



G. Coutance

Transplantation cardiaque chez le patient obèse

Heart transplantation and obesity

G. Coutance*, **, S. Ouldamar*, S. Varnous*

RÉSUMÉ

» L'obésité est une des comorbidités les plus fréquentes chez le patient insuffisant cardiaque, posant des problèmes diagnostiques et pronostiques et de prise en charge thérapeutique. L'obésité et l'insuffisance cardiaque entretiennent une relation complexe. L'obésité complique l'accès à la greffe des patients inscrits, voire lorsqu'elle est importante, augmente la morbidité et limite la survie après transplantation cardiaque. Les recommandations internationales ont récemment évolué, en élargissant les indications de transplantation aux patients présentant une obésité modérée (indice de masse corporelle < 35 kg/m²). La chirurgie bariatrique semble promettre aux patients les plus obèses un accès à la transplantation après perte de poids, mais nécessite une évaluation plus large dans cette population à haut risque opératoire.

Mots-clés : Transplantation cardiaque – Insuffisance cardiaque – Obésité – Chirurgie bariatrique.

SUMMARY

Obesity is one of the most prevalent comorbidities associated with heart failure resulting in diagnostic, prognostic and therapeutic issues. Obesity is a risk factor of heart failure but seems to be protective in heart failure patients. Obese patients have a longer waiting time on list. Severe obesity is associated with a worse prognosis after heart transplantation. International guidelines have recently been updated making moderately obese patients suitable for heart transplantation (body mass index < 35 kg/m²). However, more severely obese patients should lose weight before transplantation. Bariatric surgery for these patients seems promising but needs to be evaluated in this high-risk population.

Keywords : Heart transplantation – Heart failure – Obesity – Bariatric surgery.

Obésité et insuffisance cardiaque : une relation complexe

Lorsque l'on se fonde sur les données de registres multicentriques, plus représentatives que celles des essais cliniques avec critères d'exclusion parfois stricts, l'obésité apparaît comme étant une comorbidité particulièrement fréquente chez les patients insuffisants cardiaques. Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, plus de 1/4 des patients seraient obèses (1). La prévalence de l'obésité serait encore plus importante dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (supérieure à 1/3) [1]. Ces données proviennent principalement de registres américains. L'obésité est un facteur de risque d'insuffisance cardiaque. L'incidence de l'insuffisance cardiaque dans la cohorte Framingham était nettement plus élevée chez les patients en surpoids ou obèses en comparaison des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) entre 18,5 et 25 kg/m², y compris après ajustement sur les

facteurs de risque cardiovasculaire. La relation est quasi linéaire entre IMC et risque relatif (RR) d'insuffisance cardiaque : + 5% chez l'homme et + 7% chez la femme pour chaque augmentation de 1 point de l'IMC (2). Les mécanismes suspectés sont multiples : insulino-résistance, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, inflammation systémique, dysfonction endothéliale, etc. L'obésité modérée est un facteur protecteur dans l'insuffisance cardiaque, comme dans d'autres pathologies chroniques. Plusieurs méta-analyses retrouvent une relation en U entre IMC et mortalité dans l'insuffisance cardiaque (aussi bien en cas de fraction d'éjection altérée que préservée) : les IMC extrêmes (< 18,5 et > 35 kg/m²) sont associés à une surmortalité. Le sous-groupe de patients le moins à risque semble être celui des patients "modérément" obèses, dont l'IMC est compris entre 30 et 35 kg/m² (3, 4). Enfin, la perte de poids chez le patient insuffisant cardiaque, surtout si celle-ci est involontaire, est un marqueur pronostique péjoratif. L'European Society

* Service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, Institut de cardiologie, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

** Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-VI, Paris.

of Cardiology (ESC) définit la cachexie chez le patient insuffisant cardiaque comme une perte de poids > 6% en 6 à 12 mois (non liée à des œdèmes traités par diurétiques). Ces patients ont une qualité et une quantité de vie moins importantes (5).

La relation, fréquente, entre obésité et insuffisance cardiaque est donc complexe. L'obésité apparaît dans l'insuffisance cardiaque comme un "facteur de risque protecteur": facteur de risque de développer la maladie, mais facteur protecteur une fois que la maladie est survenue (pour les obésités modérées).

Obésité sur liste d'attente de transplantation cardiaque

Du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2015, 729 nouveaux patients ont été inscrits sur liste de transplantation cardiaque dans notre centre. Dix patients avaient un IMC > 35 kg/m² (1,3%), et l'IMC de 71 patients était situé entre 30 et 35 kg/m² (9,7%). En analyses univariées, la mortalité en liste et les sorties de liste pour aggravation de la maladie étaient nettement plus fréquentes chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m²) que chez les patients non obèses (IMC entre 18,5 et 30 kg/m²): 28,4% contre 14,3% (p = 0,001). De la même façon, le pourcentage de patients greffés durant cette période était plus faible dans le groupe des patients obèses (60,4% contre 78,4%). La durée d'attente sur liste des patients obèses était supérieure à celle des sujets non obèses (IMC > 30 kg/m²: médiane = 3,2 mois, quartile 1 = 0,3 mois, quartile 3 = 7,4 mois; IMC entre 18,5 et 30 kg/m²: médiane = 0,8 mois, quartile 1 = 0,2 mois, quartile 3 = 3,9 mois; p < 0,01 [figure 1]).

Des résultats similaires sont rapportés dans la littérature. Les données du registre du United Network of Organ Sharing (UNOS) ont permis d'analyser l'impact de l'IMC sur l'accès à la greffe de plus de 27 000 patients nouvellement inscrits sur liste de transplantation cardiaque (6). Dans ce registre, 20,4% et 6,3% des patients avaient, respectivement, un IMC compris entre 30 et 35 ou supérieur à 35 kg/m². Au cours du temps, on constate une augmentation continue de la prévalence de l'obésité chez les patients nouvellement inscrits (IMC > 30 kg/m² = 14,1% entre 1987 et 1989 contre 28,7% pour la période la plus récente). En analyses multivariées, la probabilité d'être greffé est diminuée de 35% en cas d'IMC situé entre 30 et 35 kg/m² et de 46% pour les IMC > 35 kg/m² en comparaison des patients dont l'IMC est compris entre 18,5 et 25 kg/m². La durée d'attente augmente avec l'IMC (médiane = 56 jours pour les IMC entre 18,5 et 25 contre 134 jours pour les IMC > 35 kg/m²).

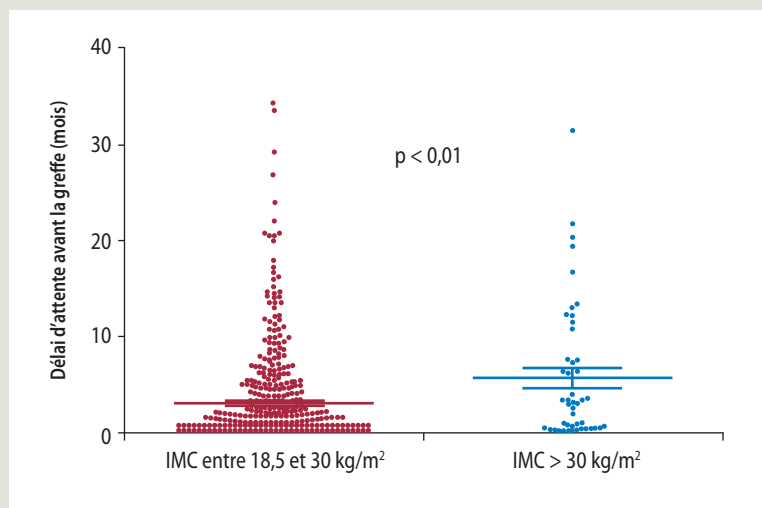


Figure 1. Délai d'attente sur liste de transplantation cardiaque (entre l'inscription et la transplantation cardiaque) : les patients ayant un IMC > 30 kg/m² ont une durée d'attente plus importante.

Malgré une durée d'attente plus longue chez les patients obèses, l'IMC n'était pas un facteur de risque de décès sur liste. Seuls les patients atteints d'obésité sévère (IMC > 35 kg/m²) et attendant une transplantation à caractère urgent (statut UNOS 1) avaient une surmortalité comparativement aux autres groupes (6).

Immédiatement après la greffe

Du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2015, 523 patients ont été opérés d'une transplantation cardiaque isolée dans notre centre. L'IMC moyen des receveurs était de 24,3 ± 3,9 kg/m². Quarante-six patients (8,8%) avaient un IMC supérieur à 30 kg/m²; seuls 5 patients avaient (0,9%) un IMC supérieur à 35 kg/m². Les *mismatches* de poids (poids du donneur < 80% du poids du receveur) étaient plus fréquents chez les patients ayant un IMC > 30 kg/m² (n = 13 soit 28% contre n = 31 soit 6%; p < 0,01). Malgré l'obésité et les *mismatches* de poids, en analyse univariée, la survie après greffe des patients ayant un IMC > 30 kg/m² était comparable à celle des patients ayant un IMC situé entre 18,5 et 30 kg/m² (p = 0,90) [figure 2, p. 114]. Les dysfonctions primaires du greffon étaient aussi fréquentes dans les 2 groupes. Le greffon des patients ayant un IMC > 30 kg/m² ne semble pas avoir été particulièrement sélectionné pour expliquer ces bons résultats: la fréquence des *mismatches* de sexe (donneur femme/receveur homme), la durée d'ischémie et l'âge des donneurs étaient comparables dans les 2 groupes.

Recommandations internationales : évolution en 10 ans

L'International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) édite régulièrement des recommandations sur les critères de mise sur liste d'attente de transplantation cardiaque. En 2006, un IMC supérieur à 30 kg/m² était considéré comme une contre-indication relative à la mise sur liste d'attente du fait de l'augmentation du risque de complications postopératoires qu'on le suspectait d'induire (11). Les publications plus récentes citées plus haut ont permis de montrer l'absence de surmortalité après une greffe cardiaque des patients modérément obèses (IMC situé entre 30 et 35 kg/m²) et de modifier les recommandations, réactualisées en 2016. Désormais, un IMC > 35 kg/m² est une contre-indication relative à la greffe (12).

Moyens d'action

Les seuils d'intervention sont désormais bien admis. Il n'existe pas de preuve de l'intérêt de la perte de poids chez le patient insuffisant cardiaque présentant une obésité modérée (IMC entre 30 et 35 kg/m²), même en cas d'inscription sur liste de transplantation cardiaque (5, 12). En revanche, au-delà d'un IMC de 35 kg/m², l'ESC et l'ISHLT recommandent une perte de poids permettant d'atteindre un IMC < 35 kg/m² (grade IIa, niveau de preuve B), tant en cas d'insuffisance cardiaque stabilisée sous traitement que chez le candidat à la transplantation (5, 12, 13).

Une évaluation et un suivi spécialisés en nutrition sont les étapes prioritaires et indispensables à la prise en charge du patient atteint d'insuffisance cardiaque et d'obésité. L'association d'une prise en charge diététique et comportementale et d'une activité physique reste indispensable, mais est souvent mise en échec à long terme (13). Selon les recommandations de l'ESC sur la prévention cardiovasculaire, une prise en charge médicamenteuse (orlistat) ou chirurgicale (chirurgie bariatrique) peut être proposée aux patients ayant un IMC > 40 kg/m², ou > 35 kg/m² en cas d'association avec des comorbidités "à haut risque", parmi lesquelles l'insuffisance cardiaque (13).

L'orlistat est un inhibiteur de la lipase gastrique et pancréatique permettant de diminuer de 30 % l'absorption des graisses ingérées (14). La perte de poids en cas de traitement par orlistat est modeste, de l'ordre de 3 kg. La tolérance digestive limite son utilisation : 16 à 40 % des patients se plaignent de stéatorrhée, de selles impérieuses, voire d'incontinence anale (7 % des

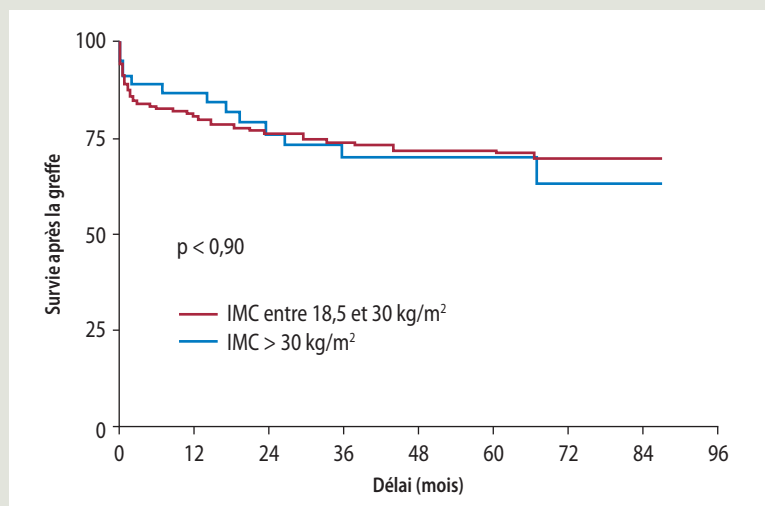


Figure 2. Survie après transplantation cardiaque en fonction de l'IMC avant la greffe : la survie dans les suites de la transplantation cardiaque est comparable entre les groupes d'IMC.

Les données de l'UNOS ont été analysées dans une étude incluant près de 20 000 transplantations cardiaques (7). En analyses multivariées, les patients ayant un IMC > 35 kg/m² ont une survie moins importante que les patients dont l'IMC est compris entre 18,5 et 25 kg/m² : augmentation du RR de décès de 18 %, survie à 1 et 10 ans de, respectivement, 91,4 % et 41,6 % contre 90,9 % et 52 %. Cet effet délétère de l'IMC sur la survie avant la greffe n'est pas retrouvé pour les patients en surpoids ou présentant une obésité modérée (7).

Les données concernant la morbidité chez les patients obèses dans les suites de la transplantation sont moins robustes. Les résultats d'une étude menée sur la plus importante cohorte suggèrent une augmentation du risque d'infection (nécessitant une antibiothérapie parentérale ou mettant en jeu le pronostic vital) chez les patientes de sexe féminin ayant un IMC > 35 kg/m² (8). Cependant, la qualité méthodologique et le nombre de patients inclus dans certaines analyses rétrospectives limitent fortement la portée de ces conclusions. Rappelons que, en chirurgie cardiaque conventionnelle, l'obésité est un facteur de risque reconnu de complications postopératoires. Les données les plus robustes sont issues de cohortes de patients opérés de pontages coronaires. Les infections du site opératoire (cicatrice sternale et/ou cicatrice de prélèvement de la veine saphène) sont nettement plus fréquentes chez les patients obèses, le risque étant augmenté dès un IMC > 30 kg/m² (9, 10) et se majorant avec l'IMC (10). L'obésité (IMC > 30 kg/m²) augmente également le risque de complications respiratoires postopératoires (9) ainsi que la durée d'hospitalisation (10).

patients) [14]. Seule une petite étude a évalué l'intérêt de l'orlistat chez 21 patients obèses insuffisants cardiaques. On observe une perte de poids de 4 kg, une amélioration fonctionnelle (stade NYHA [New York Health Association], test de marche de 6 minutes, amélioration du score de qualité de vie) et une bonne tolérance de la molécule (15). L'expérience rapportée dans la littérature et la perte de poids sont cependant limitées.

La chirurgie bariatrique a démontré son efficacité chez le patient non insuffisant cardiaque présentant une obésité morbide : elle améliore la survie, la qualité de vie et la prise en charge de comorbidités associées à l'obésité, comme le diabète (16). Plusieurs techniques chirurgicales sont possibles : anneau gastrique, *sleeve* gastrectomie, *bypass*. Les pertes de poids sont importantes après chirurgie et dépendent de la technique employée (baisse de l'IMC allant de 11 à 21 kg/m², en fonction de la technique). La mortalité postopératoire est faible, inférieure à 0,4% à 30 jours, mais 3 à 7% des patients sont réopérés (16). Outre les modifications radicales du point de vue de l'alimentation, imposées par ces chirurgies et parfois difficiles à accepter, certains effets indésirables peuvent limiter la qualité de vie (*dumping syndrome*, reflux gastro-œsophagien, hypoglycémies). Ces patients nécessitent un suivi au long cours, tant sur le plan diététique, comportemental que médical (prévention des carences, etc.).

La chirurgie bariatrique n'a pas été évaluée de façon prospective dans l'insuffisance cardiaque, où le risque opératoire habituel est 5 à 8 fois plus élevé que dans la population générale. Dans une analyse rétrospective avant/après, 524 patients atteints d'insuffisance cardiaque ayant eu une chirurgie bariatrique ont vu leur taux de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque décompensée diminuer (17). L'appréciation de la chirurgie bariatrique dans l'insuffisance cardiaque est encore plus limitée dans l'insuffisance cardiaque grave. Outre quelques cas cliniques, 3 publications rapportent une expérience rétrospective limitée de la chirurgie bariatrique dans un contexte d'insuffisance cardiaque terminale et/ou chez des candidats potentiels

à la transplantation cardiaque et/ou encore chez des patients sous assistance monoventriculaire gauche (effectif total de 23 patients) [18-20]. La chirurgie bariatrique semble bien tolérée chez ces patients à risque, même si une évaluation précise de la morbidité n'est pas possible du fait de la faiblesse des effectifs. La chirurgie a permis une perte de poids importante, une amélioration fonctionnelle et en termes de qualité de vie, une diminution des réhospitalisations et, à certains patients, un accès à la transplantation. Ces techniques chirurgicales semblent prometteuses mais nécessitent d'être évaluées plus largement (intérêt des registres).

Conclusion

L'obésité n'est plus une contre-indication à la transplantation cardiaque. Toutefois, le niveau d'obésité est déterminant pour la stratification du risque et la prise en charge.

Les patients dont l'IMC est compris entre 30 et 35 kg/m² restent des candidats acceptables à la greffe. Leur accès à la greffe est plus compliqué (durée d'attente plus longue, risque de décès sur liste probablement plus élevé), mais leur mortalité après greffe est similaire à celle des patients non obèses. Par ailleurs, du fait du paradoxe de l'obésité dans l'insuffisance cardiaque et du risque qu'une perte de poids importante fait encourir au patient en insuffisance cardiaque avancée, seul un suivi diététique adapté doit être préconisé, avec comme principal objectif une stabilisation du poids (pas de preuve de l'intérêt d'une perte de poids).

En revanche, la mortalité sur liste d'attente et la mortalité après greffe des patients plus sévèrement obèses (IMC > 35 kg/m²) augmente. Ces patients sont probablement de mauvais candidats à la greffe et doivent bénéficier d'une prise en charge diététique plus agressive avant la transplantation. La place de la chirurgie bariatrique avant la greffe reste à définir dans cette population à haut risque opératoire, mais les premières expériences semblent être encourageantes. ■

G. Coutance, S. Ouldamar et S. Varnous déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2281-93.
2. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
3. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes* 2014;38:1110-4.
4. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:1428-34.

5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD; Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; epub ahead of print.
6. Weiss ES, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Impact of recipient body mass index on organ allocation and mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1150-7.
7. Russo MJ, Hong KN, Davies RR et al. The effect of body mass index on survival following heart transplantation: do outcomes support consensus guidelines? *Ann Surg* 2010;251:144-52.

8. Grady KL, White-Williams C, Naftel D et al. Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. *Cardiac Transplant Research Database (CTRD) Group. J Heart Lung Transplant* 1999;18:750-63.
9. Alam M, Siddiqui S, Lee VV et al. Isolated coronary artery bypass grafting in obese individuals: a propensity matched analysis of outcomes. *Circ J* 2011;75:1378-85.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 115)

- 10.** Terada T, Johnson JA, Norris C et al. Severe Obesity Is Associated With Increased Risk of Early Complications and Extended Length of Stay Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
- 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.** Mehra MR, Canter CE, Hannan MM; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):1-23.
- 13.** Perk J, De Backer G, Gohlke H; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- 14.** Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:817-21.
- 15.** Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, Williams K, Haddad H. Effect of Orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. *Congest Heart Fail* 2005;11:118-23.
- 16.** Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016;387:1947-56.
- 17.** Shimada YJ, Tsugawa Y, Brown DF, Hasegawa K. Bariatric Surgery and Emergency Department Visits and Hospitalizations for Heart Failure Exacerbation: Population-Based, Self-Controlled Series. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:895-903.
- 18.** Chaudhry UI, Kanji A, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS, Needleman BJ. Laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients with end-stage heart failure and left ventricular assist device: medium-term results. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:88-93.
- 19.** Wikiel KJ, McCloskey CA, Ramanathan RC. Bariatric surgery: a safe and effective conduit to cardiac transplantation. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:479-84.
- 20.** Ramani GV, McCloskey C, Ramanathan RC, Mathier MA. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin Cardiol* 2008;31:516-20.