



E. VERMES

Service de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, Hôpital Henri Mondor, CRETEIL.

Les candidats potentiels à la transplantation cardiaque sont des patients qui ont un risque de mortalité élevé dans les prochaines années. L'évaluation du risque évolutif d'un patient revient à l'estimation individuelle de son pronostic. La consommation maximale d'oxygène à l'effort ( $VO_2 \text{ max}$ ) est un paramètre ayant une valeur pronostique reconnue.

Dans les années 90, suite aux travaux de Mancini, le seuil de 14 mL/kg/min avait fait l'objet de recommandations internationales pour identifier les patients pouvant bénéficier de transplantation cardiaque. Depuis l'avènement des bêta-bloquants (BB), ce seuil s'est abaissé à 12 mL/kg/min en s'assurant que le patient soit sous un traitement optimal et a réalisé un test d'effort maximal. En effet, si le test n'est pas maximal, il ne faut pas hésiter à répéter le test d'effort au besoin après une réadaptation cardiaque adaptée afin de différencier une  $VO_2 \text{ max}$  basse par non motivation d'une  $VO_2 \text{ max}$  basse par incapacité fonctionnelle.

D'autres paramètres respiratoires nous permettent d'affiner le pronostic des patients, particulièrement ceux dont la  $VO_2$  se situe "dans les zones grises" entre 12 et 18 mL/kg/min. Il s'agit de la pente  $VE/VCO_2$  qui, lorsqu'elle est  $> 35$ , semble indiquer que le pronostic des patients se rapproche de ceux ayant une  $VO_2$  à moins de 10 mL/kg/min et doit inciter à considérer l'indication de transplantation cardiaque. Dans tous les cas, il est essentiel d'intégrer l'épreuve d'effort avec mesure de la  $VO_2$  dans un ensemble de critères cliniques, biologiques et échographiques afin d'évaluer le moment optimal pour inscrire un patient sur liste de transplantation cardiaque.

## Transplantation cardiaque et $VO_2 \text{ max}$ : faut-il revoir les seuils?

Quarante ans après la première greffe cardiaque chez l'Homme, la transplantation cardiaque reste le traitement chirurgical de l'insuffisance cardiaque terminale permettant une vie prolongée de grande qualité [1]. Cependant, dans le contexte de pénurie d'organes et d'augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque, la sélection des patients en vue d'une greffe cardiaque est essentielle tant pour garantir une survie prolongée de grande qualité chez les patients greffés qu'une utilisation optimale des rares greffons disponibles. Cette sélection passe par l'identification des patients ayant un risque élevé de mortalité à court terme.

La détermination de la consommation maximale de transport de l'oxygène à l'effort ( $VO_2 \text{ max}$ ) est un des marqueurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque. Elle reflète la quantité maximale d'oxygène que l'organisme peut prélever, transporter et consommer par unité de temps. Elle dépend de la masse musculaire mise en jeu, de l'âge (diminue avec les années) et du sexe (plus élevée chez l'homme).

L'épreuve d'effort avec analyse d'échanges gazeux permet une mesure directe de la capacité fonctionnelle des patients insuffisants cardiaques et une évaluation indirecte de la réserve du système cardiovasculaire. Une réduction du pic de  $VO_2$  peut être en rapport avec une baisse du débit cardiaque, un faible débit périphérique, une diminution du métabolisme du muscle squelettique ou un arrêt prématuré du test pour d'autres raisons (non motivation du patient par exemple).

### ■ PIC DE $VO_2$ : BON INDICATEUR DE TRANSPLANTATION CARDIAQUE?

Mancini *et al.* ont été les premiers à démontrer l'intérêt pronostique de la  $VO_2$  pour identifier des candidats à la transplantation cardiaque [2].

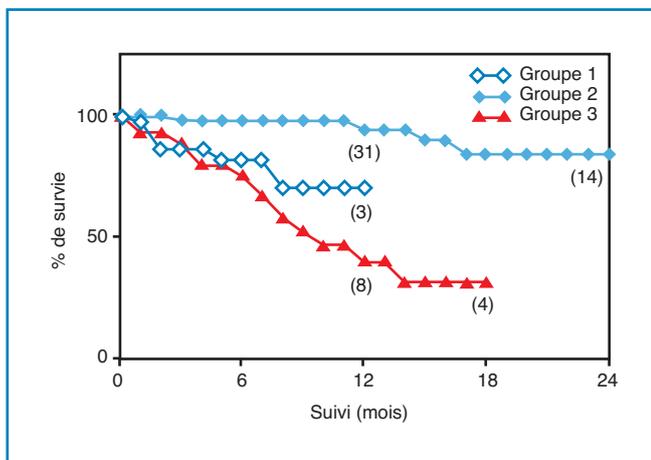
Dans cette étude, 114 hommes en insuffisance cardiaque chronique avaient été séparés en trois groupes :

– **groupe 1** : patients ayant une  $VO_2 \text{ max} \leq 14$  mL/kg/min et acceptés pour la transplantation cardiaque (n = 35),

- La consommation d'oxygène maximale à l'effort est un facteur pronostique de l'insuffisance cardiaque.
- Pour être interprétable, le test d'effort doit être maximal (quotient respiratoire RER > 1,05, seuil anaérobie atteint). En cas contraire, nécessité de réévaluer l'épreuve d'effort après réadaptation à l'effort.
- Sous bêtabloquants, un pic de  $VO_2 \leq 12$  mL/kg/min doit nous guider vers une inscription sur liste de transplantation cardiaque.
- Sans bêtabloquants, un pic de  $VO_2 \leq 14$  mL/kg/min est proposé.
- Une pente  $VE/VCO_2 > 35$  est un facteur prédictif complémentaire, principalement chez les patients dont le test est sous-maximal et ceux ayant une  $VO_2 > 12$  mL/kg/min.
- La  $VO_2$  est un paramètre parmi d'autres nous permettant de porter l'indication de transplantation cardiaque.

- **groupe 2** : patients avec une  $VO_2$  max > 14 mL/kg/min non indiqués pour la greffe (n = 52),
- **groupe 3** : patients ayant une  $VO_2 \leq 14$  mL/kg/min mais refusés pour la greffe cardiaque pour des causes extracardiaques (n = 27).

La survie à un an était significativement meilleure dans le groupe 2 comparée aux groupes 1 et 3 (fig. 1), cependant le seuil de 14 avait été arbitraire. En reprenant l'ensemble de la cohorte de cette étude, les patients avec un pic de  $VO_2 < 10$  mL/kg/min avaient une survie à un an significativement plus basse que ceux ayant une  $VO_2 > 14$  mL/kg/min. Pour ces derniers, la survie à un an était similaire à la survie après greffe.



**Fig. 1** : Courbes de survie des groupes 1, 2 et 3. La survie est similaire pour les groupes 1 (patients acceptés pour la greffe) et 3 (patients rejetés pour la greffe), mais est significativement diminuée comparée au groupe 2 (patients sans indication de greffe;  $p < 0,001$ ).

Des recommandations de consensus avaient découlé de cette étude stipulant qu'une  $VO_2 < 10$  mL/kg/min indiquait une transplantation cardiaque et que cette indication était probable quand le pic de  $VO_2$  était < 14 mL/kg/min, en insistant sur le fait que le seuil ventilatoire devait être atteint, ce qui est la preuve d'un effort maximal [3]. Malheureusement, dans la pratique clinique, le seuil anaérobie reste indéterminé dans un bon nombre de cas, particulièrement chez les patients déconditionnés, ce qui restreint la valeur pronostique de la  $VO_2$ .

Opasich a évalué la valeur pronostique à court, moyen et long termes du pic de  $VO_2$  chez 653 insuffisants cardiaques ayant ou non atteint le seuil anaérobie [4]. L'auteur confirme que les patients (capables de faire un exercice) ayant un pic de  $VO_2 \leq 10$  mL/kg/min sont à risque élevé d'événements cardiaques que le seuil anaérobie soit atteint ou non.

A contrario, ceux ayant un pic de  $VO_2 > 18$  mL/kg/min avec un seuil anaérobie atteint ont un bon pronostic, les patients ayant des valeurs intermédiaires entre 10 et 18 constituent une zone grise dans laquelle il est nécessaire de répéter les épreuves d'effort sans que la  $VO_2$  n'ait de valeur pronostique.

Par ailleurs, parmi les patients ayant un pic de  $VO_2 > 10$  mL/kg/min mais n'ayant pas atteint le seuil anaérobie, là encore la répétition des épreuves d'effort est nécessaire. Enfin, cet auteur confirme ce que dans la pratique nous avons tous remarqué, à savoir que le meilleur marqueur pronostique est une incapacité fonctionnelle à réaliser l'épreuve d'effort malgré un traitement optimal [4].

Cependant, toutes ces études n'avaient pas pris en compte l'avènement des bêtabloquants (BB). En effet, depuis plusieurs années, les BB sont devenus incontournables dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et ont démontré leur efficacité à diminuer la morbi-mortalité [5, 6]. Ils atténuent la réponse chronotrope à l'exercice sans effet sur le pic de  $VO_2$  [7].

Shakar *et al.* ont étudié un groupe de 127 patients insuffisants cardiaques traités depuis plus de 3 mois par BB et séparés en deux groupes selon leur  $VO_2$  initiale : groupe 1 pic de  $VO_2 \leq 14$  mL/kg/min (n = 18), groupe 2 pic de  $VO_2 > 14$  mL/kg/min (n = 109) [8]. L'incidence du critère combiné (décès ou transplantation cardiaque à 1 an) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes [8]. Plusieurs autres études ont démontré une amélioration de la survie des patients sous BB avec une  $VO_2$  similaire [9, 10].

En se basant sur ces observations, il était donc légitime de se poser la question suivante: la VO<sub>2</sub> est-elle toujours un marqueur pronostique pertinent depuis l'avènement des BB et quel seuil faut-il prendre?

Peterson *et al.* ont tenté de répondre à cette question en réévaluant l'utilité du pic de VO<sub>2</sub> > 14 comme indicateur de transplantation cardiaque chez les patients sous BB [9]. Sur une cohorte de 540 patients en insuffisance cardiaque, les patients sous BB avec un pic de VO<sub>2</sub> > 12 mL/kg/min ou ceux incapables de tolérer les BB avec un pic de VO<sub>2</sub> < 14 mL/kg/min sont ceux qui tirent avantage de la transplantation cardiaque [9]. Dans une étude de plus grande envergure sur 2 105 patients, O'Neill *et al.* confirment que le seuil de 14 mL/kg/min doit être revu à la baisse chez les patients sous BB [10].

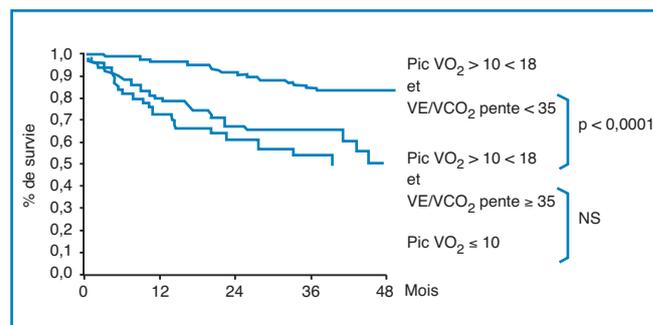
Des recommandations récentes ont été publiées par la Société Internationale de Transplantation Cœur Poumon sur l'intérêt de la VO<sub>2</sub> pour guider l'indication de transplantation cardiaque. En classe I niveau de preuve B apparaissent les patients traités par BB ayant un pic de VO<sub>2</sub> ≤ 12 mL/kg/min et les patients intolérants aux BB avec un pic de VO<sub>2</sub> ≤ 14 mL/kg/min [11].

### ■ AU-DELA DU PIC DE VO<sub>2</sub>: LA PENTE VE/VCO<sub>2</sub>

Depuis quelques années, d'autres paramètres ventilatoires sont venus nous guider pour affiner le pronostic des patients insuffisants cardiaques. Il existe une relation entre la ventilation minute et le débit d'oxyde de carbone appelé pente VE/VCO<sub>2</sub>. Une pente élevée est associée à une réduction du débit cardiaque et à une élévation des résistances vasculaires pulmonaires.

Plusieurs auteurs ont démontré qu'une pente VE/VCO<sub>2</sub> > 35 était associée à un mauvais pronostic chez les patients insuffisants cardiaques [12, 13], et la combinaison de la pente VE/VCO<sub>2</sub> avec le pic de VO<sub>2</sub> peut apporter des informations pronostiques complémentaires [12]. En effet, Arena *et al.* sur une cohorte de 213 patients insuffisants cardiaques, ont démontré qu'une pente VE/VCO<sub>2</sub> ≥ 34 a une sensibilité de 73 % et une spécificité de 67 % pour prédire une hospitalisation de cause cardiovasculaire; associée au pic de VO<sub>2</sub> < 14 mL/kg/min, la sensibilité augmente à 84 % [12].

De plus, la pente VE/VCO<sub>2</sub> est moins dépendante des irrégularités respiratoires ou des fatigues prématurées que peut



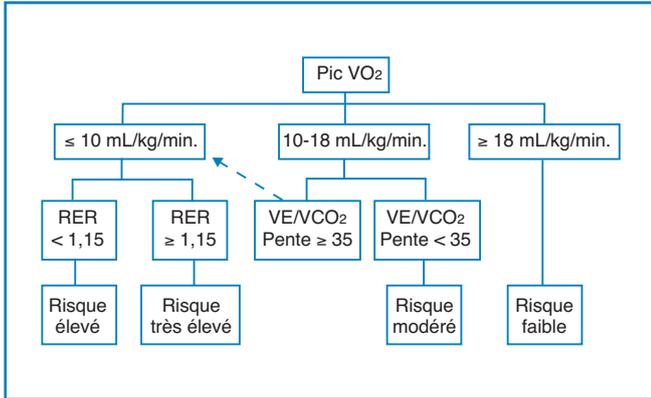
**Fig. 2 :** Courbes de survie des patients ayant un pic de VO<sub>2</sub> compris entre 10 et 18 mL/kg/min en fonction de la pente VE/VCO<sub>2</sub>. La mortalité totale des patients avec une pente VE/VCO<sub>2</sub> ≤ 35 est comparable à celle des patients ayant un pic de VO<sub>2</sub> ≤ 10 mL/kg/min.

l'être la VO<sub>2</sub>. Ainsi donc, dans les recommandations récentes publiées par la Société Internationale de Transplantation Cœur Poumon, apparaît en classe II B niveau de preuve C la pente VE/VCO<sub>2</sub> > 35 [11].

Par ailleurs, la pente VE/VCO<sub>2</sub> peut être particulièrement intéressante pour identifier le pronostic des patients ayant une VO<sub>2</sub> comprise dans la zone grise établie par Opasich entre 14 et 18. Corra *et al.*, dans une étude portant sur 600 patients insuffisants cardiaques ayant réalisé un test d'effort optimal, ont stratifié les patients en quatre groupes: groupe 1: VO<sub>2</sub> ≤ 10 mL/kg/min; groupe 2: 10 < VO<sub>2</sub> ≤ 14 mL/kg/min; groupe 3: 14 < VO<sub>2</sub> < 18 mL/kg/min, groupe 4: VO<sub>2</sub> ≥ 18 mL/kg/min. La mortalité est significativement plus élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 4 (26 décès vs 3 décès, p < 0,0001), alors qu'elle n'est pas significativement différente dans les groupes 2 et 3. Dans cette cohorte de patients ayant un pic de VO<sub>2</sub> moyen de 13,9 ± 2 mL/kg/min, c'est la pente VE/VCO<sub>2</sub> qui est le facteur prédictif le plus puissant de survenue d'événements avec un seuil à 35. Les patients avec une pente VE/VCO<sub>2</sub> ≥ 35 ont un taux de mortalité similaire à ceux ayant un pic de VO<sub>2</sub> ≤ 10 mL/kg/min (30 % vs 37 % respectivement) (**fig. 2**) [14].

### ■ IMPORTANCE D'UN TEST MAXIMAL: RER

Comme il a été souligné auparavant, une épreuve d'effort avec mesure de la VO<sub>2</sub> doit être maximale pour être interprétable. Il n'est pas toujours aisé de définir si l'arrêt de l'effort est lié à une réelle diminution de la capacité fonctionnelle du patient ou à la non motivation du patient. Il existe un paramètre que l'on appelle **quotient respiratoire ou RER** (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) qui est utilisé pour définir un effort et une motivation adéquate.



**Fig. 3 :** Nouvel algorithme proposé par Corra et al. tenant compte du pic de  $VO_2$ , de la pente  $VE/VCO_2$  et du RER. La flèche en pointillé indique que les patients ayant une capacité d'exercice intermédiaire (pic  $VO_2$  compris entre 10 et 18 mL/kg/min) associée à une réponse ventilatoire excessive ( $VE/VCO_2 \geq 35$ ) ont une mortalité totale comparable à celle des patients ayant un pic de  $VO_2 \leq 10$  mL/kg/min.

Dans la population d'insuffisants cardiaques, un RER  $\geq 1$  est communément utilisé comme témoin d'une activation du métabolisme anaérobie induit par l'exercice résultant d'une motivation adéquate. Mezzani *et al.* ont évalué 570 patients en insuffisance cardiaque dont 273 avaient une  $VO_2 \leq 14$  mL/kg/min [15]. Le critère primaire était le décès de cause cardiovasculaire et la transplantation cardiaque. Dans le groupe de patients avec  $VO_2 \leq 10$  mL/kg/min, seul le pic RER  $> 1,15$  était le facteur prédictif de survenue d'événements avec un risque relatif de 1,65.

Dans ce même groupe (pic  $VO_2 \leq 10$  mL/kg/min), les patients étant incapables d'atteindre le RER avaient un taux de mortalité à 2 ans similaire à ceux ayant une  $VO_2$  entre 10 et 14. Cette étude suggère que les patients insuffisants cardiaques avec diminution sévère de leur capacité à l'exercice ( $VO_2$  basse, RER  $< 1,15$ ) doivent être encouragés à pratiquer un exercice afin d'atteindre un RER  $> 1,15$  et de pouvoir avoir une valeur pronostique réelle de la  $VO_2$ .

Ainsi donc, ces mêmes auteurs, quelques années plus tard, ont proposé un algorithme de décision en fonction de la pente  $VE/VCO_2$  et d'un test maximal authentifié par RER (fig. 3) [16]. Il ressort de cet algorithme que les patients ayant une  $VO_2 \leq 10$  mL/kg/min et un test d'effort maximal (RER  $\geq 1,15$ ) sont à haut risque et doivent probablement être guidés vers la transplantation cardiaque. Pour ceux ayant un test non maximal (RER  $< 1,15$ ), il est conseillé de renouveler l'épreuve d'effort après la pratique d'exercices physiques. Pour les patients ayant une  $VO_2$  entre 10 et 18 mL/kg/min, une pente  $VE/VCO_2 \geq 35$  identifie des patients à haut risque de façon similaire à ceux ayant un pic de  $VO_2 \leq 10$  mL/kg/min; par

contre, ceux ayant une pente  $< 35$  sont à risque modéré, la surveillance et la répétition des tests doivent être proposées avant inscription sur liste de transplantation cardiaque. Enfin, ceux ayant un  $VO_2 \geq 18$  mL/kg/min sont à bas risque et ne sont pas des indications de transplantation cardiaque [16].

### ■ AJUSTEMENT DE LA $VO_2$ A LA MASSE MAIGRE

Le pic de  $VO_2$  est corrigé au poids total reporté en mL/kg/min. Cependant, la graisse qui peut représenter une proportion significative du poids total est une masse métaboliquement inactive qui peut contribuer à la diminution du pic de  $VO_2$  avec l'âge, chez les sujets sains comme dans la population d'insuffisants cardiaques. En partant de ce concept, Osma *et al.* ont proposé d'ajuster le pic de  $VO_2$  à la masse maigre en calculant le pourcentage de masse grasse par une technique consistant à mesurer l'épaisseur de la peau à différents endroits du corps [17].

Sur une population de 125 patients en insuffisance cardiaque chronique, ils ont déterminé qu'un pic de  $VO_2$  de la masse maigre  $\leq 19$  mL/kg/min était le facteur prédictif le plus puissant d'événements, meilleur que la  $VO_2 < 14$  mL/kg/min, particulièrement chez les femmes et les obèses [17]. Bien que ce ne soit pas pratiqué en routine car contraignant, la  $VO_2$  de la masse maigre apparaît dans les recommandations internationales, en classe 2B avec un niveau de preuve B chez les patients obèses (index de masse corporelle  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) avec un seuil à 19 mL/kg/min [11].

### ■ CONCLUSION

Porter l'indication d'une transplantation cardiaque chez un patient insuffisant cardiaque est un exercice difficile et ne peut s'appuyer que sur plusieurs critères combinés. L'épreuve d'effort avec détermination de la consommation maximale de l'oxygène reste un facteur prédictif puissant d'événements qui peut guider dans l'indication de transplantation cardiaque. L'avènement des bêtabloquants a modifié les seuils initialement proposés pour l'indication de greffe cardiaque avec actuellement des seuils de  $VO_2$  max à moins de 12 mL/kg/min en s'assurant toutefois que le traitement médical est optimal et que les critères d'exhaustivité de l'épreuve d'effort soient atteints.

En cas contraire, il peut être utile de proposer une réadaptation cardiaque au patient et de répéter l'épreuve d'effort afin

d'obtenir un test maximal. Pour les patients ayant des pics de VO<sub>2</sub> > 12 mL/kg/min, d'autres critères tels que la pente VE/VCO<sub>2</sub> peuvent être des facteurs prédictifs additionnels avec un seuil à 35.

Dans tous les cas, la décision d'inscription sur liste de transplantation cardiaque ne se conçoit que sur un faisceau d'arguments cliniques, échographiques, biologiques, dont l'épreuve d'effort fait partie, en sachant qu'un des critères puissant du pronostic est l'incapacité cardiaque à réaliser une épreuve d'effort. ■

## Bibliographie

1. TAYLOR DO, EDWARDS LB, BOUCEK MM *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report – 2006. *J Heart Lung Transplant*, 2006; 25: 869-79.
2. MANCINI DM, EISEN H, KUSSMAUL W *et al.* Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 1991; 83: 778-86.
3. MILLER LW, KUBO SH, YOUNG JB *et al.* Report of the consensus conference on candidate selection for Heart Transplantation – 1993. *J Heart Lung Transplant*, 1995; 14: 562-71.
4. OPASICH C, PINNA GD, BOBBIO M *et al.* Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 766-75.
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999; 353: 9-13.
6. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999; 353: 2001-7.
7. METRA M, GIUBBINI R, NODARI S *et al.* Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation*, 2000; 102: 546-51.
8. SHAKAR SF, LOWES BD, LINDENFELD J *et al.* Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with beta-blockers. *J Card Fail*, 2004; 10: 15-20.
9. PETERSON LR, SCHECHTMAN KB, EWALD GA *et al.* Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant*, 2003; 22: 1141-8.
10. O'NEILL JO, YOUNG JB, POTHIER CE *et al.* Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*, 2005; 111: 2313-8.
11. MEHRA MR, KOBASHIGAWA J, STARLING R *et al.* Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transplant*, 2006; 25: 1024-42.
12. ARENA R, MYERS J, ASLAM SS *et al.* Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*, 2004; 147: 354-60.
13. FRANCIS DP, SHAMIM W, DAVIES LC *et al.* Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub> slope and peak VO<sub>2</sub>. *Eur Heart J*, 2000; 21: 154-61.
14. CORRA U, MEZZANI A, BOSIMINI E *et al.* Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*, 2002; 143: 418-26.
15. MEZZANI A, CORRA U, BOSIMINI E *et al.* Contribution of peak respiratory exchange ratio to peak VO<sub>2</sub> prognostic reliability in patients with chronic heart failure and severely reduced exercise capacity. *Am Heart J*, 2003; 145: 1102-7.
16. CORRA U, MEZZANI A, BOSIMINI E *et al.* Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest*, 2004; 126: 942-50.
17. OSMAN AF, MEHRA MR, LAVIE CJ *et al.* The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 2126-31.