire (FR) par le volume courant (V_t). L'activité cardiaque est évaluée par un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations. La pression artérielle, la fréquence cardiaque (FC) et la saturation en oxygène sont mesurées régulièrement. Dans certaines conditions, un échantillon de sang artériel peut également être prélevé au repos, durant l'exercice et au maximum de celui-ci. La durée optimale de l'épreuve est de 6 à 12 minutes [15]. Ce test est considéré comme le « gold standard » de la mesure de la capacité aérobie. La consommation maximale en oxygène (VO_{2max}) reflète la capacité à l'exercice. Les unités de mesure les plus courantes pour exprimer la VO_2 sont en ml/min/kg, L/min ou en pourcentage des valeurs prédites. Cependant, on peut également l'exprimer de manière plus fonctionnelle en la comparant au métabolisme de base, c'est-à-dire, à la dépense énergétique minimum nécessaire à l'organisme au repos. Cette unité de

mesure s'appelle l'équivalent métabolique (MET) et correspond à une consommation en oxygène de 3,5 ml/min/kg de poids corporel [16]. Chaque activité de la vie quotidienne peut être estimée par le nombre d'équivalents métaboliques qu'elle représente. L'épreuve d'effort cardiorespiratoire est donc considérée comme une bonne mesure du statut fonctionnel du patient. Cependant, la CPET n'est pas le seul test capable d'évaluer le statut fonctionnel du patient. Le test de marche de 6 minutes est utilisé par certains auteurs chez le patient cirrhotique et a également démontré son intérêt pronostique [8].

Les valeurs normales de VO_{2pic} sont établies comme références chez des sujets sédentaires sains. La norme pour un homme, entre 20 et 60 ans, est de 30 à 45 ml/min/kg. La capacité aérobie (VO_{2max} ou VO_{2pic}) est considérée comme altérée lorsqu'elle est inférieure à 84 % des valeurs prédites et sévèrement altérée lorsqu'elle est inférieure à 60 % des valeurs prédites [14].

Dans le cadre de l'insuffisance hépatique au stade terminal, les auteurs se sont retrouvés confrontés au problème du poids corporel. En effet, en présence d'une ascite réfractaire, celui-ci est biaisé. Certains auteurs ont donc utilisé le poids idéal de l'individu et exprimé les valeurs de consommation maximale en oxygène en ml/min/kg de poids idéal [9]. D'autres auteurs précisent qu'une ponction évacuatrice d'ascite est réalisée le jour précédent le test [17].

Enfin, plusieurs auteurs utilisent également la mesure de la consommation en oxygène au seuil anaérobie [7,9]. Le seuil anaérobie (AT) est considéré comme un bon indicateur de l'apparition de l'acidose métabolique provoquée essentiellement par l'augmentation de la concentration en lactate lors de l'exercice. Il existe différentes méthodes pour le déterminer [14]. Il s'exprime généralement en pourcentage de VO_{2max} ou en ml/min/kg. En effet, cette valeur est plus facilement atteignable pour les sujets et est comparable d'un sujet à l'autre car elle ne dépend pas de la motivation du patient ou de l'investigateur. Elle est donc plus reproductible [15].

L'évaluation de la capacité à l'effort peut-elle être préjudiciable au patient en insuffisance hépatique terminale ?

La CPET est considérée comme une procédure sécuritaire, principalement chez le patient sain. Dans le cas de patients porteurs de pathologies chroniques, l'*American Heart Association* rapporte un taux d'événements majeurs (mort subite, trouble du rythme, infarctus) de 0 à 5 par 100 000 tests réalisés [18]. Dans les études utilisant la CPET comme outil d'évaluation de la capacité aérobie du patient souffrant d'insuffisance hépatique terminale, aucun incident n'a été déclaré. Cependant, toutes ces études sont

réalisées sur un petit nombre de sujets et selon des critères d'exclusion assez restrictifs en fonction de l'objectif principal de l'étude. Il n'existe pas à notre connaissance suffisamment de données pertinentes concernant la sécurité de la CPET chez les patients en attente de transplantation hépatique ou transplantés.

Les contre-indications absolues et relatives à la réalisation d'un test à l'exercice sont décrites dans le Tableau 1 [15]. Les patients en sepsis ou encéphalopathes ne seront pas retenus, en raison de l'impossibilité d'obtenir un consentement de participation. Les patients éthyliques non sevrés sont également parfois exclus des protocoles d'études [17], sans que ce soit, à proprement parler, une contre-indication à l'effort maximal.

Certains auteurs préfèrent arrêter l'épreuve d'effort chez les patients cirrhotiques au seuil anaérobie afin de réduire le risque éventuel de rupture de varices œsophagiennes et d'hémorragie dû à l'augmentation de la pression portale à l'effort [19]. Il faut cependant signaler qu'une telle complication n'a jamais été rapportée dans la littérature et n'est décrit que de manière théorique.

L'évaluation de la capacité à l'effort est-elle réalisable chez l'insuffisant hépatique au stade terminal ?

L'*American College of Cardiology* ne donne pas de recommandations spécifiques pour l'évaluation cardiovasculaire des candidats à la transplantation hépatique [20]. Ainsi, beaucoup de centres de transplantation sont encore réticents à l'évaluation de la capacité à l'effort chez le patient en attente de transplantation hépatique. En effet, cette popula-

tion de patients est souvent considérée comme inapte pour un test à l'exercice.

Dans une étude récente, Prentis et al. ont voulu démontrer la faisabilité d'une telle procédure. Sur les 182 patients testés, 91 % sont capables d'atteindre le seuil anaérobie et seul 1 des 6 patients présentant un MELD supérieur à 30 n'a pu atteindre ce seuil [9]. Il est important de noter également que, dans cette étude, l'altération de la capacité aérobie n'était que faiblement corrélée avec la sévérité de l'atteinte hépatique au moment de l'examen, ce qui n'est pas le cas dans d'autres publications [10,17,21].

Quels sont les intérêts de l'épreuve d'effort cardiorespiratoire en transplantation hépatique ?

Les indications de la CPET sont multiples et doivent être considérées après une évaluation cardiorespiratoire du patient au repos (échographie cardiaque, épreuve fonctionnelle respiratoire...) [14]. L'évaluation de la tolérance à l'exercice permet de déterminer la capacité fonctionnelle du patient, les facteurs limitant l'exercice ainsi que la contribution relative des différents mécanismes physiopathologiques menant à cette limitation.

Évaluation cardiaque des candidats à la transplantation hépatique

L'évaluation de la fonction cardiaque et l'identification des patients à haut risque de complications cardiovasculaires est importante chez les candidats à la transplantation hépatique. En effet, la transplantation hépatique est un des événements cardiovasculaires les plus stressants qu'un patient

Tableau 1 Contre-indications absolues et relatives à l'épreuve d'effort (adapté de [18])

Contre-indications absolues à l'épreuve d'effort	Contre-indications relatives à l'épreuve d'effort
Infarctus du myocarde aigu (dans les deux jours)	Sténose de la coronaire gauche principale ou son équivalent
Angor instable	Sténose valvulaire modérée
Arythmie cardiaque non contrôlée	Anomalies électrolytiques
Endocardite active	Tachyarythmie ou bradyarythmie
Sténose aortique sévère et symptomatique	Fibrillation auriculaire avec fréquence cardiaque non contrôlée
Décompensation cardiaque symptomatique	Cardiomyopathie hypertrophique
Embolie pulmonaire aiguë ou infarctus pulmonaire	Déficience mentale entraînant l'incapacité de coopérer
Trouble non cardiaque aigu pouvant affecter la performance à l'exercice ou être aggravé par l'exercice (par exemple : infection, défaillance rénale...)	Bloc auriculoventriculaire de haut grade
Myocardite ou péricardite aiguë	
Incapacité physique empêchant la réalisation d'un test sûr et adéquat	
Impossibilité d'obtenir le consentement	

cirrhotique puisse subir [11]. La CPET a une place potentielle dans le bilan prétransplantation [22].

La prévalence des pathologies coronaires chez les candidats à la transplantation hépatique âgés de plus de 45-50 ans varie entre 6 et 26 % selon les études [11,23]. Le risque d'atteinte coronaire est d'autant plus important que le patient présente un ou plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires. Chez ces patients particulièrement à risque ou qui sont porteurs d'une maladie coronarienne connue, l'angiographie reste l'examen de choix pour évaluer l'étendue et la sévérité des ischémies myocardiques [20]. La transplantation hépatique chez les patients porteurs d'une maladie coronarienne est associée à une augmentation significative de la mortalité (50 %) et de la morbidité (81 %) [24]. En l'absence de recommandations spécifiques pour l'évaluation cardiovasculaire du patient en insuffisance hépatique terminale, la plupart des centres utilisent l'échographie de stress (sous dobutamine) pour détecter les ischémies cardiaques. Cependant, dans une étude rétrospective sur 105 patients, Harinstein et al. trouvent une faible sensibilité (13 %) et une valeur prédictive négative intermédiaire (75 %) de l'échographie de stress pour la mise en évidence d'atteintes coronaires chez les candidats à la transplantation hépatique si on la compare à l'angiographie [25]. L'incompétence chronotrope, souvent rencontrée chez les patients cirrhotiques, empêchant les patients d'atteindre la FC cible, explique certainement en partie ces résultats. L'épreuve d'effort cardiorespiratoire permet une approche unique et intéressante pour analyser les anomalies cardiaques à l'effort. En plus de la recherche des modifications électrocardiographiques du segment ST à l'effort, l'analyse des gaz inspirés et expirés permet de mettre en évidence certaines limitations cardiaques [26]. Le pouls en oxygène, qui correspond au rapport VO_2/FC semble être un paramètre important dans le diagnostic des atteintes coronaires. Il est égal au volume d'éjection systolique multiplié par la différence artérioveineuse en oxygène. Le volume d'éjection systolique peut donc être estimé à différentes intensités d'effort si les échanges gazeux sont mesurés simultanément [27].

Par ailleurs, l'hypertension portopulmonaire est présente chez 2 à 14 % des candidats à la transplantation hépatique [11]. La pression artérielle pulmonaire moyenne (MPAP) est évaluée au repos par une échocardiographie doppler [28]. Elle est gradée en légère ($MPAP \geq 25$ et < 35 mmHg), modérée ($MPAP \geq 35$ et < 45 mmHg) et sévère ($MPAP \geq 45-50$ mmHg). Les résultats à court terme d'une transplantation hépatique chez les patients porteurs d'une hypertension portopulmonaire modérée à sévère sont tellement médiocres que ces conditions sont souvent considérées comme une contre-indication à la transplantation [29]. Lors d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire, l'hypertension artérielle pulmonaire se marque par une hypoperfusion relative des alvéoles ventilées, c'est-à-dire par une augmentation de la ventilation de l'espace mort à l'exercice [26]. De cette alté-

ration du rapport ventilation/perfusion résulte une augmentation anormale de l'espace mort par rapport au volume courant (VD/VT) qui se manifeste par une augmentation de l'équivalent ventilatoire pour l'élimination du dioxyde de carbone (VE/VCO_2). De plus, la respiration est stimulée par l'arrivée précoce de l'acidose lactique (faible seuil anaérobie lié au déconditionnement) pour de faibles charges et par l'hypoxémie. L'épreuve d'effort cardiorespiratoire permet donc également d'évaluer de manière non invasive les candidats à la greffe hépatique présentant une dyspnée et une fatigue importante [30].

Valeur pronostique de survie post-transplantation

Plusieurs études suggèrent qu'une faible capacité aérobie préopératoire est associée à un risque accru de mortalité à court terme post-transplantation hépatique [7,9,10,17]. Cela peut s'expliquer par le fait que cette transplantation représente un stress cardiovasculaire majeur pour le patient cirrhotique par la modification brutale de la précharge et de la postcharge mais également par le largage de cytokines et de médiateurs vasoactifs dans la circulation [11].

Epstein et al. ont mis en évidence qu'une capacité aérobie (VO_{2pic}) inférieure à 60 % des valeurs prédites et un seuil anaérobie (VO_2-AT) inférieur à 50 % des valeurs prédites étaient associés à une augmentation de la mortalité dans les 100 premiers jours post-transplantation [7]. Cette étude porte sur 156 patients évalués pour transplantation hépatique dont 59 ont été greffés. Sur les 16 patients transplantés présentant une VO_2 pic en dessous de 60 % des valeurs prédites, 25 % sont morts dans les 100 jours post-transplantation. Sur les 11 patients présentant à la fois une VO_2 pic < 60 % des valeurs prédites et une $VO_2-AT < 50$ % des valeurs prédites, 36 % sont décédés dans les 100 jours. Cette association persiste après ajustement pour la durée et la sévérité de l'atteinte hépatique, l'âge, le genre et la durée jusqu'à la transplantation. De plus, deux des décès qui n'avaient pas été prédits par des valeurs de VO_{2pic} inférieures à 60 % des valeurs prédites sont survenus au jour 1 et au jour 4 post-transplantation. Il est donc raisonnable de dire qu'ils résultent de causes techniques qui n'entrent pas dans le modèle prédictif de la capacité aérobie prétransplantation.

Plus récemment, Prentis et al. ont démontré par une analyse multivariée, dans une cohorte de 182 patients, qu'une valeur de consommation en oxygène au seuil anaérobie (VO_2-AT) supérieure à 9 ml/min/kg était associée à un faible risque de mortalité dans les 90 jours suivant la transplantation [9]. Ce lien est encore plus significatif si l'on remplace le poids réel par le poids idéal chez les patients porteurs d'une ascite réfractaire. De plus, la mesure de la réserve cardiorespiratoire avant la transplantation hépatique permettrait d'identifier les patients pour lesquels la transplantation donnerait les meilleurs résultats

en termes de durée de séjour en unité de soins intensifs post-transplantation [9,17].

En se basant sur les résultats précédents, Bernal et al. ont démontré, dans une étude rétrospective portant sur 399 patients, une liaison claire entre la capacité aérobie et la survie des patients avec mais aussi en l'absence de transplantation hépatique [10]. Dans cette étude, la réserve cardiorespiratoire est également corrélée avec la force de préhension, mesurée par dynamométrie manuelle. Même si ce lien entre capacité aérobie et survie a pu être démontré pour plusieurs types de chirurgies majeures [31] et de transplantations [32,33], de plus larges études, multicentriques, devraient voir le jour pour confirmer l'intérêt de l'épreuve d'effort cardiorespiratoire dans l'identification des patients les plus à risque de mortalité et éventuellement dans l'allocation des greffons.

Mise en place d'un programme d'entraînement

La capacité aérobie est un paramètre potentiellement modifiable. Ainsi, la mise en place d'un programme d'entraînement pourrait améliorer la capacité aérobie des patients en attente de transplantation et transplantés. Outre les éléments pronostiques mentionnés plus haut, la CPET fournit des informations précieuses pour programmer l'entraînement des patients (intensité, sécurité). Le test peut être répété après l'entraînement afin d'objectiver les gains et de revoir le niveau d'intensité de l'exercice [14]. À l'heure actuelle, peu d'études ont été réalisées sur l'intérêt de l'exercice chez les patients en attente d'un greffon hépatique ou transplantés.

Dans leur revue de littérature récente, Jones et al. ne rapportent que deux études, assez anciennes et ne concernant qu'un petit nombre de sujets, qui ont évalué les effets d'un entraînement à l'effort chez les patients cirrhotiques [34-36]. L'une a démontré, chez neuf patients, un gain en $VO_2\text{max}$ de 19 % après quatre à six semaines d'entraînement et de 29 % après 10 à 12 semaines d'entraînement. Aucun signe de décompensation n'a été déploré [35]. L'autre porte sur quatre sujets et montre qu'après quatre à cinq semaines d'entraînement, la $VO_2\text{max}$ reste inchangée chez deux sujets et s'améliore chez les deux autres (de 21,2 % et 27,5 %) [36]. Il va sans dire que ces résultats sont trop peu significatifs pour en tirer de réelles conclusions. De plus vastes études doivent être menées dans ce domaine.

À l'heure actuelle, les études ont montré que l'entraînement physique est efficace pour améliorer la capacité à l'exercice des greffés cardiaques. Cependant, les données évaluant les bénéfices cardiovasculaires d'un entraînement pour les autres greffés d'organes sont rares [37]. La première à avoir étudié l'amélioration de la performance après transplantation hépatique chez des patients ayant suivi un programme de 8 à 24 semaines d'entraînement est Beyer en

1999. À la sortie de l'hôpital, les patients greffés suivent un programme de réadaptation à l'effort d'une heure, deux fois par semaine, en plus d'un programme d'exercice à domicile. Grâce à l'épreuve d'effort cardiorespiratoire, les auteurs mettent en évidence un gain de $VO_2\text{max}$ de 43 ± 13 %. Un gain en force de flexion-extension du genou de 65 à 125 % a été démontré par un test isocinétique. Une relation significative a été établie entre le moment de force du quadriceps en concentrique et les gains en VO_2 . Cependant, malgré l'entraînement et l'augmentation de la performance, les valeurs de $VO_2\text{pic}$ restent 10 à 20 % inférieures aux valeurs prédites pour une population saine sédentaire [38]. Une seconde étude clinique randomisée contrôlée, portant sur 119 sujets, a comparé les effets d'un programme d'intervention à domicile, comprenant de l'exercice ainsi que des conseils diététiques, aux soins habituels post-transplantation hépatique. Au terme des 10 mois de suivi, la $VO_2\text{max}$ s'est améliorée en moyenne de 26,7 % dans le groupe intervention contre 14,0 % dans le groupe contrôle. Cette différence se marque également sur la qualité de vie des patients [39].

Dans ces deux études, la majorité des gains sont obtenus durant les six premiers mois qui suivent la transplantation [38,39]. Ces données suggèrent qu'il s'agit du moment le plus opportun pour initier un programme d'entraînement. Une activité physique régulière et modérée permet de diminuer le risque d'apparition de pathologies cardiovasculaires chez la personne saine [40]. Or, Laryea et al. rapportent une prévalence de 58 % de syndrome métabolique post transplantation hépatique dans une population de 118 greffés canadiens. L'apparition de ce syndrome métabolique est associée à une survenue plus importante d'événements vasculaires majeurs chez les patients [41]. En plus du gain en capacité physique et en qualité de vie, il est possible que l'augmentation du niveau d'activité physique des transplantés puisse réduire l'apparition de certaines comorbidités comme les facteurs de risques cardiovasculaires mais cela reste toutefois à démontrer.

La principale critique de ces études, outre le fait qu'elles se basent sur un petit nombre de sujets et sont pour la plupart non randomisées, est que la teneur et les modalités du programme d'entraînement sont peu décrites. Des études futures devront encore définir le type d'entraînement (en force ou en endurance) ainsi que les modalités (intensité, durée...) les plus favorables pour cette population de patients. De plus, la sélection de départ des patients est relativement stricte. La plupart du temps, les patients présentant d'autres comorbidités ou des pathologies cardiaques ou respiratoires associées sont exclus de l'étude. Même si aucun événement indésirable n'a été déclaré dans les études décrites ci-dessus, d'autres données sont nécessaires pour déterminer la sécurité et la faisabilité d'un programme d'exercice chez le patient cirrhotique et transplanté.

Capacité aérobie et transplantation hépatique

Avant la transplantation

Dans une revue de la littérature récente portant sur la capacité à l'exercice et la force musculaire chez le patient cirrhotique, Jones et al. ont montré que dans toutes les études retenues à l'exception d'une seule, la réduction de la capacité aérobie est statistiquement significative [34]. Dharancy et al. ont trouvé, parmi 135 candidats à la transplantation hépatique, une réduction de la VO_{2pic} chez environ 90 % des patients. Cette altération de la capacité aérobie était considérée comme sévère (< 60 % des valeurs prédites) dans plus de la moitié des cas. La valeur moyenne de VO_{2pic} dans cette étude était de $17,2 \pm 4,4$ ml/min/kg, ce qui correspond à $61,2 \pm 18$ % des valeurs prédites [17].

La mesure subjective de la qualité de vie est fortement corrélée à la tolérance à l'exercice [42]. Cette corrélation peut s'expliquer facilement par l'analyse de la capacité aérobie. En effet, si l'on exprime la capacité aérobie en termes de MET (1 MET = 3,5 ml/min/kg), on remarque que le patient cirrhotique est très rapidement limité dans ses activités de la vie journalière (AVJ) [26]. Une VO_2 au seuil anaérobie évaluée à 9 ml/min/kg lors de l'épreuve d'effort comme celle rapportée par Prentis et al. [9], correspond à 2,5 MET ou encore à une marche à 2 km/h. Le tableau ci-dessous donne des exemples de consommation énergétique pour des AVJ (Tableau 2).

Ces altérations de la capacité à l'exercice semblent être indépendantes de l'étiologie de l'atteinte hépatique. Cependant, les avis restent encore partagés concernant l'association entre la sévérité de la pathologie et la cause de celle-ci [34]. Certains auteurs trouvent une corrélation entre la réduction de la VO_{2pic} et le degré d'atteinte hépatique [10,17,21] alors que d'autres n'observent pas de liaison significative [9,43].

Tableau 2 Dépense énergétique pour certaines activités de la vie journalière (adapté de [15])

Activités	Dépense énergétique en METs
Rester calme, ne rien faire	1
Marcher à 2 km/h	2,5
Marcher à 3 km/h	3,3
Marcher à 4 km/h	4,5
Marcher à 5 km/h	8
Monter les escaliers	8
Accomplir des tâches ménagères modérées	3,5
Monter et descendre de la voiture	3

MET = équivalent métabolique

La limitation à l'exercice des patients cirrhotiques est complexe et souvent multifactorielle. De plus, chez le sujet pathologique, très souvent déconditionné, la limitation est souvent symptomatique et d'origine périphérique (arrêt pour fatigue des jambes). L'effort peut donc être arrêté avant d'atteindre les limites physiologiques du métabolisme ou du transport des gaz [14]. Ainsi, en fin d'effort, le patient cirrhotique présente souvent une faible VO_{2pic} , un seuil anaérobie réduit, une diminution du pouls en oxygène et une hyperventilation pour de faibles charges de travail. Il est alors difficile de différencier l'effet du déconditionnement d'une réelle limitation cardiaque à l'exercice. En effet, comme dans toutes les pathologies chroniques, la cirrhose s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire qui peut être accentuée par la prise de médication spécifique. De plus, la relative inactivité, les anomalies du métabolisme du glucose [44], la malnutrition [45] et la consommation d'alcool [46] peuvent provoquer une importante dysfonction musculaire.

En dehors de toute autre pathologie cardiaque connue, le patient cirrhotique peut présenter une dysfonction cardiaque chronique caractérisée par une réactivité contractile altérée dans des conditions de stress (physiologique, physique ou pharmacologique) et/ou une altération de la relaxation diastolique avec des anomalies électrophysiologiques (prolongation de l'intervalle QT). L'ensemble de ces anomalies cardiaques rencontrées chez le patient cirrhotique est regroupé sous le terme de cardiomyopathie cirrhotique [47]. Lors d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire, le patient cirrhotique atteint rarement la FC maximale prédite. Cette limitation pourrait s'expliquer en partie par l'usage de bêtabloquants, utilisés fréquemment chez le patient cirrhotique pour prévenir les ruptures de varices œsophagiennes, même si plusieurs études sérieuses ne montrent pas de différence dans la tolérance à l'exercice suite à l'initiation d'un traitement par bêtabloquants chez le patient cirrhotique [48,49]. Cependant, cette incompétence chronotrope ne peut expliquer à elle seule la réduction de la capacité aérobie du patient cirrhotique [50].

Le patient cirrhotique peut présenter également une limitation d'origine respiratoire. L'hyperventilation est un mode de respiration souvent rencontré chez les patients cirrhotiques d'autant plus s'il présente une ascite importante. En effet, la présence de ce liquide d'ascite dans l'abdomen provoque des modifications de la mécanique ventilatoire par aplatissement du diaphragme [51] et peut également être associé à des épanchements pleuraux (hydrothorax) ou des atélectasies pulmonaires basales [52].

La limitation respiratoire peut s'expliquer également par des atteintes plus spécifiques à la cirrhose. Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est défini par une anomalie des échanges gazeux et une vasodilatation des vaisseaux pulmonaires chez un patient cirrhotique [53]. Afin de mettre en

évidence les effets de ce syndrome sur la limitation à l'exercice, Epstein et al. ont comparé des sujets présentant un SHP, des sujets cirrhotiques hypoxémiques (l'hypoxémie résultant principalement de la présence d'atélectasies basales ou d'épanchements pleuraux comme décrits plus haut) et des sujets cirrhotiques normoxémiques. L'épreuve d'effort des patients souffrant de SHP est caractérisée par une aggravation de l'hypoxémie, une apparition précoce du seuil anaérobie et une augmentation du rapport VD/VT à la fin de l'effort [54]. Chez ces patients, contrairement aux patients cirrhotiques hypoxémiques, c'est l'exercice qui révèle l'hypoxémie par l'aggravation de l'inadéquation du rapport ventilation/perfusion.

En dehors du SHP, le patient cirrhotique peut présenter des troubles dans les échanges gazeux à l'exercice qui contribuent en partie à la limitation de celui-ci [55]. L'analyse des gaz sanguins artériels lors de l'épreuve d'effort permet alors de détecter précocement les patients présentant des troubles vasculaires pulmonaires qui peuvent mener éventuellement au développement d'un syndrome hépatopulmonaire. La CPET permet de mettre en évidence de manière pertinente les limitations respiratoires. Ces analyses sont actuellement encore très limitées et représente une piste de recherche très intéressante à exploiter.

Enfin, les taux d'hématocrite et d'hémoglobine, souvent réduits chez les patients cirrhotiques, sont fréquemment cités comme cause adjugante de la réduction de la diffusion et de l'utilisation de l'oxygène à l'exercice. Si l'on compare ces patients cirrhotiques avec des sujets sains, les différences sont trop faibles pour pouvoir expliquer à elles seules les variations de VO_{2pic} [54].

Après la transplantation

La transplantation hépatique est considérée comme le traitement de choix de l'insuffisance hépatique au stade terminal. Pourtant, elle ne s'accompagne pas nécessairement d'une amélioration de la capacité aérobie et de la force musculaire. Ainsi, plusieurs auteurs ont comparé la capacité aérobie des patients avant et après la transplantation sans réadaptation à l'effort [48,56,57]. Pieber et al. montrent que les patients souffrant d'insuffisance hépatique au stade terminal présentent un déconditionnement physique et une faiblesse musculaire avant, à un ou deux mois et à trois ans post-transplantation. Il n'y a pas de modification significative de la capacité aérobie et de la force musculaire avant et après la transplantation [56]. Iscar et al. observent une différence significative en termes de VO_{2max} entre le 3^e et le 12^e mois post-transplantation ainsi qu'entre l'évaluation prétransplantation et à un an post-transplantation [57]. Ceci montre l'importance de la durée séparant la transplantation de l'épreuve d'effort. Sans réadaptation, la capacité aérobie s'améliore naturellement mais sur une période de temps relativement

importante et sans toutefois revenir dans des valeurs normales. Lemyze et al. ont comparé les indicateurs cliniques de l'épreuve d'effort chez 20 patients non sélectionnés avant et après transplantation hépatique ($16,3 \pm 1,6$ mois) pour déterminer ceux qui modifient la capacité aérobie des sujets [48]. Dans cette étude, la capacité aérobie est altérée chez tous les patients sauf un avant la transplantation ($VO_{2pic} < 84$ % des valeurs prédites). La VO_{2pic} augmente significativement de 7,7 % après la transplantation. Cette amélioration est assez modeste puisque dans l'échantillon analysé, la VO_{2pic} augmente chez 15 patients après la transplantation (de $60,2 \pm 4,1$ % à $73,4 \pm 4,2$ % des valeurs prédites) et diminue chez cinq patients (de $72,8 \pm 3,2$ % à $64,2 \pm 3$ % des valeurs prédites). Ce sont donc les patients les plus déconditionnés au départ qui profiteraient le plus de la transplantation en termes de capacité aérobie. Cependant, les valeurs de VO_{2pic} restent toujours inférieures à la normale ($71,1 \pm 3,3$ % des valeurs prédites). La limitation à l'effort est principalement d'origine périphérique. Suite à l'analyse des modifications de l'épreuve d'effort avant et après la transplantation, les auteurs décrivent une augmentation de la ventilation (VE) ainsi qu'une diminution de la réserve ventilatoire après la transplantation. Ces deux facteurs sont associés à une augmentation de la capacité aérobie. Par ailleurs, les patients qui présentent les gains les plus importants en VO_{2pic} sont ceux dont le taux d'hémoglobine augmente le plus après la transplantation. Enfin, l'amélioration de la capacité aérobie après la transplantation est inversement corrélée aux concentrations maximales en lactates mesurées avant la transplantation. Or, les modifications structurelles et fonctionnelles résultant de la circulation hyperdynamique présente dans la cardiomyopathie cirrhotique se résolvent dans les 6 à 12 mois suivant la transplantation [58]. Comme le développent très bien Lemyze et al., cette production excessive de lactate ne peut donc pas s'expliquer entièrement par la diminution du débit cardiaque maximal à l'effort. Cela suggère que l'altération persistante de la capacité aérobie est liée à une faiblesse musculaire due au déconditionnement.

Le traitement de l'insuffisance hépatique ne ramène pas à la normale la tolérance à l'effort des patients. La capacité aérobie du patient transplanté hépatique reste altérée et ce même à distance de la transplantation. Cette diminution de la tolérance à l'exercice peut s'expliquer par l'alitement [59], l'inactivité, les effets de l'immunosuppression [60], le déconditionnement musculaire ou encore l'anémie persistante post-transplantation [61]. Plusieurs études ont montré que la qualité de vie est associée de manière significative au degré d'activité physique [62,63]. Cependant, trois quarts des patients sont encore inactifs cinq ans après la transplantation [64]. Comme nous l'avons vu précédemment [38,39], un programme de révalidation à l'effort pourrait avoir un effet sur la performance physique ainsi que sur la qualité de vie des patients transplantés.

Intégration de la CPET dans une démarche clinique

Au vue de la littérature actuelle, nous pourrions résumer les apports de la CPET dans la prise en charge du patient lors du bilan prétransplantation comme le décrit le diagramme ci-dessous (Fig. 1). La même démarche peut également s'appliquer à un patient transplanté, soit directement après la transplantation (la CPET seule est alors suffisante) soit à

long terme post transplantation, afin de débiter un programme d'entraînement.

La prise en charge du patient doit commencer par une évaluation cardiorespiratoire au repos ainsi que par une recherche des éventuels antécédents cardiaques ou respiratoires qui pourraient altérer la capacité d'effort du patient ainsi que ces facteurs de risques cardiovasculaires (diabète, hypertension, hypercholestérolémie...). Si le patient présente des antécédents cardiaques ou plus de deux facteurs

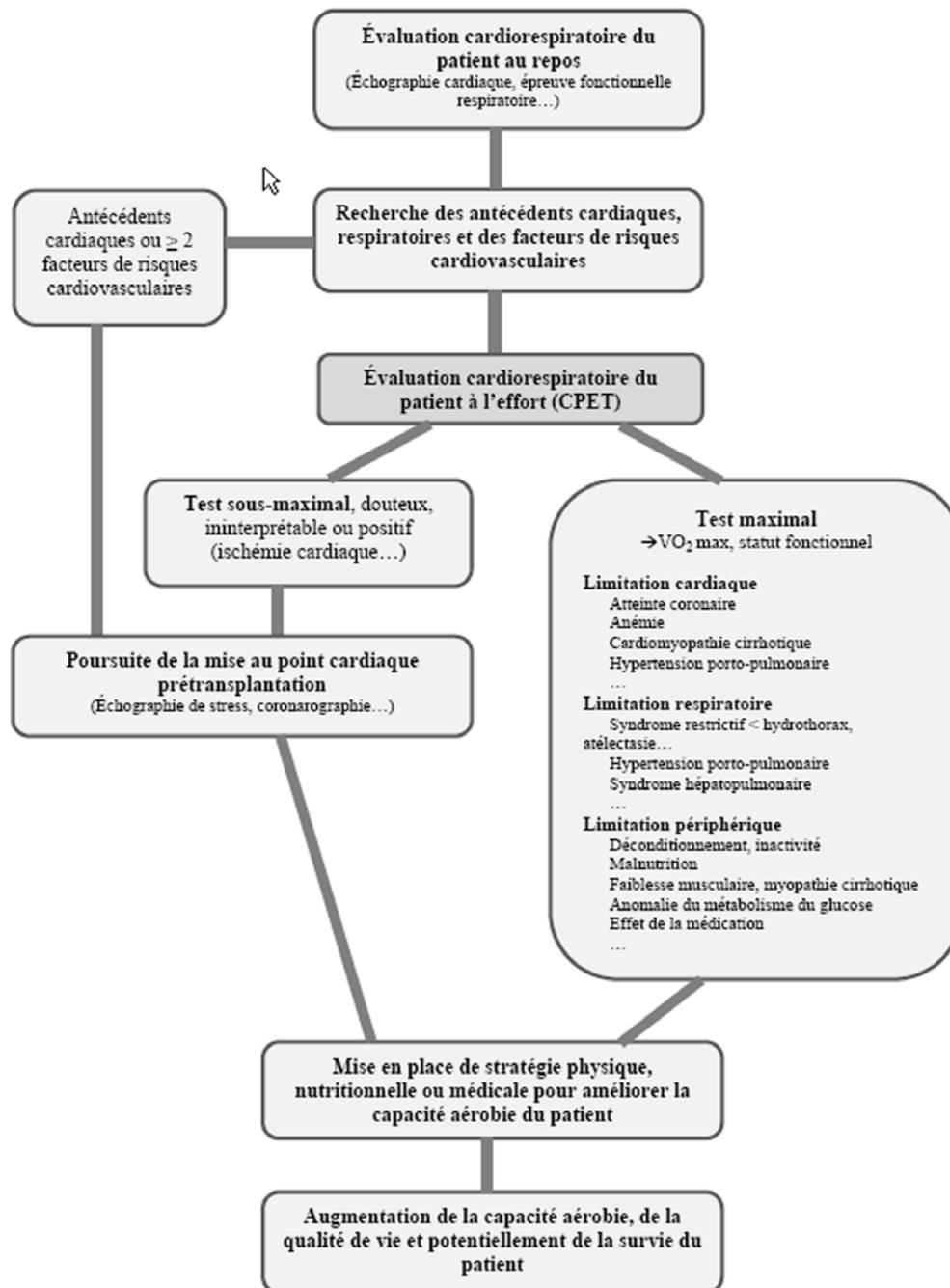


Fig. 1 Exemple d'intégration de la CPET dans la démarche d'évaluation globale du patient lors du bilan prétransplantation (non exhaustif)

de risque cardiovasculaire, il faudra effectuer une mise au point cardiaque plus approfondie afin de diagnostiquer ou d'évaluer l'étendue et la sévérité de l'atteinte cardiaque. Dans le cas contraire ou si la pathologie cardiaque sous-jacente est traitée et contrôlée, le patient réalisera une CPET afin de déterminer sa capacité aérobie ainsi que les facteurs limitant l'exercice. La capacité aérobie étant un paramètre potentiellement modifiable, il faudra donc proposer au patient des stratégies physiques (entraînement), nutritionnelles (supplémentation, apport nutritionnel adéquat...) ou médicales (médicamenteuses, interventionnelles...) visant à améliorer la capacité fonctionnelle du patient mais également sa qualité de vie et potentiellement sa survie avec ou sans transplantation.

Conclusion

Cette revue de la littérature montre que la CPET est une méthode sûre, non invasive et reproductible, d'évaluation de la capacité aérobie en transplantation hépatique. Elle fournit des informations intéressantes pour le praticien avant et après la transplantation. Lors du bilan prétransplantation, elle permet la mise en évidence d'anomalies cardiaques, respiratoires ou métaboliques à l'effort. La capacité aérobie est également un facteur pronostique de mortalité à court terme post-transplantation. La CEPT pourrait aider les cliniciens dans la procédure d'allocation des greffons ainsi que dans la mise en place de stratégies médicamenteuses, physiques ou nutritionnelles visant à augmenter la tolérance à l'effort des candidats à la transplantation hépatique. De plus, certaines études montrent également qu'une capacité aérobie préservée permet de limiter la durée de séjour dans les unités de soins intensifs. Enfin, l'épreuve d'effort cardiorespiratoire permet le suivi à long terme du patient après la transplantation et sert de guide pour la mise en place d'un programme de réadaptation à l'effort, améliorant ainsi la qualité de vie du patient.

Conflit d'intérêt A. Duvivier déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Moon DB, Lee SG (2009) Liver transplantation. *Gut Liver* 3:145–65
2. Watson C, Dark J (2012) Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth* 108:29–42
3. Cinqualbre J (2003) Histoire de la transplantation hépatique Acte I. 1963-1987. *Ann Chir* 128:195–201
4. European Liver Transplant Registry: <http://www.eltr.org/spip.php?article161>
5. Kamath P, Kim R (2007) The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 45:797–805
6. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, et al (2004) Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Hepatology* 10:903–7
7. Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, et al (2004) Aerobic Capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl* 10:418–24
8. Carey E, Steidley D, Aqel B, et al (2010) Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 16:1373–8
9. Prentis J, Manas D, Trenell M, et al (2012) Submaximal Cardiopulmonary Exercise Testing Predicts 90-Day Survival After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 18:152–9
10. Bernal W, Martin-Mateos R, Lipsey M, et al (2013) Aerobic capacity at cardio-pulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation in patients with chronic liver disease. *Liver Transpl* [Epub ahead of print]
11. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R (2011) The heart in liver transplantation. *J Hepatol* 54:810–22
12. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al (2003) Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167:544–9
13. Wensel R, Opitz C, Anker S, et al (2002), Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 106:319–24
14. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians (2003) ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 167:211–77
15. Fletcher G, Balady G, Amsterdam E, et al (2001) Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 104:1694–740
16. Mc Murray R, Mc Curdy T, O'Brien M (2010) Resting Metabolic Rate And The Metabolic Equivalent (met): 959. *Med Sci Sports Exerc* 42:117
17. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawsky E, et al (2008) Impact of Impaired Aerobic Capacity on Liver Transplant Candidates. *Transplantation* 86:1077–83
18. Fletcher G, Balady G, Froelicher V, et al (1995) Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart association. *Circulation* 91:580–615
19. Garcia-Pagan J, Santos C, Barbera J, et al (1996), Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 111:1300–6
20. Raval Z, Harinstein M, Skaro A, et al (2011) Cardiovascular Risk Assessment of the Liver Transplant Candidate. *J Am Coll Cardiol* 58:223–31
21. Galant L, Forgiarini L, Dias A (2011) The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. *Arq Gastroenterol* 48:86–8
22. Findlay J (2012) Exercise for all? *Liver Transpl* 18:143–5
23. Carey W, Dumot J, Pimentel R, et al (1995) The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 59:859–64
24. Plotkin J, Johnson L, Rustgi V, Kuo P (2000) Coronary artery disease and liver transplantation: the state of the art. *Liver Transpl* 6(Suppl 1):53–6
25. Harinstein M, Flaherty J, Ansari A, et al (2008), Predictive value of dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease detection in liver transplant candidates. *Am J Transpl* 8:1523–8
26. Lemyze M, Dharancy S, Wallaert B (2013) Response to exercise in patients with liver cirrhosis: Implications for liver transplantation. *Dig Liver Dis* 45:362–6

27. Chaudhry S, Arena R, Wasserman K, et al (2008) Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Am J Cardiol* 103:615–9
28. Torregrosa M, Genesca J, Gonzalez A, et al (2001) Role of Doppler echography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 71:572–4
29. Murray KF, Carithers J (2005) AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 41:1407–32
30. Sun XG, Hansen J, Oudiz R, Wasserman K (2001) Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 104:429–35
31. Older P, Hall A, Hader R (1999) Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest* 116:355–62
32. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al (1991) Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83:778
33. Dudley K, El-Chemaly S (2012) Cardiopulmonary exercise testing in lung transplantation: a review. *Pulmonary Med* 2012:237852
34. Jones J, Coombes J, Macdonald G (2012) Exercise Capacity and Muscle Strength in Patients with Cirrhosis. *Liver Transpl* 18:146–51
35. Ritland S, Petlund CF, Knudsen T, Skrede S (1983) Improvement of physical capacity after long-term training in patients with chronic active hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 18:1083–7
36. Campillo B, Chapelain C, Bonnet JC, et al (1990) Hormonal and metabolic changes during exercise in cirrhosis patients. *Metabolism* 39:18–24
37. Didsbury M, Mc Gee R, Tong A, et al (2013) Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 95:679–87
38. Beyer N, Aadahl M, Strange B, et al (1999) Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 4:301–9
39. Krasnoff J, Vintro A, Ascher N, et al (2006) A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant* 6:1896–905
40. Gupta S, Rohatgi A, Colby R, et al (2011) Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 123:1377–83
41. Leryea M, Watt K, Molinari M, et al (2007) Metabolic Syndrome in Liver Transplant Recipients: Prevalence and Association With Major Vascular Events. *Liver Transpl* 13:1109–14
42. Tanikella R, Kawut S, Brow R, et al (2010) Health-Related Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl* 16:238–45
43. Epstein S, Ronald MD, Ciubotaur L, et al (1998) Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 43:1701–7
44. Petrides A, DeFronzo R (1989) Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepat* 8:107–14
45. Huisman E, Trip E, Siersema P, et al (2011) Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:982–9
46. Preedy V, Ohlendieck K, Adachi J, et al (2003) The importance of alcohol-induced muscle disease. *J Muscle Res Cell Motil* 24:55–63
47. Wong F (2009) Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology Int* 3:294–304
48. Lemyze M, Dharancy S, Nevière R, et al (2010) Aerobic capacity in patients with chronic liver disease: Very modest effect of liver transplantation. *Press Med* 39:174–81
49. Premaratna R, Sathishchandra H, Thilakaratna Y, et al (2002) Effects of propranolol and nitrates on exercise capacity, respiratory minute volume and capillary oxygen saturation during exercise in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatol Res* 24:152–8
50. Wong F, Girgrah N, Graba J, et al (2001) The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 49:268–75
51. Rosado M, Banner M (1996) Ascites and its effects upon respiratory muscle loading and work of breathing. *Crit Care Med* 24:538–41
52. Assouad J, Le Pimpec Barthes F, Shaker W, et al (2003) Recurrent pleural effusion complicating liver cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 75:986–9
53. Lange P, Stoller J (1995) The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 122:521–9
54. Epstein S, Zilberberg M, Jacoby C, et al (1998) Response to symptom-limited exercise in patients with the hepatopulmonary syndrome. *Chest* 114:736–41
55. Lemyze M, Dharancy S, Nevière R, Wallaert B (2011) Cardiopulmonary response to exercise in patients with liver cirrhosis and impaired pulmonary gas exchange. *Respir Med* 105:1550–6
56. Pieber K, Crevenna R, Nuhr MJ, et al (2006) Aerobic capacity, muscle strength and health-related quality of life before and after orthotopic liver transplantation: preliminary data of an Austrian transplantation centre. *J Rehabil Med* 38:322–8
57. Iscar M, Montoliu M, Ortega T, et al (2009) Functional Capacity before and after liver transplantation. *Transplant Proc* 41:1014–5
58. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al (2005) Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 42:68–74
59. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG, et al (2006) Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metabol* 91:4836–41
60. Horber F, Hoppeler H, Herren D, et al (1986) Altered skeletal muscle ultrastructure in renal transplant patients on prednisone. *Kidney Int* 30:411–6
61. Blosser C, Bloom R (2010) Posttransplant anemia in solid organ recipients. *Transplant Rev* 24:89–98
62. Krasnoff J, Vintro A, Ascher N, et al (2005) Objective measures of health-related quality of life over 24 months post-liver transplantation. *Clin Transplant* 19:1–9
63. van Ginneken BT, van den Berg-Emons HJ, Metselaar HJ, et al (2010) Effects of a rehabilitation programme on daily functioning, participation, health-related quality of life, anxiety and depression in liver transplant recipients. *Disabil Rehabil* 32:2107–12
64. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, et al (2001) Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 7:213–9