

Université de Montréal

**Modulation du système sympathique et  
du système rénine-angiotensine  
chez le patient insuffisant cardiaque :  
quantification de l'effet pharmacologique par  
l'épreuve d'effort sous-maximal**

par

Martine Blanchet, B.Sc., M.Sc.

Institut de Cardiologie de Montréal,  
Département de médecine,  
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de *philosophiæ doctor*  
en sciences biomédicales

Mars 2007

© Martine Blanchet, 2007





**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Modulation du système sympathique  
et du système rénine-angiotensine  
chez le patient insuffisant cardiaque :  
quantification de l'effet pharmacologique  
par l'épreuve d'effort sous-maximal**

Présentée par :

**Martine Blanchet, B.Sc., M.Sc.**

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

**Dr Eileen O'meara, président-rapporteur  
Dr Michel White, directeur de recherche  
Dr Louise Béliveau, membre du jury  
Dr Paul Poirier, examinateur externe  
Dr Éric Thorin, représentant du doyen de la FES**

## Résumé

**Rationnel** — L'insuffisance cardiaque (IC) est caractérisée par de multiples altérations des systèmes neurohormonaux, notamment les systèmes sympathique (SN $\Sigma$ ), parasympathique (SNP $\Sigma$ ) et rénine-angiotensine (SRAA). La modulation du SN $\Sigma$  et du SRAA permet l'amélioration de l'issue clinique de ces patients. Cependant, le rôle d'agents modulateurs de ces systèmes sur la capacité à l'effort n'est pas clair. Une des raisons expliquant la grande variabilité des résultats sur les paramètres de capacité à l'effort chez cette population inclut le manque de standardisation des méthodes d'évaluation à l'effort.

**Méthodes et résultats** — Nos travaux se divisent en trois thèmes étudiant le rôle des trois grands systèmes neurohormonaux sur différents paramètres à l'effort des patients avec IC en comparaison avec des sujets sains. Nous avons également tenté de vérifier si l'administration d'agents modulateurs de ces systèmes avait un impact sur la capacité à l'effort de ces patients. Malgré un SN $\Sigma$  préalablement suractivé par la maladie, nous avons observé une activation supplémentaire de ce système, évalué par à l'effort au froid. L'administration de  $\beta$ -bloqueurs permettait une amélioration de la capacité d'endurance chez ces patients. Nous avons également observé un délai de la récupération de la fréquence cardiaque post-effort des patients en comparaison aux sujets sains, suggérant un déséquilibre entre les SN $\Sigma$  et P $\Sigma$ . L'administration de  $\beta$ -bloqueurs n'a cependant démontré aucun changement sur ce paramètre. Finalement, nous avons observé une amélioration de la capacité à l'effort sous-maximale suite à une double suppression du SRAA, utilisant l'addition d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Malgré l'amélioration de la capacité sous-maximale apportée par les deux traitements évalués, aucune amélioration de la capacité à l'effort maximale n'a été observée.

**Conclusion** — Ces résultats confirment le rôle de la suractivation des systèmes neurohormonaux sur la limitation à l'effort et suggèrent qu'une modulation agressive de ces systèmes améliore l'endurance de ces patients, sans améliorer la capacité à l'effort maximale. Ceci suggère une meilleure sensibilité de l'épreuve sous-maximale en réponse au traitement chez cette population.

**Mots-clés** — Insuffisance cardiaque, limitation à l'effort, système nerveux autonome, bêtabloqueurs, antagonistes de l'angiotensine, évaluation thérapeutique

## **Abstract**

**Rational-** Neurohormonal over-activation is the hallmark of patients with heart failure, including sympathetic and parasympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system suractivation. The modulation of those systems, through treatment, improves outcomes in this population. However, conflicting results arise when evaluating those treatments on exercise capacity. A possible explanation for this could be the lack of standardisation of exercise testing.

**Methods and results** - Our research projects are divided in three themes, looking at the role of those three neurohormonal systems on exercise parameters in patients with heart failure compared to healthy volunteer. In addition, we wanted to determine the impact of an aggressive therapy that modulates those neurohormonal systems on exercise capacity in this population. Although sympathetic nervous system is already over-activated in heart failure, we observed an additional sympathetic activation when patients were tested in a cold environment during exercise, resulting in a decrease in submaximal exercise tolerance. Treatment with  $\beta$ -blocker showed a decrease of cold impairment and an increase in submaximal exercise capacity. Moreover, we observed an impaired heart rate recovery in patients compared to healthy subjects, suggesting an imbalance between sympathetic and parasympathetic systems.  $\beta$ -blockers failed to improve heart rate recovery at 1, 2 and 3 minutes post-exercise. Finally, we observed an improvement in submaximal exercise tolerance following a dual suppression of renin-angiotensin system with angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor. In the later study, as well as the former, although those neurohormonal antagonist agents showed an improvement in submaximal exercise capacity, maximal exercise capacity did not change.

**Conclusion** — Our results confirmed the role of neurohormonal over-activation in exercise intolerance in patients with heart failure and suggested that an aggressive neurohormonal blockade improve exercise endurance without any improvement in maximal exercise capacity. Those results suggest the better sensitivity of submaximal exercise test to assess therapeutic efficacy in those patients.

**Key words** — Heart failure, exercise intolerance, autonomic nervous system, beta-blockers, angiotensin antagonist, therapeutic assessment

## Table des matières

<b>Résumé</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>iv</b>
<b>Table des matières</b>	<b>v</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>x</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>xi</b>
<b>Liste des annexes</b>	<b>xiv</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>xv</b>
<b>Remerciements</b>	<b>xvi</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Recension des écrits</b>	<b>4</b>
<b>1. Définition de l'insuffisance cardiaque</b>	<b>4</b>
1.1. Incidence et prevalence de l'insuffisance cardiaque	5
1.2. Type de présentation de l'insuffisance cardiaque	6
1.2.1. Présentation aiguë versus chronique	6
1.2.2. Dysfonction systolique versus diastolique	7
1.2.2.1. Fonction ventriculaire gauche diminuée	7
1.2.2.2. Fonction ventriculaire gauche préservée	8
1.3. Présentations cliniques de l'insuffisance cardiaque	10
1.4. Classification	11

<b>2. Adaptations physiologiques et physiopathologiques et limitation à l'effort en insuffisance cardiaque</b>	<b>12</b>
2.1. Principes physiologiques de l'adaptation à l'effort en insuffisance cardiaque	12
2.2. Mécanisme de Frank Starling au repos et à l'effort	16
2.3. Régulation du système nerveux autonome	21
2.3.3. Stimulation du système sympathique	21
2.3.3.3. Désensibilisation des récepteurs $\beta$	23
2.3.3.4. Moyens d'évaluation du système sympathique	24
2.3.4. Système parasympathique et baroréflexe	27
2.3.4.5. Moyens d'évaluation du système parasympathique	27
2.3.4.6. Baroréflexes et limitation à l'effort	28
2.4. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone	30
2.4.1. Effets vasoconstricteurs du SRAA : impact sur la postcharge	30
2.4.2. Régulation volémique par le SRAA : effets sur la précharge	31
2.4.3. Mécanismes d'action de l'activation du SRAA	31
2.4.4. Conséquences de la suractivation du SRAA à long terme	33
2.4.5. Effet du système rénine-angiotensine sur la limitation à l'effort	34
2.5. Activation d'autres systèmes neurohormonaux, inflammatoires et oxydatifs	36
2.5.1. Fonction endothéliale vasculaire	36
2.5.2. Peptides natriurétiques	38
2.5.3. Inflammation	39
2.5.4. Stress oxydatif	39
2.6. Remodelage ventriculaire	42



<b>3. Évaluation de capacité à l'effort en insuffisance cardiaque</b>	<b>44</b>
3.1. Épreuve d'effort maximal	47
3.1.1. Paramètres hémodynamiques et ventilatoires à l'effort maximal	48
3.1.1.1. Fréquence cardiaque	48
3.1.1.2. Paramètres ventilatoires	51
3.1.2. Types d'épreuves maximales	55
3.1.2.3. Protocoles progressifs à paliers	56
3.1.2.4. Protocoles progressifs en rampe	57
3.1.2.5. Test de marche de 6 minutes	60
3.2. Épreuves d'effort sous-maximal	62
3.2.1. Types d'épreuves sous-maximales à charge constante	62
3.3. Comparaison des épreuves maximales et sous-maximales	67
<b>4. Influence de traitements pharmacologiques sur la capacité fonctionnelle en insuffisance cardiaque</b>	<b>68</b>
4.1. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur la capacité fonctionnelle en insuffisance cardiaque	68
4.1.1. Effets physiologiques des $\beta$ -bloqueurs	69
4.1.2. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur les événements cardiovasculaires et la classe fonctionnelle	70
4.1.3. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur les paramètres de repos	73
4.1.4. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur la réponse à l'effort maximal	73
4.1.5. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur la réponse à l'effort sous-maximal	77
4.2. Effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur la capacité fonctionnelle en insuffisance cardiaque	79
4.2.1. Effets physiologiques des IECA	79

4.2.2. Effets des IECA sur les événements cardiovasculaires _____	79
4.2.3. Effets des IECA sur la réponse à l'effort maximal _____	81
4.2.4. Effets des IECA sur la réponse à l'effort sous-maximal _____	82
4.3. Effets des bloqueurs de récepteurs de l'angiotensine sur la limitation à l'effort en insuffisance cardiaque _____	84
4.3.1. Effets physiologiques des BRA _____	85
4.3.2. Effets des BRA sur les événements cardiovasculaires _____	85
4.3.3. Effets des BRA sur la réponse à l'effort maximal _____	87
4.3.4. Effets de la combinaison IECA et BRA sur la réponse à l'effort en insuffisance cardiaque _____	88
4.3.5. Effets de la combinaison d'IECA et de BRA les événements cardiovasculaires _____	89
4.3.6. Effets de la combinaison d'IECA et de BRA sur la réponse à l'effort maximal _____	91
<b>Problématique</b> _____	<b>100</b>
<b>Expérimentations</b> _____	<b>103</b>
<b>Étude 1.</b> Effets de l'exposition au froid sur la performance à l'effort sous-maximal et sur l'activation adrénergique chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive : Effets d'un blocage $\beta$ -adrénergique (American Journal of Cardiology 2003;92:548–553) _____	<b>104</b>
<b>Étude 2.</b> Diminution de la récupération de la fréquence cardiaque chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive : Effet des bêta-bloqueurs (Journal of Cardiac Failure 2003; 9(4): 296-301) _____	<b>128</b>
<b>Étude 3.</b> Effets de la combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'irbesartan sur la capacité à l'effort maximal et sous-maximal et sur l'activation neurohumorale chez des	

patients avec insuffisance cardiaque congestive (American Heart Journal 2005;149:938-938) _____	156
<b>Discussion</b> _____	<b>184</b>
<b>Perspectives</b> _____	<b>197</b>
<b>Bibliographie</b> _____	<b>199</b>
<b>Annexes</b> _____	<b>i</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I. Présentation clinique de l'insuffisance cardiaque</b>	<b>10</b>
<b>Tableau II. Classification fonctionnelle de la NYHA</b>	<b>11</b>
<b>Tableau III. Classification de la limitation de la capacité fonctionnelle des patients avec insuffisance cardiaque</b>	<b>54</b>
<b>Tableau IV. Études cliniques majeures avec <math>\beta</math>-bloqueurs en insuffisance cardiaque</b>	<b>71</b>
<b>Tableau V. Effets des <math>\beta</math>-bloqueurs sur les paramètres de repos</b>	<b>74</b>
<b>Tableau VI. Effets des <math>\beta</math>-bloqueurs sur les paramètres d'effort maximaux</b>	<b>75</b>
<b>Tableau VII. Études cliniques majeures avec IECA en IC</b>	<b>80</b>
<b>Tableau VIII. Études cliniques majeures avec les BRA en insuffisance cardiaque</b>	<b>86</b>
<b>Tableau IX. Études cliniques majeures avec la combinaison IECA + BRA en IC</b>	<b>90</b>
<b>Tableau X. Données sur la capacité à l'effort avec la combinaison IECA + BRA en IC</b>	<b>96</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b>	<b>Courbes pression-volume en insuffisance cardiaque de type systolique _____</b>	<b>8</b>
<b>Figure 2.</b>	<b>Courbes pression-volume en insuffisance cardiaque de type diastolique _____</b>	<b>9</b>
<b>Figure 3.</b>	<b>Modèle multisystémique de l'exercice _____</b>	<b>13</b>
<b>Figure 4.</b>	<b>Déterminants de la consommation d'oxygène selon le modèle de Fick _____</b>	<b>14</b>
<b>Figure 5.</b>	<b>Adaptations aiguës et chroniques _____</b>	<b>16</b>
<b>Figure 6.</b>	<b>Mécanisme de Frank-Starling _____</b>	<b>18</b>
<b>Figure 7.</b>	<b>Paramètres hémodynamiques à l'effort maximal chez des sujets normaux et des patients avec insuffisance cardiaque _____</b>	<b>20</b>
<b>Figure 8.</b>	<b>Voies de formation de l'All et rôle des récepteurs à l'All _____</b>	<b>33</b>
<b>Figure 9.</b>	<b>Loi de Laplace _____</b>	<b>44</b>
<b>Figure 10.</b>	<b>Fréquence cardiaque sur le temps de remplissage et le temps de contraction _____</b>	<b>50</b>
<b>Figure 11.</b>	<b>Plateau de la <math>VO_2</math> _____</b>	<b>53</b>
<b>Figure 12.</b>	<b>Protocole Bruce _____</b>	<b>57</b>
<b>Figure 13.</b>	<b>Protocole progressif en rampe _____</b>	<b>59</b>
<b>Figure 14.</b>	<b>Comparaison protocoles en rampe et Bruce _____</b>	<b>60</b>
<b>Figure 15.</b>	<b>Protocole sous-maximal et maximal combiné _____</b>	<b>66</b>
<b>Figure 16.</b>	<b>Méta-analyse sur l'effet des <math>\beta</math>-bloqueurs sur la classe fonctionnelle _____</b>	<b>72</b>
<b>Figure 17.</b>	<b>Méta-analyse sur l'effet des <math>\beta</math>-bloqueurs sur la <math>VO_2</math> pic76</b>	

<b>Figure 18.</b>	<b>Méta-analyse sur l'effet des <math>\beta</math>-bloqueurs sur la distance de marche d'un test de marche de 6 minutes</b>	<b>77</b>
<b>Figure 19.</b>	<b>Méta-analyse sur l'effet des <math>\beta</math>-bloqueurs sur la durée d'effort sous-maximal</b>	<b>78</b>
<b>Figure 20.</b>	<b>Losartan + IECA versus IECA seul sur la <math>VO_2</math> pic (A) et la capacité fonctionnelle (B)</b>	<b>93</b>
<b>Figure 21.</b>	<b>Effet de la combinaison IECA + BRA sur la qualité de vie et la <math>VO_2</math> pic</b>	<b>94</b>
<b>Figure 22.</b>	<b>Effet de la combinaison IECA + BRA les concentrations de NE et rénine</b>	<b>95</b>

## ÉTUDE 1

<b>Figure 1.</b>	<b>Exercise duration for the submaximal exercise tests at 20°C</b>	<b>125</b>
<b>Figure 2.</b>	<b>NE levels measured during the submaximal tests at 20°C (A) and -8°C (B)</b>	<b>126</b>

## ÉTUDE 2

<b>Figure 1.</b>	<b>Absolute HRR following maximal exercise for healthy subjects vs patients with heart failure before and after beta-blocker</b>	<b>153</b>
<b>Figure 2.</b>	<b>HRR expressed in percent (HRR/HR reserve x 100) following maximal exercise for healthy subjects vs patients with heart failure before and after beta-blockers.</b>	<b>154</b>

**ÉTUDE 3**

- Figure 1. Change in submaximal exercise time in response to placebo versus irbesartan\_\_\_\_\_ 181**
- Figure 2. Plasma norepinephrine and angiotensin-II levels for healthy controls and for patients treated with irbesartan or placebo\_\_\_\_\_ 182**

## Liste des annexes

- Annexe i. Exemples de questions pour prédire la capacité à l'effort \_\_\_\_\_ i**
- Annexe ii. Nomogramme pour prédire la capacité à l'effort \_\_\_\_\_ ii**



## Liste des abréviations

(a-v)O <sub>2</sub> - Différence artérioveineuse en oxygène	NE- Norépinéphrine
Ach- Acétylcholine	NO- Oxyde nitrique
All- angiotensine II	NYHA- <i>New York Heart Association</i>
ANP- Peptide Natriuretique de l'oreillette ( <i>Atrial natriuretic peptide</i> )	PCWP- Pression capillaire pulmonaire bloquée ( <i>pulmonary capillary wedge pressure</i> )
AVP- Arginine-vasopressine	PTDVG- Pression télédiastolique du ventricule gauche
BNP- Peptide Natriuretique du cerveau ( <i>Brain natriuretic peptide</i> )	Qc- Débit cardiaque
BRA- Bloqueurs du récepteur AT <sub>1</sub> à l'angiotensine	RER- Ratio d'échange respiratoire
CV- Capacité vitale pulmonaire	RFc- Récupération de la fréquence cardiaque
E- Épinéphrine	SNPΣ- Système nerveux parasympathique
ECA- Enzyme de conversion de l'angiotensine	SNΣ- Système nerveux sympathique
ET-1- Endothéline	SRAA- Système rénine-angiotensine-aldostérone
Fc- Fréquence cardiaque	SV- Seuil ventilatoire
FEV <sub>1</sub> - Volume d'expiration forcé en 1 seconde	TNF-α- Facteur de nécrose alpha ( <i>Tumor necrosis factor-alpha</i> )
FEVG- Fraction d'éjection du ventricule gauche	VE- Ventilation par minute
Hb- Hémoglobine	VE/VCO <sub>2</sub> - Efficacité ventilatoire
IC- Insuffisance cardiaque	VES- Volume d'éjection systolique
IL-6- Interleukine-6	VG- Ventricule gauche
IM- Infarctus du myocarde	VO <sub>2</sub> max- Consommation d'oxygène maximale
IMC- Indice de masse corporelle	VO <sub>2</sub> pic- Consommation d'oxygène maximale atteinte
MET- Équivalent métabolique	VTDVG- Volume télédiastolique du ventricule gauche
MVO <sub>2</sub> - Consommation en O <sub>2</sub> du myocarde	

## Remerciements

C'est avec grand honneur que je dois remercier mon directeur de thèse, le Dr Michel White, cardiologue, FACC, FRCPC, directeur du programme de recherche en insuffisance cardiaque de l'Institut de cardiologie de Montréal. Il m'a apporté la rigueur de la recherche clinique, ainsi que la passion pour la médecine. Il m'a également inspiré la motivation à aller jusqu'au bout de mes aspirations et de mes ambitions.

Je ne pourrais oublier l'aide de la Dre Hélène Perrault, PhD, professeure au Département de kinésiologie et d'éducation physique et maintenant au bureau du vice-principal exécutif de l'Université McGill. Hélène, vous m'avez apporté beaucoup dans la compréhension des principes de physiologie appliquée. Vous m'avez ouvert les bras dans votre équipe de recherche et m'avez permis d'échanger la « science » avec vos étudiants gradués. Cette aide a été déterminante dans mon apprentissage et mon développement en tant que chercheuse.

Durant mon parcours, j'ai eu la chance d'avoir les précieux conseils du Dr Paul Poirier, cardiologue, MD, PhD, FACC, FRCPC et directeur très impliqué d'une quinzaine d'étudiants gradués. Il m'a offert la possibilité d'échanger avec son équipe d'étudiants, de kinésiologues et d'infirmières, que je tiens d'ailleurs à remercier également pour l'immense aide qu'ils m'ont tous accordée, de près et de loin.

Je tiens également à remercier toute l'équipe de recherche en insuffisance cardiaque du Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal. À toi, Hélène, pour ton aide en lien avec la coordination des projets de recherches et le recrutement des patients. Merci également à Maryse Desjardins, assistante administrative d'une aide incontestable durant mes années passées dans l'équipe et merci à Lucette Whittom pour m'avoir bien enseigné les bonnes pratiques cliniques et en étant d'une bonne écoute. Merci à toute l'équipe du Centre ÉPIC de l'ICM, pour votre aide lors des tests aux laboratoires d'effort et pour la coordination des projets, spécialement à

vous, Marie, Julie et Lucie. Merci aux Drs Martin Juneau et Anil Nigam, pour leur aide précieuse au cours de mon cheminement.

Bien entendu, je tiens à remercier tous mes proches et amis qui m'ont supportée durant toutes ces années, même dans les moments les plus ardues. Merci à vous tous qui avez partagé avec moi les développements de mon parcours, qu'ils soient noirs ou blancs. Emmanuel, je ne pourrais avoir les mots pour exprimer combien ta présence et la confiance que tu m'accordes m'ont été d'un grand réconfort et m'ont permis de persévérer. Annie, ta présence, ta joie de vivre, ton écoute et le partage avec toi des hauts et des bas du PhD m'ont apporté beaucoup. Merci de ta complicité et d'avoir été ma compagne d'entraînement. François, ta présence, ton soutien, ta compréhension et tes conseils m'ont été déterminants, et ce, dès le début de mon parcours aux études supérieures. Merci à mes parents, à Patrick et Nathalie et à tous ceux et celles qui ont été présents pour moi.

*À Emmanuel, pour tout.  
Simplement.*

## **Introduction**

L'IC est un fléau grandissant, touchant chaque année de plus en plus de Canadiens. Ce syndrome cause plusieurs altérations au niveau de plusieurs systèmes dans le but de préserver un débit cardiaque adéquat pour permettre aux patients atteints de fonctionner normalement dans la vie de tous les jours. Cependant, ces altérations, tantôt adaptatives, deviendront rapidement maladaptatives. Les traitements pharmacologiques disponibles à ce jour permettent une grande amélioration, non seulement de l'issue clinique des patients, mais également des symptômes de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie. Toutefois, les bénéfices additionnels des nouveaux agents ou des nouvelles combinaisons d'agents dans le traitement de cette condition deviennent difficilement détectables cliniquement. Une méthode d'évaluation de l'efficacité thérapeutique devient alors essentielle. Les méthodes d'évaluation à l'effort, spécialement chez cette population, manquent fortement de standardisation.

De façon générale, le fil conducteur de cette thèse inclut l'évaluation de trois systèmes affectés par la progression de l'IC, soit les systèmes sympathique, parasympathique et rénine-angiotensine. Nous évaluerons le rôle de chacun de ces systèmes sur la limitation à l'effort en défaillance cardiaque, et l'influence de la modulation de ces systèmes sur la capacité fonctionnelle des patients. Ensuite, à la lumière de ces projets de recherches, nous tenterons de caractériser la méthode d'évaluation qui se sera avérée la plus sensible dans la détection de l'impact pharmacologique.

Dans un premier temps, afin d'imposer une suractivation adrénergique, nous avons étudié l'impact de l'exposition à un environnement froid auprès de patients avec IC et nous avons vérifié si le traitement avec des

bloqueurs  $\beta$ -adrénergiques permet l'atténuation de cette suractivation neurohormonale et ainsi l'amélioration de la capacité fonctionnelle à l'effort, ou plus spécifiquement, de l'endurance de ces patients. Nos observations confirment l'effet pro-adrénergique du froid chez ces patients, puisque l'exercice à  $-8^{\circ}\text{C}$  résulte en une augmentation de la concentration de norépinéphrine (NE) plasmatique seulement chez les patients défailants cardiaques. De plus, nous avons démontré que la thérapie par des  $\beta$ -bloqueurs améliore significativement la durée d'effort à  $-8^{\circ}\text{C}$  et à  $20^{\circ}\text{C}$  et diminue significativement l'effet délétère du froid sur la capacité fonctionnelle.

Dans un deuxième temps, dans le but d'évaluer la réponse sympathique et parasympathique de ces patients, nous avons évalué, chez la même population que l'étude précédente, la récupération de la fréquence cardiaque (RfC) suite à un effort maximal ainsi que l'impact des  $\beta$ -bloqueurs sur ce paramètre. Les résultats démontrent un délai dans la RfC chez les patients avec IC symptomatique. De plus, le traitement avec les  $\beta$ -bloqueurs n'avait pas d'impact sur le rétablissement de l'équilibre sympatho-vagal post-effort.

Dans un troisième temps, nous avons évalué l'impact de la modulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système sympathique sur la capacité d'effort sous-maximal et sur l'activité neurohormonale chez une population de patient avec défaillance cardiaque. Nous n'avons pas observé de changements significatifs de la capacité d'effort maximal, ni des valeurs sériques de NE ou d'angiotensine II (AII) au repos ou à l'effort. Par contre, nous avons observé une amélioration de la performance à l'effort sous-maximal.

L'ensemble de ces travaux a permis de mettre en évidence l'intérêt de l'utilisation d'une méthode adaptée lors de l'évaluation de l'impact d'une thérapie donnée. En effet, l'impact des thérapies évaluées dans ces projets n'a pu être détecté par l'utilisation d'une évaluation d'effort maximal, tandis qu'une méthode d'évaluation sous-maximale nous a permis de voir des bénéfices significatifs apportés par les traitements évalués. Ces changements peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie de ces patients, sur leur habileté à effectuer les activités de la vie quotidienne, ainsi que sur leur endurance.

Ce travail de thèse est présenté en trois chapitres, soit 1) la recension des écrits, 2) la position du problème et 3) la partie expérimentale. Dans le premier chapitre, vous pourrez lire les grands principes de la physiopathologie de l'IC. Par la suite, la physiopathologie de l'intolérance à l'effort de cette population sera décrite, expliquant chaque facteur responsable de la diminution de la tolérance à l'effort de ces patients. Dans un deuxième chapitre, la problématique ainsi que les hypothèses de recherche seront décrites. Dans le troisième chapitre, les expérimentations seront présentées sous forme de trois manuscrits scientifiques évalués par comité de pairs. Suivra ensuite une discussion de l'ensemble des travaux de recherche présentés, une conclusion, ainsi qu'une brève section sur les perspectives de recherche en lien avec nos observations.

## Recension des écrits

Dans cette section, nous verrons, dans un premier temps, une brève définition de l'IC ainsi que des mécanismes d'adaptations entrant en jeu pour maintenir un débit cardiaque adéquat et du rôle de chacune de ces adaptations sur la limitation à l'effort dans l'IC. Dans une deuxième section, nous ferons état des moyens d'évaluation de la capacité à l'effort chez cette population. Finalement, l'impact de la modulation de ces systèmes sur la capacité à l'effort de ces patients sera élaboré. Finalement, quelques moyens d'évaluation de l'efficacité thérapeutique seront décrits.

### 1. Définition de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un état où le débit cardiaque (Qc) ne rencontre plus les besoins périphériques suite à une augmentation de la demande<sup>1</sup>. L'hypoperfusion tissulaire résultant de cette diminution de débit en périphérie amène plusieurs conséquences physiopathologiques<sup>1</sup>. L'organisme utilise alors des mécanismes de compensation pour tenter de maintenir l'équilibre entre les besoins et l'apport en oxygène. Lorsque ces mécanismes de compensation sont dépassés, l'IC se présente alors dans son expression de symptômes cliniques<sup>2</sup>. Selon l'*American College of Cardiology* et l'*American Heart Association*, l'IC se définit comme étant :

*« A complex syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that impairs the ability of the ventricle to fill with or eject blood »<sup>3</sup>.*



### 1.1. Incidence et prévalence de l'insuffisance cardiaque

L'IC est un fléau grandissant. D'après une estimation, près de 23 millions de personnes souffrent d'IC mondialement<sup>4</sup>. Le taux de mortalité annuel moyen à l'hôpital au Canada est de 9,5 décès/100 patients hospitalisés de plus de 65 ans et de 12,5 décès/100 patients hospitalisés de plus de 75 ans<sup>5,6</sup>. Les patients atteints d'IC ont un mauvais pronostic, avec un taux de mortalité annuel de 33 %<sup>6</sup>. Aux États-Unis, l'IC affecte 5 millions de personnes (2,3 % de la population), dont 2 400 000 (2,6 %) étaient des hommes et 2 600 000 (2,1 %) étaient des femmes<sup>7</sup>. Au total, ceci équivaut à une incidence de 550 000 nouveaux cas par année et ces chiffres sont toujours en augmentation<sup>7</sup>. L'IC est la cause la plus courante d'hospitalisation chez les personnes âgées<sup>8</sup>. Aux États-Unis, l'hospitalisation pour IC a augmenté entre les années 1990 à 2004 de près de 33 % en comparaison avec la diminution des taux d'hospitalisation pour infarctus du myocarde de 8 % durant la même période<sup>8,9</sup>. L'IC est également responsable d'importants coûts de santé<sup>10</sup>. Aux États-Unis, en 2006, le coût direct estimé de cette maladie est de 29,6 milliards de dollars américains<sup>11</sup>.

L'étude de Framingham suggère une augmentation de la prévalence de l'IC en fonction de l'âge des patients. Cette étude observe que 8 patients par 1000 hommes âgés de 50 et 59 ans développent l'IC, tandis que lorsqu'ils sont âgés de 80 à 89 ans, 66 patients par 1000 hommes souffrent d'IC<sup>12</sup>. Chez les femmes, la prévalence à ces âges passe de 8 patientes par 1000 femmes et de 79 patientes par 1000 femmes, respectivement<sup>12</sup>. D'après les données de Statistiques Canada en 2000-2001, avec l'aide de la *Canadian Community Health Survey* (CCHS), la prévalence d'IC serait de 1,0 % de la population âgée de 12 ans et plus (n=264 000)<sup>13</sup>.

Plusieurs facteurs semblent responsables de cette augmentation de l'incidence de l'IC, notamment le vieillissement de la population, la meilleure survie des patients en post-infarctus du myocarde, un meilleur succès des chirurgies cardiaque, valvulaire et vasculaire, ce qui favorise la survie des individus qui demeurent à risque de développer une IC.

## **1.2. Type de présentation de l'insuffisance cardiaque**

L'IC peut se présenter sous plusieurs formes : la présentation aiguë versus chronique, la dysfonction systolique versus diastolique, la dysfonction droite, gauche ou globale et l'IC à haut versus à bas débit.

### **1.2.1. Présentation aiguë versus chronique**

Les manifestations cliniques de l'IC diffèrent par la rapidité de développement du syndrome. Lorsqu'un individu ayant préalablement une fonction cardiaque normale et que subitement, il développe une anomalie anatomique ou fonctionnelle de la fonction cardiaque, par exemple un important infarctus du myocarde ou une arythmie sévère, ou bien une rupture de valve secondaire à une endocardite, le débit cardiaque est alors dramatiquement réduit, décrivant ainsi une IC aiguë. Cependant, lorsque le développement de ces anomalies se fait de façon progressive, il se produit alors des mécanismes d'adaptation permettant au patient de mieux tolérer et de s'ajuster aux anomalies anatomiques et fonctionnelles cardiaques, mais aussi à la diminution du débit cardiaque<sup>14</sup>.

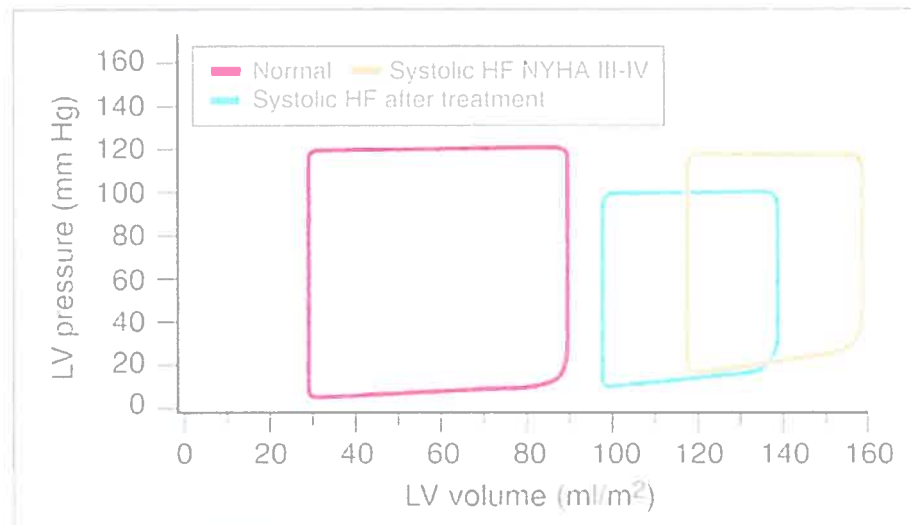
### **1.2.2. Dysfonction systolique versus diastolique**

L'IC peut être causée par des anomalies de la fonction systolique, menant à un défaut dans l'expulsion du sang ou par des anomalies de la fonction diastolique, menant à un défaut de la relaxation et du remplissage ventriculaire gauche. Les dysfonctions systolique et diastolique sont également connues par les appellations IC avec fonction ventriculaire gauche diminuée et IC avec fonction ventriculaire gauche préservée, respectivement<sup>1</sup>.

#### **1.2.2.1. Fonction ventriculaire gauche diminuée**

La dysfonction systolique est la forme d'IC la plus classique et est associée à une diminution de la fonction inotrope cardiaque au repos et d'autant plus à l'effort. Le muscle cardiaque ne peut donc se contracter suffisamment pour expulser le sang dans la circulation pulmonaire et systémique. La dysfonction systolique est également caractérisée par des anomalies de la relation pression-volume du ventricule gauche (VG), ainsi qu'à une diminution de la fraction d'éjection du VG (FEVG) et du volume d'éjection systolique (VES). La relation pression-volume du VG est alors déplacée vers la droite (figure 1)<sup>1</sup>. L'impact de ce type de dysfonction sera discuté de façon plus approfondie dans la section 2.2 (Mécanisme de Frank Starling).

**Figure 1. Courbes pression-volume en insuffisance cardiaque de type systolique**



Zipes et coll. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2005<sup>1</sup>.

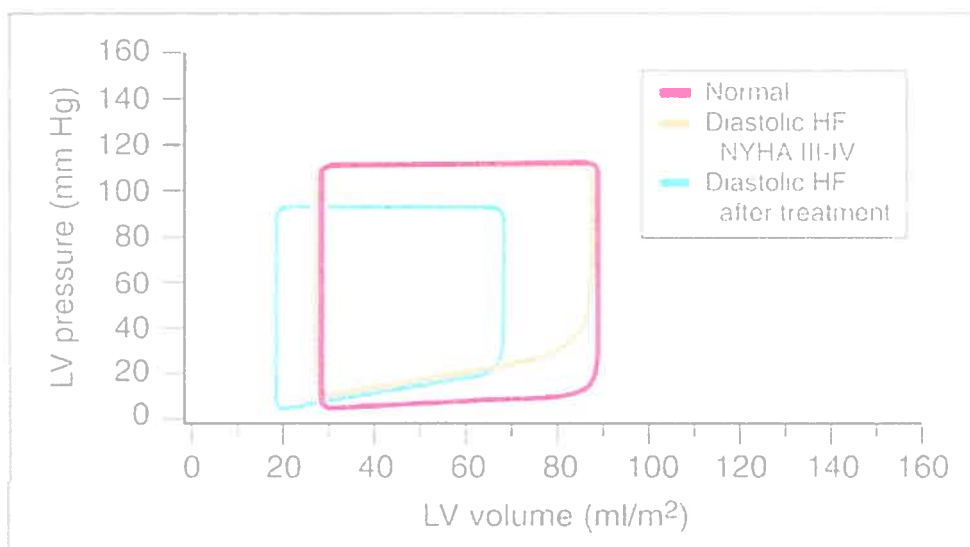
La cause la plus fréquente de la dysfonction systolique est la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) qui résulte, dans certains cas, en l'infarctus du myocarde (IM). À la suite de l'injure myocardique, en post-IM, les cellules myocardiques subissent un remodelage, influençant alors négativement la fonction inotrope cardiaque et diminuant ainsi la force de contraction et la FEVG<sup>1</sup>.

#### 1.2.2.2. Fonction ventriculaire gauche préservée

Dans la population avec IC, de 30 à 50 % des patients démontrent une fraction d'éjection normale ou près de la normale. Dans l'étude de Framingham, la dysfonction diastolique était associée à un taux de mortalité annuel de 8,7 % en comparaison avec 18,9 % chez les patients avec dysfonction systolique<sup>15</sup>.

La dysfonction diastolique se définit comme étant une augmentation de la résistance au remplissage ventriculaire<sup>14</sup>. Ces anomalies sont causées par une diminution de la relaxation du ventricule ou par une augmentation de la rigidité ventriculaire. Cette condition contribue à un changement de la relation pression-volume lors de la diastole. Il y a donc une augmentation des pressions de remplissage avec des volumes diastoliques normaux. Lorsque les pressions diastoliques sont significativement élevées, les patients peuvent être symptomatiques, et ce, lors d'une activité physique de faible intensité, voire même au repos<sup>14</sup>. Ceci résulte en une élévation de la courbe pression-volume lors du remplissage du VG (figure 2)<sup>1;14;16</sup>. Dans le cadre des projets de recherche présentés dans cette thèse, nous nous attarderons principalement sur l'IC avec fonction ventriculaire gauche diminuée.

**Figure 2. Courbes pression-volume en insuffisance cardiaque de type diastolique**



Zipes et coll. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular medicine, 2005<sup>1</sup>.

### 1.3. Présentations cliniques de l'insuffisance cardiaque

Le diagnostic clinique de l'IC s'effectue lorsque les signes et symptômes d'une diminution du débit cardiaque ou d'une surcharge volumique apparaissent dans un contexte de dysfonction ventriculaire systolique ou diastolique. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont l'œdème, la fatigue et la dyspnée, mais plusieurs autres manifestations peuvent se présenter (Tableau I)<sup>5</sup>.

**Tableau I. Présentation clinique de l'insuffisance cardiaque**

<b>Typique</b>	<b>Atypique</b>
Dyspnée	Problèmes cognitifs
Orthopnée	Perte de lucidité
Dyspnée paroxystique	Nausée
Fatigue	Inconfort abdominal
Faiblesse	Oligurie
Intolérance à l'effort	Anorexie
Toux	Cyanose
Gain de poids	
Œdème orthostatique	
Distension abdominale	
Nycturie	
Extrémités froides	

Traduit de Arnold et coll. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management, Can.J.Cardiol.2006 22: 23-45<sup>5</sup>

#### 1.4. Classification

La classification de la NYHA (*New York Heart Association*) est une évaluation subjective faite par un membre de l'équipe médicale. Elle est utilisée pour qualifier la limitation fonctionnelle des patients avec IC (Tableau II)<sup>1</sup>. Pour la quantification de la limitation de la capacité fonctionnelle, l'évaluation par épreuve à l'effort sera nécessaire pour permettre une évaluation objective de la capacité fonctionnelle du patient, pour déterminer l'impact d'une thérapie, ainsi que pour obtenir des marqueurs physiologiques reconnus pour établir le pronostic du patient.

**Tableau II. Classification fonctionnelle de la NYHA**

CLASSES	DÉFINITIONS
I	Aucun symptôme
II	Symptômes apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne
III	Symptômes apparaissant lors d'une activité d'intensité réduite en comparaison avec une activité de la vie quotidienne
IV	Symptômes apparaissant au repos ou lors d'une activité de faible intensité

Modifié d'après Zipes et col. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*, 2005<sup>1</sup>.

## **2. Adaptations physiologiques et physiopathologiques et limitation à l'effort en insuffisance cardiaque**

### **2.1. Principes physiologiques de l'adaptation à l'effort en insuffisance cardiaque**

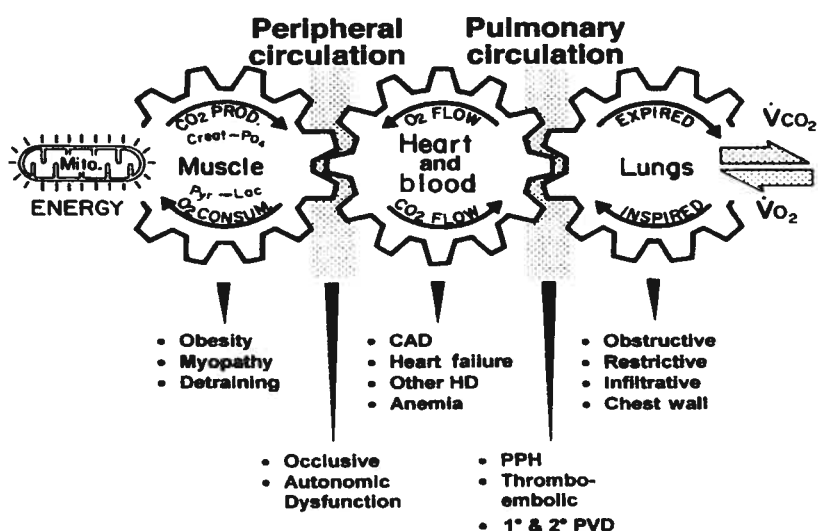
La physiopathologie de l'intolérance à l'effort des patients avec IC peut être expliquée par une multitude de facteurs. Parmi ces facteurs de limitation, notons la diminution du débit cardiaque ( $Q_c$ ), l'activation des systèmes neurohormonaux, la diminution du débit sanguin dirigé aux muscles squelettiques, l'activité du métabolisme énergétique anaérobie précoce, l'augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche, l'augmentation des pressions pulmonaires, l'augmentation de l'espace mort physiologique pulmonaire, le déséquilibre entre la ventilation et la perfusion, le dysfonctionnement du métabolisme énergétique musculaire et une multitude d'autres facteurs, tous interreliés. Ces facteurs permettent de mieux comprendre les symptômes principaux de ces patients, limitant leur qualité de vie et leur tolérance à l'effort, soit la dyspnée et la fatigue. Cependant, bien que chaque facteur puisse être relié par lui-même à l'intolérance à l'effort, c'est l'ensemble des facteurs qui expliquera cette limitation et les symptômes.

Comme l'indique le modèle de Wasserman (Figure 3), l'augmentation de l'utilisation de l'oxygène par les muscles en action peut être rendue possible grâce à l'interaction des systèmes pulmonaire, cardiovasculaire, musculaire, vasculaire et neurohormonal. Selon son modèle, les composantes sont toutes interdépendantes. Donc, pour satisfaire les besoins en oxygène des muscles en action, le système pulmonaire doit d'abord permettre une augmentation de la ventilation et de la circulation pulmonaire. Ensuite, le système cardiovasculaire doit permettre



l'augmentation du  $Q_c$  et la vasodilatation des lits vasculaires périphériques, permettant une perfusion adéquate des muscles pour une meilleure extraction de l'oxygène et ainsi, une meilleure utilisation et permettre l'élimination des métabolites secondaires à la respiration cellulaire au niveau du système musculaire squelettique<sup>18;19</sup>.

**Figure 3. Modèle multisystémique de l'exercice**



(Wasserman K, Hanson J, Sue D et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*, Baltimore: Wippincott, Williams & Wilkins, 2001)<sup>18</sup>

L'équation de Fick (Figure 4) est utile pour définir chaque composante de la consommation d'oxygène. Selon le modèle de Fick, il est possible d'évaluer de façon mécanistique, la raison primaire de la limitation à l'effort chez les insuffisants cardiaques, qui peut être centrale, périphérique ou combinée. Durant l'exercice, l'augmentation du débit cardiaque ( $Q_c$ ) est possible par l'augmentation de la fréquence cardiaque ( $F_c$ ) et du volume d'éjection systolique (VES) ( $Q_c = F_c \times VES$ ). Par

ailleurs, la différence artérioveineuse en oxygène ((a-v)O<sub>2</sub>) représente la fonction musculaire pulmonaire et squelettique, ainsi que le système circulatoire. Selon plusieurs études, la tolérance à l'effort est autant dépendante de la fonction musculaire et vasculaire périphérique et pulmonaire que de la fonction cardiaque elle-même<sup>20</sup>.

**Figure 4. Déterminants de la consommation d'oxygène selon le modèle de Fick**

	Déterminants centraux		Déterminants périphériques
VO <sub>2</sub> =	Qc	x	(A-v) O <sub>2</sub>
	<u>VES x FC</u>		<u>C<sub>a</sub>O<sub>2</sub> - C<sub>v</sub>O<sub>2</sub></u>
	VES = VTDVG - VTSVG		C <sub>a</sub> O <sub>2</sub> = Hémoglobine PaO <sub>2</sub> Diffusion pulmonaire
	VTDVG = Compliance VG Volume sanguin Pompe ventilatoire Pompe musculaire		C <sub>v</sub> O <sub>2</sub> = Extraction O <sub>2</sub>
	VTSVG = Postcharge Contractilité		
	Postcharge = Tension artérielle Sténose aortique		
<p>VO<sub>2</sub>; Consommation d'oxygène, Qc; Débit cardiaque, (a-v)O<sub>2</sub>; Différence artério-veineuse, VES; Volume d'éjection systolique, FC; Fréquence cardiaque, C<sub>a</sub>O<sub>2</sub>; Contenu artériel en oxygène, C<sub>v</sub>O<sub>2</sub>; Contenu veineux en oxygène, VTDVG; Volume télé-diastolique du ventricule gauche, VTSVG; Volume télé-systolique du ventricule gauche.</p>			

(Wasserman K, Hanson J, Sue D et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*, Baltimore: Wippincott, Williams & Wilkins, 2001)<sup>18</sup>

Par ailleurs, Solal et coll. ont suggéré que la tolérance à l'effort était autant dépendante de la circulation périphérique qu'elle pouvait l'être de la réserve cardiaque<sup>20</sup>. Selon leur étude, la circulation périphérique est un déterminant majeur de la limitation du transport de l'oxygène durant l'effort chez les patients avec IC congestive. Plusieurs facteurs seraient

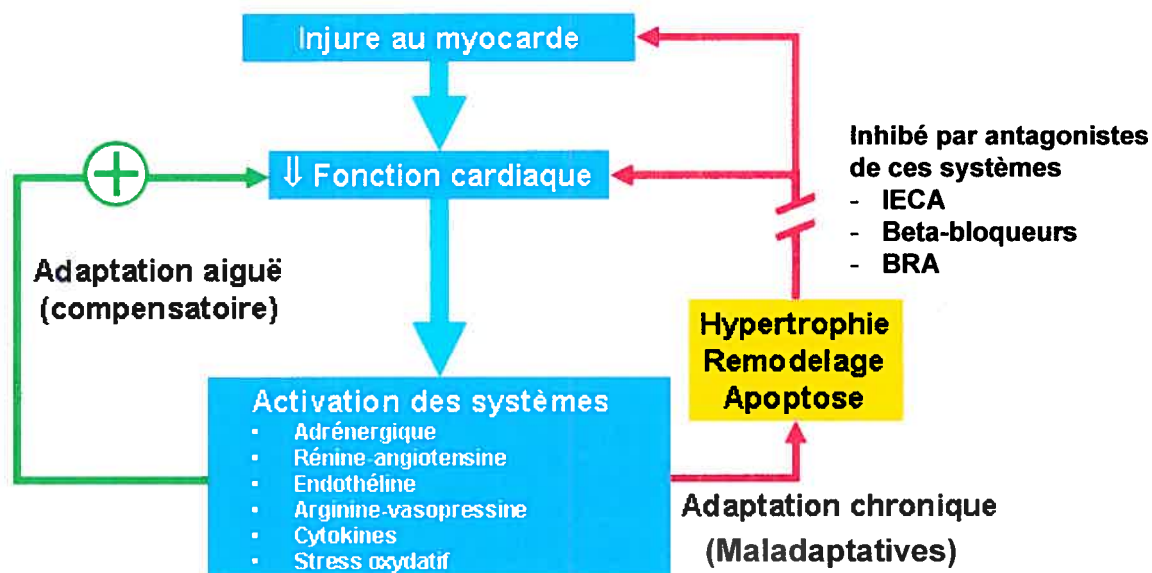
impliqués, incluant les anomalies de la distribution du débit régional, du contrôle vasculaire et du métabolisme de cellules vasculaires<sup>20</sup>. Nous verrons dans la section qui suit les adaptations aiguës et chroniques en IC, ainsi que le rôle de chacune de ces adaptations sur la limitation à l'effort chez cette population.

La fonction première du cœur est d'assurer un débit cardiaque suffisant pour satisfaire les besoins en O<sub>2</sub> des tissus au repos et suite à une augmentation de la demande, comme lors de l'exercice. Suite à plusieurs facteurs, cette fonction peut être altérée. L'organisme possède plusieurs mécanismes compensatoires afin de moduler les besoins. Cependant, il y a des limites adaptatives, où les besoins ne peuvent plus être atteints, même au repos. Les mécanismes les plus importants sont le mécanisme de Frank-Starling, l'activation du système sympathique, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), le retrait du système parasympathique et l'activation des autres systèmes hormonaux, inflammatoires et oxydatifs (endothéline, vasopressine, bradykinine, cytokines). À court terme, ces mécanismes peuvent être bénéfiques. Cependant, il y a une limite à la capacité de chacun de ces mécanismes à soutenir la performance cardiaque à long terme. Ces mécanismes peuvent même devenir nuisibles, donc maladaptatifs (Figure 5)<sup>21</sup>.

Les premiers mécanismes qui entrent en jeu, de quelques minutes à quelques heures suivant une atteinte myocardique, sont 1) le mécanisme de Frank Starling, 2) la régulation du système nerveux autonome, incluant la stimulation du système sympathique et le retrait du système nerveux parasympathique, 3) l'activation du SRAA et 4) les autres systèmes hormonaux. Par la suite, toujours dans le but de maintenir un débit

cardiaque et une perfusion adéquate, 5) le remodelage ventriculaire a lieu. À long terme, plusieurs mécanismes prennent place pour tenter de s'adapter à la diminution de perfusion tissulaire, tels les changements musculaires et vasculaires périphériques et les paramètres pulmonaires. Nous verrons dans ce chapitre le rôle de chacun de ces systèmes dans la limitation à l'effort des patients avec IC.

**Figure 5. Adaptations aiguës et chroniques**



(Traduit de Braudwald et coll. Congestive heart failure: fifty years of progress, Circulation 2000 102: IV14-IV23)<sup>21</sup>

## 2.2. Mécanisme de Frank Starling au repos et à l'effort

Le Qc augmente ou diminue en réponse aux changements de Fc et du VES. Lorsqu'un individu se tient en position debout, le Qc diminue en raison de la diminution de la pression veineuse centrale, menant à une diminution du retour veineux, donc à une diminution de la précharge et du

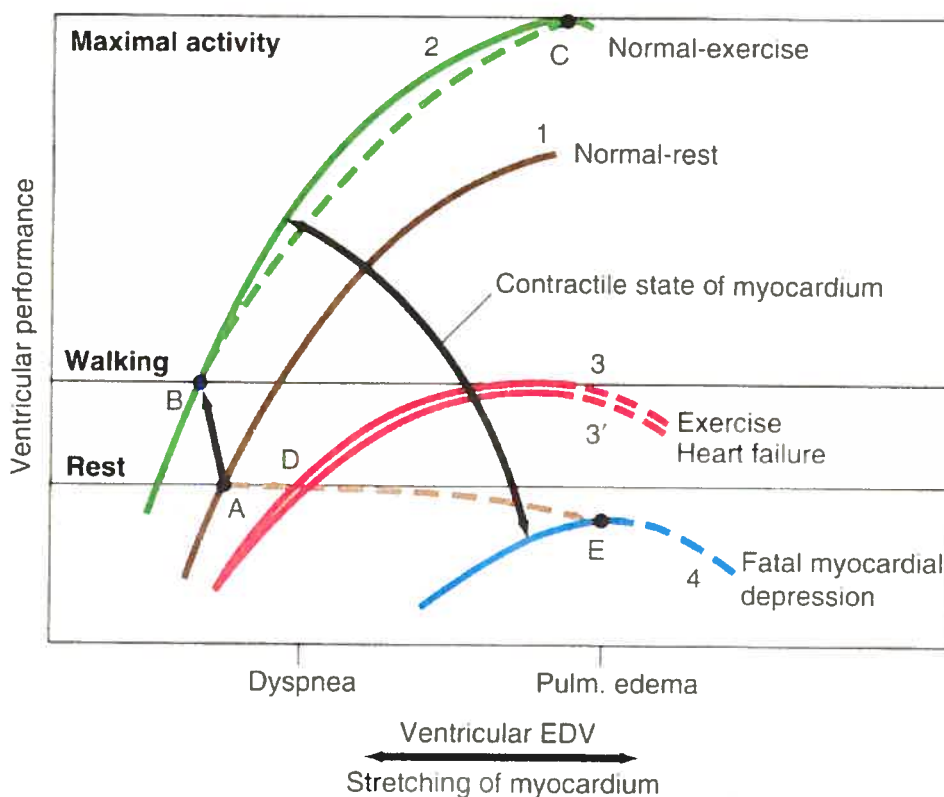
VES. Par contre, lorsqu'un individu effectue un effort physique, le mécanisme de la pompe musculaire, activé par les muscles en action, permet une augmentation du retour veineux vers le myocarde, résultant en une augmentation du VES, donc du Qc.

Pour expliquer ce phénomène, deux chercheurs ont étudié les mécanismes par lesquels le changement du retour veineux pouvait influencer le VES. Vers la fin du 19<sup>e</sup> siècle, Otto Frank a démontré, avec l'aide d'un modèle de cœur isolé de grenouille, que la force de contraction ventriculaire était augmentée lorsque le ventricule était étiré avant la contraction<sup>22</sup>. Par la suite, Ernest Starling et ses collaborateurs ont démontré que l'augmentation du retour veineux, donc de la pression de remplissage du ventricule menait à l'augmentation du VES chez des chiens<sup>22</sup>. Ces réponses cardiaques, observées *in vitro* et *in vivo*, étaient indépendantes de l'activation neuronale et humorale sur le cœur. C'est donc grâce aux travaux de ces chercheurs que le mécanisme de Frank-Starling a été nommé. Ce mécanisme se définit comme étant l'habileté du myocarde à moduler sa force de contraction en réponse aux changements du retour veineux<sup>1</sup>.

L'augmentation du retour veineux augmente le volume télédiastolique et donc celui de la précharge. C'est la précharge qui détermine l'étirement des myocytes avant la contraction, et donc de la longueur des sarcomères. Dans les cellules musculaires cardiaques, la force de contraction est dépendante de l'état d'étirement des myocytes avant la contraction. La longueur optimale du sarcomère permettant la plus grande force de contraction est d'environ 2,2  $\mu\text{m}$ . À cette longueur, la série de deux myofilaments du sarcomère est configurée pour obtenir la

plus grande région d'interaction entre les ponts actifs d'actine et de myosine. La force de contraction sera alors maximale, amenant l'augmentation de la contractilité, du VES, et donc l'augmentation du  $Q_c^{23}$ . La régulation du débit cardiaque par le changement de longueur des fibres myocardique est connue sous le terme de régulation hétérométrique<sup>24</sup>.

**Figure 6. Mécanisme de Frank-Starling**



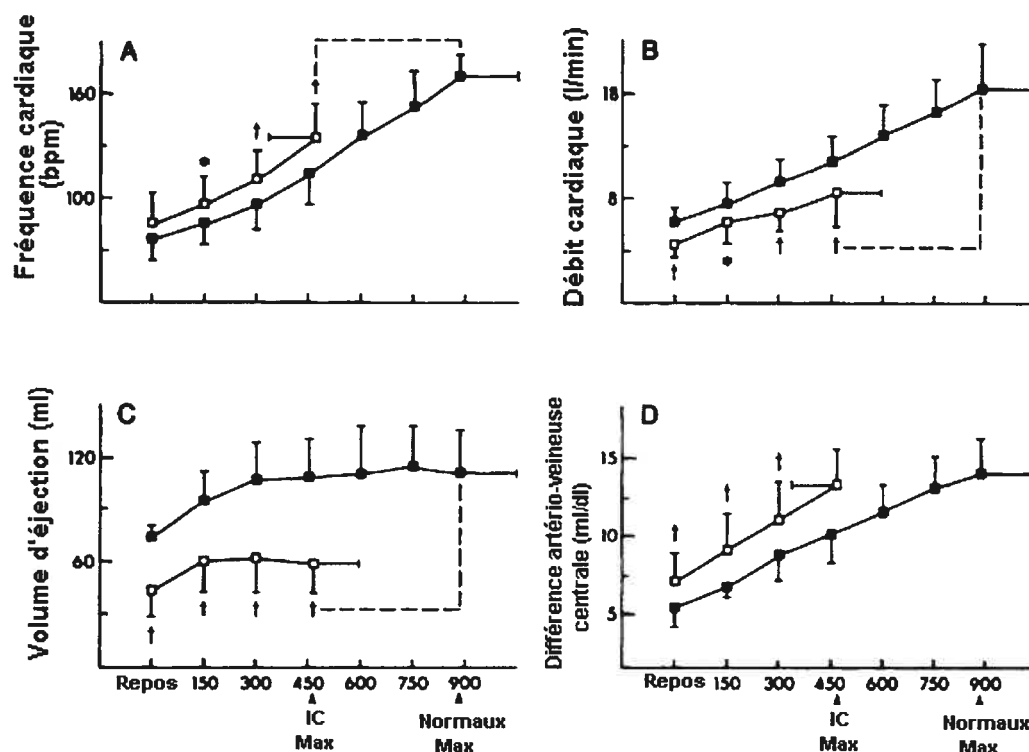
(Braunwald et coll. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. Boston, Little, Brown, 1976)<sup>25</sup>

La figure 6 illustre la relation entre le volume télédiastolique du VG (VTDVG) et la performance du ventricule, dans des conditions normales

d'un sujet sain et d'un patient avec IC. À l'effort ou durant d'autres formes de stress, chez un sujet sain, l'augmentation de la stimulation sympathique augmente la concentration de catécholamines et augmente la Fc, ce qui se traduit par une augmentation de la contractilité du myocarde, illustrée par un déplacement de la courbe de la relation VTDVG-performance ventriculaire vers le haut (Figure 6, courbe 2)<sup>1;25</sup>. De plus, durant l'effort, il se crée une vasodilatation des vaisseaux dans les muscles en action pour permettre une meilleure oxygénation, en raison de l'augmentation de leur besoin énergétique. Ceci résulte alors en une diminution des résistances vasculaires. Cette combinaison d'augmentation de la contractilité et de diminution de la résistance vasculaire permet une meilleure vidange ventriculaire et une meilleure performance ventriculaire durant l'effort, démontrées par un Qc augmenté. Si on parle d'effort maximal chez un sujet normal, le Qc peut augmenter jusqu'à 5 fois le Qc de repos, ceci accompagné d'une modeste augmentation du VTDVG et de la pression télédiastolique du VG (PTDVG)<sup>1</sup>. Cette augmentation est possible grâce à l'augmentation du VES de 20 à 50% de la valeur de repos. Cependant, chez des patients souffrant d'IC, le Qc et la performance ventriculaire de repos se situent dans les limites normales, mais sont conservés à ces niveaux en raison de l'augmentation du VTDVG, donc de la précharge, comme mécanisme de compensation (figure 6, courbe 3)<sup>1;25</sup>. Nonobstant l'étiologie de l'IC, l'augmentation du débit cardiaque durant un effort maximal atteint des valeurs jusqu'à 50% inférieures à celles atteintes chez les sujets sains. Les insuffisants cardiaques augmentent difficilement leur VES à l'effort à plus de 50 à 65 ml au-dessus de leur valeur de repos, en comparaison à 100ml de plus que la valeur de repos chez les sujets sains (figure 7)<sup>26</sup>.

Cette limitation est souvent connue sous le nom de réserve cardiaque limitée.

**Figure 7. Paramètres hémodynamiques à l'effort maximal chez des sujets normaux et des patients avec insuffisance cardiaque**



Traduit de Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR (1989), Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure, *Circulation* 80: 769-781<sup>26</sup>

Par ailleurs, l'IC est caractérisé par une stimulation adrénergique accrue et un retrait du système vagal. Ces mécanismes d'adaptations ont pour conséquences la stimulation de la contractilité myocardique,



l'augmentation de la Fc, la rétention hydro-sodée, l'activation du SRAA et une vasoconstriction généralisée. De plus, ces mécanismes d'adaptation concluent généralement par une diminution des réserves de NE, ainsi qu'une diminution de la densité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Par conséquent, la performance ventriculaire ne peut s'élever à des niveaux normaux comme le ferait celle d'un sujet sain durant l'effort (figure 6, courbe 3) <sup>1;25</sup>.

## **2.3. Régulation du système nerveux autonome**

### **2.3.3. Stimulation du système sympathique**

Le système nerveux sympathique (SN $\Sigma$ ) est stimulé par l'activation de barorécepteurs du ventricule gauche, des sinus carotidiens et de la crosse aortique lors d'une diminution de pression. Ces barorécepteurs envoient des influx au système nerveux central, ce qui provoque l'augmentation de la stimulation du SN $\Sigma$ . En IC, un des mécanismes utilisés afin de compenser la diminution du Qc est l'activation accrue du SN $\Sigma$ , cependant, ce mécanisme a ses limites à long terme. Le neurotransmetteur du SN $\Sigma$  est la norépinéphrine (NE), qui accélère la Fc et augmente la contractilité permettant donc de maintenir le Qc. La concentration de NE dans la circulation systémique est d'ailleurs un index de l'activité sympathique et elle est plus élevée chez les patients avec IC<sup>27;28</sup>.

Au repos, chez les patients avec IC sévère, la concentration de NE plasmatique est environ le double ou le triple des valeurs observées chez le sujet sain. Les concentrations de NE plasmatiques peuvent même être élevées chez les patients asymptomatiques et cette mesure est un marqueur pronostic chez cette population<sup>1</sup>.

Au début des années 60, Chidsey et coll. ont été les premiers à étudier les concentrations de NE durant un exercice dynamique chez les patients avec IC<sup>29</sup>. À ce jour, plusieurs données démontrent cette suractivation sympathique durant un effort dynamique chez ces patients. À des intensités comparables, il se produit une augmentation supérieure des concentrations plasmatiques de NE chez le patient avec IC en comparaison avec le sujet sain, suggérant une plus grande activation du système adrénergique durant l'effort chez ces patients<sup>30-34</sup>. Cependant, la plupart de ces études utilisent un test d'effort maximal progressif pour l'évaluation des concentrations de NE durant l'effort. Peu d'études ont analysé cette réponse lors d'une épreuve sous-maximale à charge constante, qui représenterait mieux les activités de la vie quotidienne de ces patients.

La stimulation du système sympathique permet, à court terme, de maintenir une TA et une Fc adéquate pour le maintien de la perfusion des organes vitaux. Cependant, à long terme, cette stimulation adrénergique chronique cause également une augmentation de la dépense énergétique, par l'augmentation de la Fc et de la TA, contribuant ainsi à augmenter la postcharge, et à l'évolution de la dysfonction ventriculaire. Par ailleurs, la suractivation chronique du SN $\Sigma$  mène à des adaptations physiopathologiques intrinsèques incluant la désensibilisation des récepteurs adrénergiques, le remodelage ventriculaire, ainsi que la progression vers l'apoptose et la nécrose des cellules myocardiques.

### 2.3.3.3. Désensibilisation des récepteurs $\beta$

Une des conséquences à long terme de cette suractivation est la désensibilisation des récepteurs adrénergiques. Il existe plusieurs types de récepteurs adrénergiques, mais les plus importants connus sont les récepteurs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\alpha_1$ . Dans le cœur des sujets sains, 70 à 80% des récepteurs adrénergiques sont de type  $\beta_1$ , mais chez les patients avec IC, il se produit un changement de cette proportion et il y aurait plutôt entre 35 et 40% des récepteurs qui seraient de type  $\beta_2$ , parce que les récepteurs  $\beta_1$  sont sujets à une autorégulation négative (*downregulation*)<sup>35;36</sup>. En effet, la surstimulation adrénergique provoque l'internalisation des récepteurs  $\beta_1$ , diminuant alors le nombre de sites où les catécholamines peuvent se lier pour exercer leurs effets.

Des évidences suggèrent que la désensibilisation et la régulation négative des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques jouent un rôle majeur dans la capacité à l'effort<sup>37</sup>. L'étude de Welsh et coll. supporte l'hypothèse que la désensibilisation et la régulation négative des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques jouent un rôle important dans la limitation à l'effort intense de longue durée chez les athlètes<sup>38</sup>. De plus, White et coll. ont évalué l'effet de la régulation négative des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques sur la consommation d'oxygène maximale ( $VO_2$  pic) des patients avec IC de classe II et III de la NYHA. Ils ont démontré que la mesure de  $VO_2$  pic était significativement corrélée avec la densité des  $\beta$ -récepteurs, mesurée par biopsie endomyocardique ( $r^2 = 0.61$ ,  $p < 0.001$ ). Donc, la rétrorégulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques au niveau du myocarde serait responsable, du moins en partie, de la diminution de la réponse chronotrope et inotrope à l'effort maximal des patients avec IC<sup>37</sup>.

#### 2.3.3.4. Moyens d'évaluation du système sympathique

Le SN $\Sigma$  peut être investigué par des mesures hémodynamiques, par la mesure de la NE, par des analyses spectrales, ainsi que par des techniques d'imagerie<sup>1</sup>.

##### a) Mesures hémodynamiques

Les mesures hémodynamiques font référence à l'évaluation de la réponse de la TA et de la Fc à un stimulus stressant, incluant, entre autre, l'exercice isométrique de la main (*handgrip test*), le test de pression au froid (*cold pressor test- CPT*)<sup>39</sup>. L'exercice isométrique consiste à tenir une rampe avec la main en serrant durant un intervalle de temps déterminé et à évaluer les réponses hémodynamiques durant cette période. Le test de pression au froid évalue l'activation sympathique par l'immersion de la main ou l'avant-bras dans l'eau glacée. Plusieurs études ont analysé les réponses aux tests de pression au froid et d'exercice isométrique chez une population avec IC<sup>40;41</sup>. Westheim et coll. ont étudié l'effet d'un test de pression au froid sur les mesures hémodynamiques en relation avec l'activation sympathique chez des patients avec IC en comparaison avec un groupe contrôle apparié pour l'âge. Ils ont observé que la NE ( $419 \pm 77$  vs.  $182 \pm 15$  pg/ml) et l'E ( $142 \pm 28$  vs  $54 \pm 10$  pg/ml) de repos était plus élevés chez les patients avec IC<sup>40</sup>. Suite au stress imposé par le froid, la TA systolique et diastolique, la Fc (delta 10 bpm,  $p < 0,01$ ) et la résistance vasculaire ont augmenté, tout comme la NE (delta  $114 \pm 39$  pg/ml,  $P < 0,01$ ) et l'E (delta  $33 \pm 10$  pg/ml,  $P < 0,01$ )<sup>40</sup>.

Une autre méthode encore peu utilisée pour évaluer l'activation sympathique est l'exposition au froid. Un environnement froid peut avoir des effets significatifs sur le métabolisme énergétique tant au repos qu'à l'effort. Les effets du froid chez les individus seront d'autant plus importants, selon le pourcentage de graisse corporelle et l'habillement. Dans des conditions de froid intense au repos, le métabolisme de base peut doubler ou même tripler, puisque le corps utilise des mécanismes pour préserver la température interne<sup>42</sup>.

Quelques études ont démontré que l'exposition au froid augmente la TA systolique, augmente la résistance vasculaire périphérique et augmente le double produit durant l'effort chez une population de patients avec MCAS, suggérant que l'exposition au froid augmente la consommation d'oxygène du myocarde à l'effort<sup>43-46</sup>. Par ailleurs, Juneau et coll. ont évalué les réponses à un test d'effort maximal à -8°C chez des patients avec IC. Ils ont observé que les patients avec IC exposés au froid démontraient une diminution de 17% de la durée d'effort maximal en comparaison à l'effort à la température ambiante<sup>43</sup>. Les mécanismes impliqués dans cette diminution de la tolérance à l'effort chez une population avec IC, exposée au froid ne sont pas encore connus. De plus, d'autres études sont nécessaires afin de comparer les réponses d'une population avec IC et des sujets sains.

#### b) Norépinéphrine urinaire et plasmatique

La mesure de la NE urinaire et plasmatique est également un moyen d'évaluation de l'activité du SNΣ. L'utilisation de la mesure d'excrétion de la NE urinaire sur 24 heures comporte plusieurs limitations<sup>47</sup>, alors que la mesure plasmatique confère une meilleure validité<sup>39</sup>. D'ailleurs, la mesure

des concentrations plasmatiques de NE est une des méthodes d'évaluation du SNΣ les plus utilisées chez l'humain<sup>39</sup>. Cette mesure peut être effectuée par différentes techniques : la chromatographie liquide et la technique radio-enzymatique<sup>39;47;48</sup>.

La mesure microneurographique est l'une des plus reproductibles et est la seule méthode disponible chez l'humain pour enregistrer directement les efférences post-synaptiques de l'activité nerveuse sympathique des muscles et de la peau, à partir des nerfs péroné ou brachial. Cependant, avec cette méthode, il n'est pas possible de tester les nerfs sympathiques des organes internes<sup>49</sup>.

Plusieurs facteurs influencent le taux de libération de la NE dans l'espace interstitiel et de sa diffusion dans le plasma. Il existe une méthode complexe, utilisant l'inhibition pharmacologique de la recapture de la NE (par infusion de desipramine) et la mesure de l'excès des métabolites de la NE. Avec cette méthode, il est possible d'estimer directement la libération de NE par chaque organe, individuellement<sup>50</sup>.

Il a été démontré que durant l'effort aérobie ou isométrique, la concentration plasmatique de NE au niveau périphérique, que l'excès de NE (*NE spillover*) dans les différentes régions cardiovasculaires et que l'activité sympathique dans la circulation des muscles squelettiques inactifs et de la peau ont démontré une augmentation homogène<sup>31;51-53</sup>. Cependant, les patients avec IC démontrent une hétérogénéité de l'activation du SNΣ dépendamment des régions étudiées. Ces patients démontrent une augmentation de l'activation adrénérgique au niveau cardiaque, rénal et musculaire squelettique, mais cette surstimulation

sympathique n'est pas présente au niveau de la circulation cérébrale ou cutanée<sup>54</sup>.

#### **2.3.4. Système parasympathique et baroréflexe**

Le système parasympathique cardiaque (SNPΣ), activé par les impulsions des efférences vagales, régule la Fc de concert avec l'activité du SNΣ. Durant la systole ventriculaire, la tension artérielle (TA) augmente et active les barorécepteurs, qui augmentent leurs décharges<sup>55</sup>. Le nerf vague élève alors son taux de décharge, augmentant la libération d'acétylcholine (Ach)<sup>1</sup>. L'effet du SNPΣ sur le nœud sinusal est de diminuer le taux de dépolarisation, donc de prolonger les intervalles RR. Bien que la Fc soit régulée par les deux systèmes, le SNΣ et le SNPΣ, un changement rapide de la Fc serait principalement dû au SNPΣ<sup>56</sup>.

#### **2.3.4.5. Moyens d'évaluation du système parasympathique**

L'évaluation de l'activité parasympathique, peut être faite grâce à l'analyse spectrale de la variabilité de la Fc (variabilité RR), à la récupération de la Fc, au test de changement postural par table basculante, à la manœuvre de Valsalva et à l'utilisation de parasympathomimétique (atropine à faible dose)<sup>57</sup>.

##### **a) Analyse spectrale**

L'analyse spectrale de la variabilité de la Fc se définit comme une méthode utilisant la superposition des rythmes produisant des variations cycliques de la Fc. Avec cette méthode, les influences rythmiques à basse fréquence (environ 0.1 Hz) et à haute fréquence (environ 0.3 Hz) peuvent être identifiées. Les composantes à haute fréquence de la

variabilité de la Fc sont couplées au cycle de la respiration et sont déterminées principalement par la fonction vagale. La variabilité à basse fréquence dépend, en partie, de la stimulation sympathique au niveau cardiaque, mais également des efférences vagales<sup>58</sup>.

Plusieurs études ont investigué la variabilité de la Fc chez les patients avec IC et la plupart d'entre elles ont démontré une diminution de ce paramètre<sup>59-62</sup>. Ces résultats suggèrent que l'activation du système vagal de ces patients semble incapable de moduler la suractivation du système sympathique<sup>63</sup>.

#### b) Récupération de la fréquence cardiaque

Une autre méthode utilisée pour évaluer l'équilibre entre le  $SN\Sigma$  et le  $SNP\Sigma$  est la récupération de la Fc (RFc) suite à un effort maximal. Des études ont évalué la RFc suite à un effort maximal chez des sujets sains et des patients avec MCAS. Ces études suggèrent que la RFc à 1 minute posteffort est un marqueur de mortalité chez les patients avec MCAS avec FEVG préservée<sup>64-67</sup>. Le changement de la RFc dans les premières minutes suivant un effort maximal a été peu étudié chez les patients avec IC. De plus, l'impact de l'administration de  $\beta$ -bloqueurs sur ce même paramètre chez ces patients n'a pas encore été étudié. Cette méthode d'évaluation sera discutée plus en profondeur dans la section sur les évaluations à l'effort (section 3.1.1.1)

#### 2.3.4.6. Baroréflexes et limitation à l'effort

Le maintien de la TA suivant les changements posturaux chez les humains réfère aux baroréflexes. Il y a les barorécepteurs cardio-



pulmonaires, situés dans les parois des oreillettes et dans les artères pulmonaires, qui captent les basses pressions, ainsi que les barorécepteurs artériels, situés dans la crosse aortique et dans les sinus carotidiens<sup>1</sup>. La régulation baroréflexe de la TA systémique est déterminée par la modulation du Qc et de la résistance vasculaire périphérique. L'exercice dynamique induit simultanément une augmentation de la Fc ainsi que de la TA, selon l'augmentation de l'intensité, démontrant que le baroréflexe artériel est modulé durant l'effort. Ce mécanisme décrit un certain paradoxe et a été expliqué par plusieurs études. Les raisons de ce paradoxe incluent qu'à l'exercice, le baroréflexe artériel serait, chez les sujets sains, réajusté pour pouvoir augmenter la tension artérielle à des niveaux supérieurs, équivalents aux demandes additionnelles durant l'effort<sup>68-70</sup>. Ce phénomène permet une augmentation simultanée de la Fc et de la TA durant l'effort<sup>71</sup>. Les mécanismes semblent provenir d'une commande centrale et de l'activation des nerfs afférents des muscles squelettiques durant l'effort<sup>71;72</sup>.

Ces baroréflexes sont atténués au repos chez des modèles expérimentaux d'IC<sup>73-76</sup> et également chez des patients insuffisants cardiaques<sup>77;78</sup>. À l'effort, Kim et coll. ont étudié la contribution relative du Qc et de la vasoconstriction sur la réponse à une occlusion bilatérale des carotides dans un modèle expérimental de chien avec IC<sup>73</sup>. Leurs résultats suggèrent que, chez les chiens avec IC, malgré leur incapacité à augmenter adéquatement leur Qc, l'activation baroréflexe stimulée par le blocage bilatéral des carotides au repos et à l'effort, produit une réponse vasoconstrictrice significative. Cependant, ces réponses vasoconstrictrices étaient diminuées en comparaison avec celles des

chiens témoins<sup>73</sup>. Par ailleurs, les sujets avec IC auraient une capacité baroréflexe diminuée, limitant la capacité à augmenter la TA systémique au repos et à l'effort<sup>77;78</sup>. La raison de la diminution des baroréflexes en IC serait la perte de sensibilité des barorécepteurs<sup>56</sup>. D'autres études sont nécessaires afin de comprendre l'implication de la diminution du  $SNP\Sigma$  et des baroréflexes sur la limitation à l'effort des patients avec IC.

#### **2.4. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone**

Ce système agit dans la régulation de la TA et du métabolisme des électrolytes. En IC, la diminution du Qc et de la perfusion rénale, ainsi que la suractivation du  $SN\Sigma$ , stimulent l'activation du SRAA. Ce système stimule la rétention hydrosodée et l'augmentation de la résistance périphérique et intrarénale par l'activation des systèmes vasoconstricteurs, tel l'All<sup>1;79;80</sup>.

##### **2.4.1. Effets vasoconstricteurs du SRAA : impact sur la postcharge**

De façon aiguë, l'All agit directement sur les muscles lisses artériels, appliquant ainsi son puissant effet vasoconstricteur, résultant en l'augmentation de la TA, donc de la postcharge. Chez les défailants cardiaques, la régulation du Qc par l'ajustement de la TA est un moyen compensatoire efficace, à court terme. Lorsqu'il y a augmentation des demandes périphériques en  $O_2$ , la perfusion tissulaire n'est possible que s'il y a une pression de perfusion adéquate. Donc, tous les mécanismes régulant la TA jouent indirectement un rôle sur le Qc<sup>2</sup>. La vasoconstriction devient donc un mécanisme adaptatif, à court terme, pour maintenir la

pression et pour assurer une perfusion adéquate des organes essentiels, tels que le cœur et le cerveau<sup>1</sup>.

#### **2.4.2. Régulation volémique par le SRAA : effets sur la précharge**

En IC, un autre mécanisme entrant en jeu pour le maintien d'un Qc adéquat, est l'augmentation du volume sanguin par l'augmentation de la rétention hydro-sodée au niveau rénal. Cette augmentation de volume entraîne l'augmentation de la précharge (VTDVG) et agit simultanément avec la loi de Frank-Starling pour augmenter le Qc. Cependant, ce mécanisme compensatoire à court terme peut mener à des conséquences de surcharge de volume à long terme, et contribuer à la progression de la maladie jusqu'à la congestion pulmonaire<sup>1</sup>.

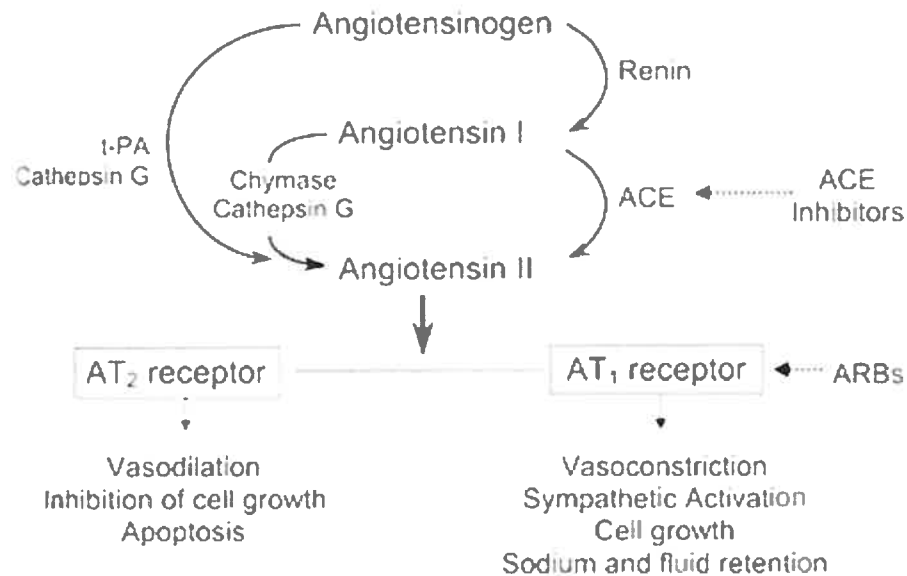
#### **2.4.3. Mécanismes d'action de l'activation du SRAA**

La stimulation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques dans les cellules juxtaglomérulaires des reins est le principal facteur de la libération de rénine dans la défaillance cardiaque<sup>81</sup>. La sécrétion de rénine est aussi stimulée par la diminution de la perfusion ou du volume sanguin circulant. La réduction de la perfusion rénale est perçue par les cellules juxtaglomérulaires de l'artériole afférente rénale, lorsqu'il y a une diminution de l'étirement de la paroi des artérioles afférentes. De plus, l'augmentation de la filtration de sodium au niveau de la macula densa, joue un rôle de chémorécepteur via les cellules juxtaglomérulaires et stimule la sécrétion de rénine. Par contre, des facteurs circulants, tels l'augmentation de la concentration de potassium, de la sécrétion de rénine, de la concentration d'ANP et du peptide natriurétique de l'oreillette

(*Atrial Natriuretic Peptide* (ANP)) ont plutôt tendance à inhiber la sécrétion de rénine<sup>82</sup>. La rénine agit sur le substrat angiotensinogène pour produire l'angiotensine I, un décapeptide. L'angiotensinogène est synthétisé par le foie, en réponse à une stimulation par les glucocorticoïdes et les estrogènes. Ensuite, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est responsable de la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II (figure 8)<sup>83</sup>. Par ailleurs, l'ECA dégrade également la bradykinine, un puissant vasodilatateur. D'autres enzymes, en plus de l'ECA, peuvent contribuer à la production locale d'All dans le cœur<sup>84</sup>. En effet, les chymases, des protéases sérines de type chymotrypsine sont synthétisées et accumulées dans les myocytes et ne sont pas affectées par les inhibiteurs de l'ECA<sup>85</sup>. Nous verrons plus loin le rôle des bloqueurs du récepteur AT<sub>1</sub> à l'angiotensine (BRA).

L'All exerce ses effets par la stimulation des récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub> localisés dans une variété de tissus. La majorité des effets de l'All semblent activés par le récepteur AT<sub>1</sub>. Pour ce qui est du récepteur AT<sub>2</sub>, des études *in vivo* suggèrent que son activation mènerait à la vasodilatation, à l'inhibition de la prolifération cellulaire et à l'apoptose<sup>86</sup>. Donc, l'action des récepteurs AT<sub>2</sub> contrebalancerait celle des récepteurs AT<sub>1</sub> (figure 8)<sup>83</sup>.

**Figure 8. Voies de formation de l'All et rôle des récepteurs à l'All**



(Peterson et coll. Congestive Heart Failure 2002<sup>83</sup>)

#### 2.4.4. Conséquences de la suractivation du SRAA à long terme

À long terme, au niveau cardiaque, l'All provoque l'hypertrophie des cellules myocardiques et une fibrose interstitielle. Au niveau des artères coronaires, l'All causerait une dysfonction endothéliale accompagnée d'une diminution de la libération d'oxyde nitrique (NO), une constriction coronaire via l'activité de la NE, provoquerait également la formation de radicaux libres par la NADH (nicotinamide adénine dinucléotide) oxydase et la stimulation de réponses inflammatoires. Au niveau rénal, l'All augmente la pression intraglomérulaire, la perte de protéines, la croissance et la fibrose glomérulaire ainsi que la réabsorption de sodium. L'All stimule également les glandes surrénales en augmentant la formation d'aldostérone<sup>1</sup>.

#### **2.4.5. Effet du système rénine-angiotensine sur la limitation à l'effort**

L'exercice dynamique augmente la TA et le Qc. L'exercice cause une redistribution du débit sanguin aux tissus, permettant une augmentation de la circulation sanguine vers le myocarde et les muscles en action, au dépend de la circulation splanchnique et rénale<sup>87</sup>. Cette diminution du débit sanguin régional au niveau splanchnique est due, en grande partie, à l'augmentation du SNS et à la libération de rénine vers la circulation. D'ailleurs, chez le sujet sain, la libération de rénine augmente avec l'intensité de l'effort vraisemblablement en raison de l'augmentation de l'activité sympathique rénale<sup>88-92</sup>. Par ailleurs, l'All augmente à l'effort, et ce, de façon dépendante de l'intensité d'effort<sup>89-92</sup>. De plus, l'All serait associé à l'augmentation de la TA moyenne et la redistribution du Qc durant l'effort<sup>91</sup>.

Kinugawa et coll. ont étudié la réponse du SRAA des patients avec IC en comparaison avec celle des sujets sains durant un effort sous-maximal<sup>93</sup>. Ils ont observé que les patients avec IC démontraient une activation du SRAA augmentée au repos. À l'effort, il y avait une tendance vers l'augmentation du SRAA à des niveaux d'intensités plus basses en comparaison avec les sujets contrôles<sup>93</sup>. Par ailleurs, Kato et coll. ont observé une augmentation significative de concentration plasmatique de rénine ( $10,11 \pm 2,32$  pg/ml), d'All ( $73,9 \pm 14,2$  pg/ml) et d'aldostérone ( $265,2 \pm 61,1$  pg/ml) à l'effort chez des patients IC de classe II de la NYHA, en comparaison avec des sujets sains. Cette augmentation n'a pas été observée chez les patients de classe I de la NYHA, suggérant que l'activation du SRAA durant l'effort serait dépendante de la sévérité de l'IC<sup>94</sup>. D'autres investigations seraient nécessaires afin de mieux

comprendre le rôle de l'activation du SRAA sur la tolérance à l'effort chez cette population, ainsi que l'effet de sa modulation sur la capacité à l'effort maximal et sous-maximal.

De façon spécifique, Miura et coll. ont étudié le rôle des voies de formation alternatives de l'All sur les concentrations d'All plasmatique durant l'effort chez les humains<sup>95</sup>. Ils ont utilisé l'exercice pour stimuler le SRAA et ont utilisé le ratio angiotensine I sur angiotensine II plasmatique comme moyen d'évaluation. Ils ont démontré que le captopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), augmente la concentration d'AI et diminue la concentration d'All plasmatique. Durant l'effort, il se produit une augmentation significative de l'All, malgré le traitement avec captopril, mais cette augmentation était tout de même réduite en comparaison avec le groupe contrôle. Ils ont aussi investigué les effets des autres voies de formation de l'All par les sérines protéases dans l'augmentation des concentrations d'All plasmatique à l'effort en évaluant l'effet d'un inhibiteur de la sérine protéase, le nafamostat. Contrairement à l'effet du captopril, le nafamostat permettrait une oblitération complète de la formation de l'All à l'effort<sup>96</sup>. Leurs résultats suggèrent que la présence de voies de formation alternatives indépendantes de l'ECA est responsable, en partie, de la génération de l'All durant l'effort<sup>95,96</sup>. Très peu de données sont disponibles sur le rôle des voies de formation alternative de l'All ainsi que de la modulation agressive du SRAA sur la tolérance à l'effort chez une population avec IC.

## **2.5. Activation d'autres systèmes neurohormonaux, inflammatoires et oxydatifs**

Plusieurs études ont démontré qu'en plus de l'activation du SN $\Sigma$  et du SRAA, d'autres agents entrent en jeu comme mécanismes adaptatifs et maladaptatifs dans l'IC. Des agents vasoconstricteurs tels, l'arginine-vasopressine (AVP) et l'endothéline (ET-1) sont stimulés. Parmi les agents vasodilatateurs, la bradykinine, l'oxyde nitrique (NO) et les peptides natriurétiques (ANP, BNP) sont impliqués<sup>97;98</sup>. Voyons tout d'abord de quelles façons les agents vasoconstricteurs sont impliqués. Nous verrons ensuite le rôle des agents vasodilatateurs, du processus inflammatoire et du stress oxydatif et tenterons de faire le lien entre l'activation de ces facteurs et la limitation à l'effort en IC.

### **2.5.1. Fonction endothéliale vasculaire**

En IC, la réponse vasodilatatrice induite par l'endothélium est diminuée<sup>99</sup>. Une des causes de la diminution de la capacité de vasodilatation est l'augmentation de la rigidité de vaisseaux et le remodelage des parois vasculaires secondaire à l'exposition chronique aux stimuli du système sympathique et SRAA. Ces expositions initient une dysfonction endothéliale vasculaire, une augmentation de la sécrétion des substances vasoconstrictives et une diminution de la sécrétion des métabolites vasodilatateurs<sup>100</sup>. L'endothéline (ET-1) est un peptide vasoconstricteur libéré par l'endothélium vasculaire<sup>101</sup>. Les effets biologiques de l'ET-1 incluent la vasoconstriction, la modulation du SRAA, l'augmentation de l'inotropie myocardique, la stimulation de la prolifération des cellules musculaires lisses et de l'hypertrophie cardiaque<sup>102</sup>. L'ET-1 de repos est augmenté chez les patients IC<sup>103-106</sup> et une haute concentration d'ET-1



plasmatique est corrélée avec un mauvais pronostic chez ces patients<sup>107;108</sup>. L'ET-1 plasmatique est corrélé également avec la pression artérielle pulmonaire et à la résistance vasculaire pulmonaire, ce qui suggère qu'elle joue un rôle pathophysiologique comme médiateur de l'hypertension artérielle pulmonaire chez des patients avec IC<sup>109</sup>. De plus, l'ET-1 jouerait un rôle important sur la fonction cardiaque, car des concentrations d'ET-1 élevées causent une vasoconstriction coronarienne et augmentent la postcharge, ce qui amène une diminution du débit cardiaque<sup>104</sup>.

L'IC est accompagnée d'une diminution de la capacité vasodilatatrice des artères en réponse à l'effort attribuable à plusieurs facteurs incluant la diminution de l'accessibilité du NO et l'augmentation des hormones vasoconstrictrices, tel l'ET-1<sup>110</sup>. Katz et coll.<sup>111</sup> ont observé que suite à l'inhibition de la synthèse de la NO par l'administration de L-NMMA dans l'artère brachiale, il y se produisait une diminution du débit régional dans l'avant-bras durant un exercice isotonique chez des sujets contrôles, mais pas chez des patients avec IC. Selon eux, la capacité vasodilatatrice médiée par le NO durant un effort sous-maximal serait altérée chez des patients avec IC<sup>111</sup>. Par ailleurs, des études suggèrent que l'ET-1 jouerait un rôle dans la limitation à l'effort des patients avec IC en diminuant la capacité vasodilatatrice des artères durant l'effort<sup>112;113</sup>. Les résultats d'études portant sur les concentrations d'ET-1 plasmatiques à l'effort chez les patients insuffisants cardiaques sont inconsistants. Certains chercheurs n'ont observé aucune augmentation significative des concentrations d'ET-1 à l'effort maximal chez ces patients<sup>103;105;114;115</sup>, tandis que d'autres ont observé une augmentation<sup>116;117</sup>. Ce manque de consistance pourrait être dû au manque de standardisation des protocoles

d'effort entre ces études. Par ailleurs, Kinugawa et coll. ont démontré que la  $VO_2$  pic était corrélée aux concentrations plasmatiques d'ET-1 de repos chez les patients avec IC<sup>118</sup>. Ces données suggèrent que la limitation à l'effort pourrait avoir un lien avec la diminution de la capacité vasodilatatrice et les concentrations plasmatiques d'ET-1 de repos chez ces patients<sup>119-121</sup>. En effet, cette hypothèse semble appuyée par des études cliniques observant l'amélioration de la réponse vasodilatatrice à l'effort des patients avec hypertension artérielle pulmonaire lors du blocage des récepteurs à l'endothéline par le bosentan<sup>122</sup>. D'autres études seront cependant nécessaires afin de vérifier le rôle de l'ET-1 et de son blocage chez une population avec IC.

### **2.5.2. Peptides natriurétiques**

Il existe trois peptides natriurétiques : ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*), BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) et CNP (*C- Natriuretic Peptide*). L'ANP est libéré en réponse à l'augmentation de la distension des parois auriculaires. Il cause une vasodilatation et la natriurèse et contrebalance l'effet de la réabsorption d'eau stimulée par les systèmes adrénergiques, RAA et arginine-vasopressine. Le BNP est, quant à lui, synthétisé et emmagasiné dans les ventricules et peut être libéré dans la circulation en réponse à la dilatation ventriculaire et à la surcharge de pression<sup>1;123</sup>. Les concentrations d'ANP et de BNP sont élevées chez les patients avec IC. Le rôle des peptides natriurétiques sur la limitation à l'effort est encore peu connu, de futures investigations sont nécessaires afin de comprendre l'impact de ces peptides sur la limitation à l'effort

### 2.5.3. Inflammation

Les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*) jouent un rôle très important dans la réponse inflammatoire en IC. En effet, des évidences démontrent que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  sont élevés chez les patients avec IC<sup>124;125</sup> et semblent jouer un rôle dans la progression de la maladie<sup>126</sup>.

Chez l'humain, l'exercice aigu induit la libération en cascade de cytokines, incluant le TNF- $\alpha$  et l'IL-6<sup>127;128</sup>. Par ailleurs, Kinugawa a démontré que l'activation des cytokines au repos était associée aux concentrations plasmatiques de NE et à l'intolérance à l'effort chez les patients insuffisants cardiaques et que l'exercice maximal amenait une augmentation significative des concentrations d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  tant chez les patients que chez les sujets contrôles<sup>118</sup>. La source de l'augmentation des cytokines en réponse à l'effort chez les patients insuffisants cardiaques demeure encore incertaine, mais deux hypothèses principales ont été soulevées, soit l'activation du système adrénergique et l'hypoperfusion des tissus durant l'effort<sup>129</sup>. Cependant, de futures investigations seront nécessaires pour comprendre le rôle de l'inflammation dans la capacité à l'effort de ces patients.

### 2.5.4. Stress oxydatif

Chez un individu en santé, lors de l'augmentation de la consommation d'oxygène, il y a une production de radicaux libres par la réduction de l'oxygène<sup>130</sup>. Chez les sujets sains, il existe des mécanismes aptes à contrecarrer l'attaque par ces radicaux libres, soit l'activité

antioxydante<sup>131</sup>. Lorsque la production de radicaux libres excède l'activité antioxydante, elle provoque alors un déséquilibre, nommé stress oxydatif.

Il se produit alors plusieurs sous-produits créés lors de la formation des radicaux libres suite à la consommation de l'oxygène. Parmi ces sous-produits, la monodéhydroascorbate (MDA), un marqueur de la peroxydation des lipides, peut être mesurée par un échantillon sanguin pour évaluer le stress oxydatif. Méthodologiquement, la concentration de MDA est déterminée par les TBARS (*ThioBarbituric Acid Reactive Substances*), des marqueurs de l'oxydation cellulaire qui sont mesurés par spectrophotométrie.

En IC, la suractivation des systèmes neurohormonaux contribue au stress oxydatif. Les catécholamines<sup>132</sup>, l'angiotensine II<sup>133</sup>, l'aldostérone<sup>134</sup>, le TNF- $\alpha$ <sup>135</sup> et les cytokines pro-inflammatoires<sup>136</sup> pourraient être impliqués dans la cascade d'événements menant à l'augmentation du stress oxydatif. De plus, des données expérimentales démontrent que l'activité antioxydante serait réduite dans l'IC<sup>137-139</sup>.

Des études expérimentales ont démontré que l'exercice de forte intensité induisait une augmentation des concentrations de MDA, suggérant une augmentation du stress oxydatif à l'effort<sup>140-144</sup>. D'autres chercheurs ont démontré une augmentation des concentrations plasmatiques de MDA chez les patients avec IC au repos<sup>144-147</sup>. Nishiyama et coll. ont étudié le rôle du stress oxydatif sur la tolérance à l'effort chez les patients avec IC<sup>144</sup>. Douze patients avec IC de classe II et III de la NYHA et 7 sujets contrôles ont subi une épreuve d'effort maximal progressive sur ergocycle, accompagnée d'une prise d'échantillon sanguin au repos et au maximum

de l'effort. Les résultats démontrent qu'en plus de l'augmentation des concentrations de MDA au repos, ces concentrations plasmatiques étaient également élevées à l'effort, et qu'il y avait une corrélation avec la capacité à l'effort chez le patient IC ( $r=0,63$ ,  $p<0.05$ ), tandis que chez les sujets contrôles, il n'existait pas une telle corrélation. De plus, l'activité de la SOD, un marqueur de l'activité antioxydante, était diminuée et était aussi en corrélation avec la capacité à l'effort chez les patients ( $r=0,67$ ,  $p<0.05$ )<sup>144</sup>.

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'augmentation du stress oxydatif chez les patients avec IC et son implication dans l'intolérance à l'effort de ces patients. Une première hypothèse voudrait que chez les patients avec IC, la production de radicaux libres soit le résultat de la biosynthèse de prostaglandines<sup>131;144</sup>. Deuxièmement, l'augmentation des catécholamines chez les patients avec IC pourrait contribuer à la formation additionnelle de radicaux libres par l'auto-oxydation des catécholamines<sup>131;144</sup>. Troisièmement, la diminution de l'activité antioxydante, c'est-à-dire la diminution de l'activité de la SOD chez les patients avec IC, est également démontrée<sup>147</sup>, ce qui pourrait expliquer le déséquilibre entre la formation de radicaux libres et celle de la SOD. Finalement, des chercheurs ont suggéré que la diminution de l'efficacité de transport de l'oxygène aux muscles squelettiques et au myocarde<sup>148;149</sup> pourrait contribuer à l'hypoxie-réoxygénation, donc à une formation additionnelle de radicaux libres<sup>144</sup>. Donc, les patients avec IC seraient soumis à plusieurs sources de stress oxydatif, et ce, même au repos. D'autres études seront nécessaires afin de comprendre les mécanismes du stress oxydatif chez ces patients et le rôle du déséquilibre entre l'activité oxydative et antioxydante sur la limitation à l'effort chez ces

patients. De plus, le rôle des systèmes neurohormonaux sur le stress oxydatif reste à être déterminé.

## 2.6. Remodelage ventriculaire

Le remodelage est défini comme étant l'altération du contour et/ou du volume de la cavité ventriculaire non attribué à des changements aigus de distension. L'hypertrophie myocardique fait référence à la loi de Laplace (figure 9) et apparaît de quelques semaines à quelques mois suivants le développement de l'IC. Plusieurs stimuli provoquent la croissance des myocytes, menant à l'hypertrophie myocardique, incluant l'activation neurohormonale via la NE, l'AngII, le système arginine-vasopressine et les prostaglandines. De plus, la libération des facteurs inflammatoires (TNF- $\alpha$ ), la libération d'autres peptides et facteurs de croissance (ET-1) et de radicaux libres sont toutes également impliquées dans le processus de remodelage. Ces facteurs sont augmentés tant au niveau systémique qu'au niveau du myocarde et sont des paramètres importants dans la pathogénèse et la progression de l'IC <sup>1;150</sup>.

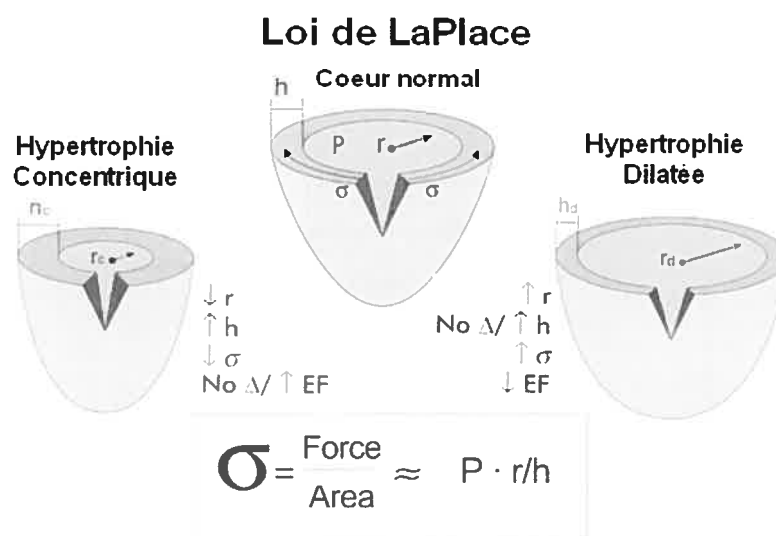
Contrairement à l'hypertrophie myocardique physiologique rencontrée chez les athlètes, l'hypertrophie myocardique pathologique crée une distorsion de l'architecture du myocarde, en grande partie parce que l'augmentation de la masse des cellules interstitielles est plus grande que l'augmentation de la masse des myocytes et aussi en raison de l'expansion marquée de la matrice de collagène interstitielle. La dysfonction systolique altère la vidange du VG et amène principalement une surcharge de volume (hypertrophie dilatée) tandis que la dysfonction diastolique est la conséquence d'une postcharge augmentée (hypertrophie concentrique) <sup>1;151;152</sup>.

Grossman et ses collaborateurs ont étudié l'effet d'une surcharge de volume ou de pression sur la masse ventriculaire gauche des patients avec IC <sup>1;15;153</sup>. Ils ont démontré que la masse du ventricule était augmentée de façon approximativement égale, tant chez les patients avec surcharge volumique que ceux avec surcharge de pression <sup>1;15</sup>. La réponse morphologique dépend de la nature de la surcharge. La surcharge de pression entraînerait une hypertrophie concentrique, tandis que la surcharge de volume provoquerait une hypertrophie excentrique. En effet, lorsque la surcharge est principalement due à la pression, le stress appliqué aux parois ventriculaires lors de la systole provoque le développement en parallèle des sarcomères et l'épaississement des cardiomyocytes, résultant en une hypertrophie concentrique, réduisant ainsi le diamètre ventriculaire et augmentant le ratio masse/volume. Lors d'une surcharge de volume, le stress aux fibres myocardiques s'effectue lors de la diastole, provoquant ainsi le développement en série des sarcomères et l'élongation des cardiomyocytes, résultant alors en une hypertrophie excentrique. De cette façon, le ratio masse/volume est diminué, car le diamètre du VG est augmenté (dilatation) <sup>1;153</sup> (figure 9).

À long terme, le remodelage devient insuffisant pour combler les besoins et entraîne une cascade d'événements amenant à la détérioration progressive de la fonction cardiaque <sup>1;150;154</sup>. Ces adaptations mènent à l'augmentation de la masse ventriculaire et résultent en une augmentation de la consommation en O<sub>2</sub> du myocarde (MVO<sub>2</sub>). Matsumoto et coll. ont étudié l'implication de l'hypertrophie ventriculaire gauche sur la capacité à l'effort des patients avec cardiomyopathie hypertrophique non obstructive. Ils ont observé que l'altération de la capacité à l'effort de ces patients

pouvait être attribuée aux changements de la relaxation du ventricule, accompagnée d'un remplissage inadéquat du VG<sup>155</sup>.

**Figure 9. Loi de Laplace**



Modifié d'après Jaski, Basics of Heart Failure: A Problem Solving Approach, 2000<sup>151</sup>

### 3. Évaluation de capacité à l'effort en insuffisance cardiaque

Plusieurs chercheurs ont démontré la faible relation entre les mesures directes de la fonction ventriculaire de repos, telles la FEVG, et la capacité maximale à l'effort, mesurée par la consommation d'oxygène maximale ( $VO_{2 \text{ pic}}$ )<sup>156-164</sup>. Francis et coll.<sup>161</sup> ont démontré cette absence de relation entre les paramètres hémodynamiques au repos et la capacité maximale lors d'épreuve d'effort dynamique chez les patients souffrant d'IC. Ils ont observé une faible corrélation entre la  $VO_{2 \text{ pic}}$  et l'index cardiaque ( $L/\text{min}/m^2$ ) ( $r=0,25$ ), le travail systolique ( $r=0,40$ ), le VES ( $r=0,42$ ), la résistance vasculaire périphérique ( $r=-0,07$ ) et la pression de remplissage



du ventricule gauche ( $r=-0,40$ )<sup>161</sup>. Selon ces chercheurs, le manque de corrélation entre la fonction ventriculaire de repos et la performance à l'effort serait expliqué par une variation de l'efficacité des mécanismes de compensation<sup>161</sup>. Franciosa et son équipe ont rapporté des résultats semblables indiquant que la capacité d'effort, mesurée par la durée d'effort, ne corrélait pas avec la FEVG mesurée par méthode radio-isotopique ( $r=0,03$ )<sup>158</sup>. De plus, des mesures échocardiographiques ont démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la durée d'effort et le VES du VG ( $r=0,07$ ), la dimension ventriculaire gauche en diastole ( $r=0,15$ ), la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques ( $r=0,07$ ), le temps de contraction ( $r=0,03$ ), le Qc ( $r=0,10$ ), la TA moyenne ( $r=0,21$ ) et la résistance vasculaire systémique ( $r=0,11$ )<sup>158</sup>. Bengé et coll.<sup>157</sup> ont tenté d'expliquer ce phénomène. Tout comme Franciosa<sup>158</sup> et Francis<sup>161</sup>, Bengé et coll. démontrent qu'environ la moitié des patients souffrant de dysfonction ventriculaire présentaient une capacité d'effort préservée, illustrée par une durée d'effort entre 12 et 18 minutes pour une FEVG de moins de 30%<sup>157</sup>. Selon cette équipe, plusieurs mécanismes pourraient expliquer la préservation de la capacité d'effort maximal, malgré la dysfonction ventriculaire. Parmi ces mécanismes, notons le maintien du VES à l'effort<sup>165;166</sup>, l'augmentation de l'extraction de l'oxygène<sup>167</sup>, l'augmentation du débit lymphatique pulmonaire<sup>168</sup> et l'augmentation de la compliance ventriculaire gauche<sup>157</sup>.

En effet, des études effectuées chez des patients insuffisants cardiaques d'étiologie ischémique, permettent d'expliquer la préservation de la tolérance à l'effort via le maintien du VES à l'effort par l'augmentation de la précharge, illustrée par l'augmentation du VTDVG<sup>165;166</sup>. Par ailleurs, l'augmentation de la capacité d'extraction de l'oxygène semble être le

reflet d'une augmentation des concentrations de 2,3 diphosphoglycérate ou bien d'une acidose locale durant l'effort, ce qui faciliterait l'extraction de l'oxygène chez ces patients<sup>167</sup>. De plus, l'augmentation du débit lymphatique pulmonaire permettrait l'amélioration de la tolérance à l'effort en limitant la congestion pulmonaire associée à une hypertension veineuse pulmonaire souvent observée chez ces patients. Uhley et coll.<sup>168</sup> ont démontré cette hypothèse chez des chiens défaillants par un développement progressif du système lymphatique pulmonaire chez ce modèle animal ce qui faciliterait la résorption de l'accumulation exagérée de fluides dans les poumons<sup>168</sup>. D'autres investigations chez l'humain seraient nécessaires afin de vérifier cette hypothèse. Par ailleurs, l'altération de la compliance ventriculaire gauche en diastole peut jouer un rôle limitant autant que compensateur sur la tolérance à l'effort, et ceci dépendrait de la sévérité de la dysfonction ventriculaire. L'altération de la compliance ventriculaire pourrait jouer un rôle dans le maintien de la capacité d'effort puisque l'augmentation de la compliance permet une diminution des pressions de remplissage et prévenir ainsi la congestion pulmonaire<sup>157</sup>.

L'absence de relation entre la fonction ventriculaire de repos et la capacité d'effort maximal met en évidence l'importance de l'évaluation de la capacité fonctionnelle des patients défaillants cardiaques par l'évaluation de la tolérance à l'effort.

L'utilisation d'épreuves d'effort est largement reconnue dans l'évaluation de la capacité fonctionnelle des patients avec IC, que ce soit des épreuves d'effort maximal ou sous-maximal. Cependant, aucune standardisation n'est disponible sur la méthode optimale d'évaluation de la

capacité fonctionnelle chez ces patients, spécifiquement dans le but de l'évaluation de l'efficacité d'une thérapie. Nous verrons dans cette section une description des épreuves d'effort connues et utilisées en IC et leurs rôles respectifs. Plusieurs types de tests d'effort sont utilisés, soit comme moyen diagnostique, comme moyen pronostic, pour mesurer la capacité fonctionnelle ou bien pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Il est important de pouvoir comprendre les différences entre les tests d'effort maximaux et sous-maximaux et leurs utilités propres. Le test d'effort maximal est très utile comme marqueur pronostic en IC, et également pour fixer les priorités pour les candidats en attente de greffe cardiaque<sup>169,170</sup>. D'un autre côté, le test d'effort sous-maximal peut être plus approprié pour évaluer la capacité fonctionnelle en raison de sa relation démontrée avec la qualité de vie<sup>171</sup> et avec les activités de la vie quotidienne des patients<sup>172</sup>. La section qui suit explique les rôles des méthodes d'évaluation de la capacité d'effort maximal et sous-maximal.

### **3.1. Épreuve d'effort maximal**

Le test d'effort maximal est défini comme étant un test progressif, où la charge de travail augmente progressivement et se termine lorsque le sujet est incapable de continuer l'effort, par épuisement cardiopulmonaire ou fatigue. Le but d'imposer un stress intense par l'utilisation d'un test d'effort maximal est de déterminer la limite du métabolisme à s'adapter aux demandes physiologiques. Donc, le test d'effort maximal aura comme fonction première une quantification de la limitation à l'effort. Dans les cas où les patients sont asymptomatiques au repos, mais symptomatiques à l'effort, les évaluations cliniques normalement utilisées pour diagnostiquer la maladie peuvent omettre d'identifier la limitation si

les signes et les symptômes ne sont présents que lorsque le patient effectue un effort physique.

### **3.1.1. Paramètres hémodynamiques et ventilatoires à l'effort maximal**

Différents paramètres sont observés lors des épreuves d'effort maximal pour quantifier et classer la limitation à l'exercice chez les patients avec IC. La Fc (incluant la Fc de repos, la Fc maximale et la récupération de la fréquence cardiaque (RFc)), la durée d'effort, l'échelle de Borg, les paramètres ventilatoires (tel la  $VO_2$  pic, le seuil ventilatoire (SV), l'efficacité ventilatoire (pente  $VE/CO_2$ ) ainsi que le ratio d'échange respiratoire (RER).

#### **3.1.1.1. Fréquence cardiaque**

##### **a) Fréquence cardiaque de repos**

La Fc de repos permet de donner des informations intéressantes sur le devenir des patients avec IC. Ainsi, Tavazzi et coll. ont présenté plusieurs associations entre la Fc de repos et les risques cardiovasculaires<sup>173</sup>. Une Fc de repos élevée serait associée à une augmentation du stress sur la paroi ventriculaire, à une diminution de la compliance artérielle, à l'augmentation de la TA systémique, à l'augmentation de la pression pulsatile, à une diminution du seuil arythmique et à l'augmentation du risque d'instabilité des plaques athérosclérotique<sup>1</sup>. Par ailleurs, une Fc de repos élevée est un indicateur d'hyperactivité adrénergique et d'activité vagale diminuée<sup>1;174</sup>.

### b) Fréquence cardiaque maximale

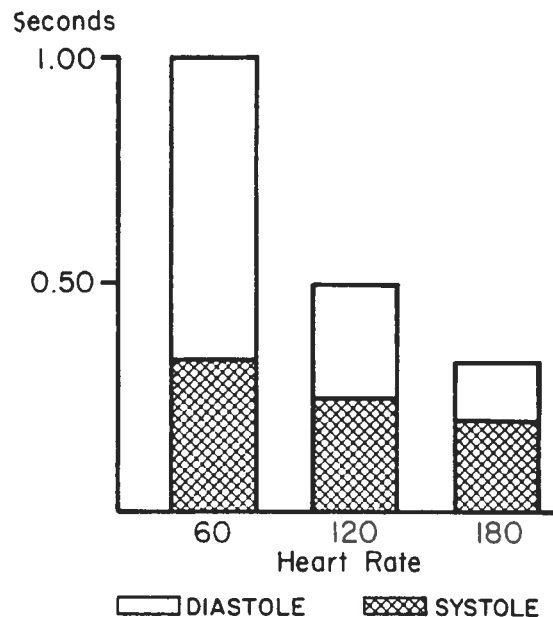
La Fc augmente de façon linéaire avec la charge de travail et la  $VO_2$  durant l'effort dynamique<sup>175</sup>. La fonction chronotrope est un facteur très important dans le maintien du débit cardiaque à l'effort. Ainsi, comme mécanisme de compensation de la diminution de la performance ventriculaire chez les patients avec IC, l'activation des systèmes sympathiques et RAA stimule une tachycardie à l'effort permettant au cœur défaillant d'effectuer un effort relativement intense<sup>176;177</sup>.

L'augmentation de la Fc durant l'effort influence davantage le temps de remplissage ventriculaire plutôt que le temps de systole (figure 10). En effet, plus la Fc augmente à l'effort, plus le temps de remplissage ventriculaire diminue, ceci entraîne alors une diminution du VTDVG (précharge) et donc à l'incapacité d'augmenter davantage le  $Q_c$ <sup>175;178</sup>.

Une règle généralisée guide, de façon très relative, la relation entre la Fc maximale et l'âge. Cette règle, développée par Karvonen, est connue sous l'équation :  $Fc \text{ max} = 220 - \text{âge}$ <sup>179</sup>. Cependant, chez les patients avec IC, cette règle ne tient plus en raison des multiples facteurs influençant la réponse chronotrope chez cette population<sup>1;18;26;42;175;180</sup>.

Un des mécanismes impliqués dans l'incompétence chronotrope à l'effort chez les patients avec IC est relié au fait que la Fc de repos est élevée chez ces patients et que la Fc maximale atteinte au maximum de l'effort est réduite, ce qui réduit considérablement la réserve chronotrope et ainsi, limite l'effort. Cette Fc max diminuée semble refléter la rétrorégulation de la sensibilité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques en conséquence à l'augmentation du tonus sympathique au repos<sup>173</sup>.

**Figure 10. Fréquence cardiaque sur le temps de remplissage et le temps de contraction**



Dehn et coll. Physiologic effects and importance of exercise in patients with coronary artery disease, *J. Cardiovasc. Med.* 2: 365-387<sup>178</sup>

### c) Récupération de la fréquence cardiaque

Les mécanismes possibles influençant la variation de la RFc ont été étudiés par plusieurs groupes. Elle est modulée par l'équilibre entre une diminution graduelle du système sympathique et une activation du système parasympathique. Ces paramètres seraient régulés par des altérations du retour veineux et de l'état d'étirement des récepteurs dans les parois des oreillettes. Le taux d'augmentation du tonus parasympathique suite à l'effort semble être un facteur primordial pour la diminution de la Fc et donc, sur la RFc. Par ailleurs, une lente diminution de la Fc après l'effort est indicateur d'un déséquilibre autonome, favorisant le système sympathique<sup>173;181</sup>.

Quelques études ont mis en évidence la valeur pronostic de la vitesse de récupération de la Fc chez des sujets sains et chez des patients avec MCAS avec fonction ventriculaire préservée<sup>66;67;182;183</sup>. Selon ces études, un temps de récupération de la fréquence cardiaque (RFc) au-delà de 2 minutes après un test d'effort maximal est associé à une augmentation de la mortalité chez les patients à haut risque cardiovasculaire<sup>64;65</sup>. Cependant, le changement de la RFc dans les premières minutes suivant un effort maximal a peu été étudié chez les patients avec IC. L'importance de la balance des systèmes sympathique et parasympathique chez les patients défailants cardiaques ainsi que de leurs effets sur le devenir des patients est bien établie dans la littérature scientifique. De plus, l'impact de l'administration de  $\beta$ -bloqueurs sur ce même paramètre chez ces patients n'a pas encore été étudié.

#### 3.1.1.2. Paramètres ventilatoires

L'épreuve d'effort peut-être accompagnée d'analyse des gaz respiratoires lorsque l'équipement nécessaire est disponible. Cette évaluation donne des informations supplémentaires et permet d'évaluer la réponse des systèmes cardiovasculaire et pulmonaire à l'effort. Le test d'effort avec analyse des gaz est de loin le moyen le plus objectif et le plus sensible pour tester l'efficacité d'une intervention thérapeutique sur le système cardiopulmonaire, mais également sur les systèmes musculaire et vasculaire.

a)  $VO_2$  pic

Le paramètre ventilatoire le plus utilisé pour évaluer la tolérance à l'effort maximal est la consommation d'oxygène maximale. La valeur de la  $VO_2$  pic des patients avec IC est généralement environ la moitié (entre 8 et 21 mL/kg/min) de celle observée chez les sujets sains et est encore significativement plus basse que chez les patients avec MCAS et fonction ventriculaire normale<sup>164</sup>. Il est possible d'estimer la valeur de la  $VO_2$  pic, mais la mesure directe est de loin plus valide, spécialement chez une population avec IC.

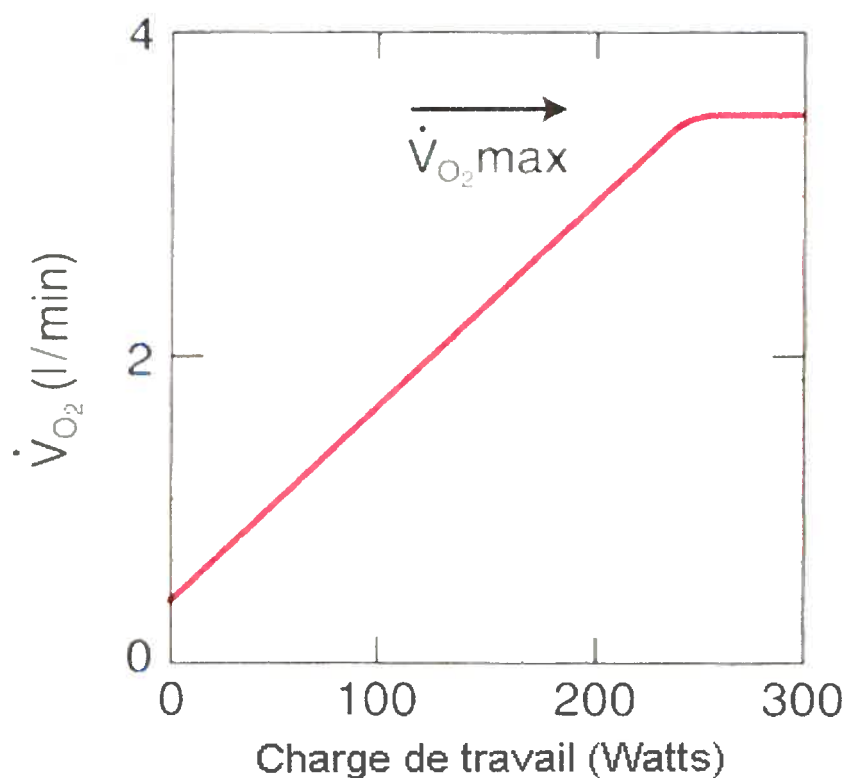
Lorsque l'équipement d'évaluation des gaz respiratoires est disponible, il est possible de vérifier si le patient a atteint, ou non, sa capacité maximale physiologique ( $VO_2$  max). Les critères utilisés incluent l'atteinte d'un plateau de consommation d'oxygène<sup>184</sup>, l'atteinte d'un RER de plus de 1,15<sup>185</sup> et l'atteinte d'une Fc égale ou supérieure à la Fc maximale estimée pour l'âge + 1 déviation standard (~10 batt./min)<sup>186</sup>.

Les critères de l'atteinte du plateau de la  $VO_2$  ont été basés sur la définition de Mitchell et coll. en 1958<sup>174</sup> : le point où la courbe de la consommation d'oxygène, en fonction de la charge de travail, cesse d'augmenter. Dans la majorité des cas, lorsque la charge de travail continue à augmenter au-delà de cette valeur de  $VO_2$  max physiologique, la valeur de  $VO_2$  demeure inchangée ou diminue. Dans certains cas, cependant, une légère augmentation de la  $VO_2$  se produit, nécessitant la formulation de critères stricts pour déterminer si la  $VO_2$  atteint une valeur maximale réelle. Le critère décrit par Mitchell et coll. se base sur l'augmentation de la  $VO_2$  entre chaque augmentation de la charge de travail. Graphiquement, du début de l'effort jusqu'à l'atteinte du maximum, la  $VO_2$  augmente linéairement avec la charge de travail (exemple



augmentation de  $142 \text{ mL O}_2/\text{min} \pm 44 \text{ ml}$  pour chaque augmentation de charge). Pour évaluer si le sujet a réellement atteint un plateau, il faut que l'augmentation de  $\dot{V}\text{O}_2$  ne soit pas plus grande que cette augmentation constante moins deux fois la déviation standard (exemple, augmentation de moins de  $142 \text{ mL O}_2/\text{min} - 88 \text{ mL O}_2 = 54 \text{ mL O}_2/\text{min}$ )<sup>174</sup>. La figure 11 illustre bien ce plateau de la  $\dot{V}\text{O}_2$ <sup>187</sup>.

**Figure 11. Plateau de la  $\dot{V}\text{O}_2$**



Modifié de West JB *Respiratory physiology--the essentials*,  
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000<sup>187</sup>.

Par ailleurs, Weber et Janicki ont démontré que la  $VO_2$  pic corrélait avec la réserve cardiaque et ils ont établie une classification basée sur la  $VO_2$  et le seuil ventilatoire (SV) (Tableau III)<sup>188</sup>.

**Tableau III. Classification de la limitation de la capacité fonctionnelle des patients avec insuffisance cardiaque**

Classe	Sévérité de la limitation	$VO_2$ max (mL/kg/min)	$VO_2$ au SV (mL/kg/min)
A	aucune ou faible	> 20	> 14
B	faible à modérée	16-20	11-14
C	modérée à sévère	10-16	8-11
D	sévère	6-10	5-8
E	très sévère	< 6	< 4

Adapté et traduit de Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. Am J Cardiol 55(Suppl A):22A-31A, 1985<sup>188</sup>.

#### a) Efficacité ventilatoire

L'excès de ventilation à l'effort est une caractéristique bien connue de la réponse à l'effort des patients avec IC. En plus du fait que la réponse ventilatoire est fortement corrélée au pronostic<sup>189-191</sup>, l'hyperventilation peut également donner de l'information sur la régulation des fonctions cardiopulmonaires durant l'exercice et les mécanismes pathologiques reliés à la limitation à l'effort de ces patients en comparaison avec les sujets sains<sup>192</sup>.

Plusieurs études ont démontré la présence d'hyperventilation à l'effort maximal<sup>193</sup> et sous-maximal<sup>194</sup> chez les patients avec IC<sup>164;193-197</sup>. Effectivement, Mancini et coll. ont démontré que les patients avec IC démontrent, de façon générale, une augmentation du volume ventilatoire (VE) en comparaison avec des sujets sains à des charges de travail

équivalentes<sup>194</sup>. Les anomalies ventilatoires induites à l'exercice sont caractérisées par une augmentation du volume ventilatoire mesuré en une minute (VE) (l/min) nécessaire à l'excrétion du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>)<sup>198</sup>. Cet excès de ventilation ne serait pourtant pas accompagné par des anomalies de la PO<sub>2</sub> artérielle<sup>199</sup>.

L'augmentation de la réponse ventilatoire à l'exercice est caractérisée par une augmentation de la pente de la ventilation sur la production de CO<sub>2</sub>. Des études ont démontré que cette relation (VE/CO<sub>2</sub>) était inversement corrélée avec la consommation maximale d'O<sub>2</sub><sup>198;200</sup>. Sullivan et coll. ont démontré que chez les patients avec IC, l'excès de ventilation était inversement corrélé au ratio de l'espace mort sur le volume courant (Vd/Vt) ( $r=-0,78$ ,  $p\leq 0,05$ ) et inversement corrélé au débit cardiaque ( $r=-0,49$ ,  $p\leq 0,05$ ), suggérant que le déséquilibre entre la ventilation et la perfusion, et non l'augmentation des pressions de remplissage du VG, serait responsable de l'hyperventilation<sup>193</sup>.

Une controverse existe au sujet de la relation entre l'hyperventilation et la sensation de dyspnée chez les patients avec IC<sup>195;198</sup>. Les mécanismes responsables de l'hyperpnée chez les patients avec IC n'ont pas encore été totalement élucidés<sup>201</sup>. La réponse ventilatoire excessive à l'effort est multifactorielle et les limitations hémodynamiques ainsi que les réflexes du contrôle de la ventilation sont impliqués<sup>201</sup>.

### 3.1.2. Types d'épreuves maximales

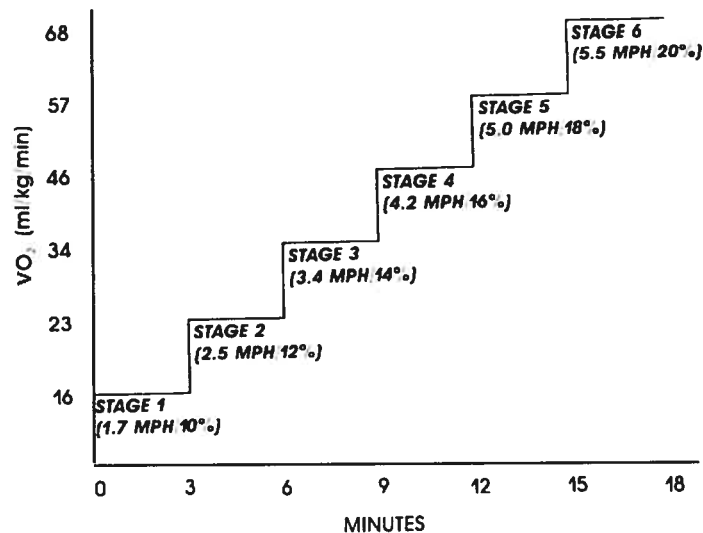
Le test d'effort maximal progressif est dépendant du type de protocole utilisé et de la motivation du patient. Plusieurs protocoles d'effort

maximaux utilisant une augmentation de charge progressive sont utilisés pour évaluer la capacité d'effort maximal.

### 3.1.2.3. Protocoles progressifs à paliers

Les protocoles à paliers sont largement utilisés comme moyen d'évaluation de l'ischémie chez les patients avec MCAS, notamment les protocoles de Bruce<sup>202;203</sup>, de Naughton<sup>204</sup> ou de Balke<sup>205;206</sup>. Le plus couramment utilisé est le protocole de Bruce qui a été décrit par le cardiologue Robert Bruce dans les années 1960<sup>202</sup>. Il comporte des stages de trois minutes, avec des augmentations de charges équivalentes à environ 3 METS (équivalents métaboliques (1 MET=3,5 mL/kg/min)) par palier (figure 12)<sup>175</sup>. Un des avantages de ce test est la possibilité d'estimer la  $VO_2$  max à partir de la charge maximale atteinte<sup>207</sup>. Cependant, en raison de leurs augmentations de charges relativement abruptes, ces protocoles à paliers ont démontré des résultats moins précis sur l'estimation de la capacité d'effort, particulièrement pour les patients avec maladies cardiovasculaires<sup>208;209</sup>. Par ailleurs, ces augmentations de charges de travail entraîneraient en une surestimation de la capacité à l'effort réelle<sup>208;210</sup>, à une évaluation moins précise de l'effet d'une thérapie<sup>211;212</sup> et à une sensibilité réduite à détecter une maladie coronarienne<sup>208;213</sup>.

**Figure 12. Protocole Bruce**

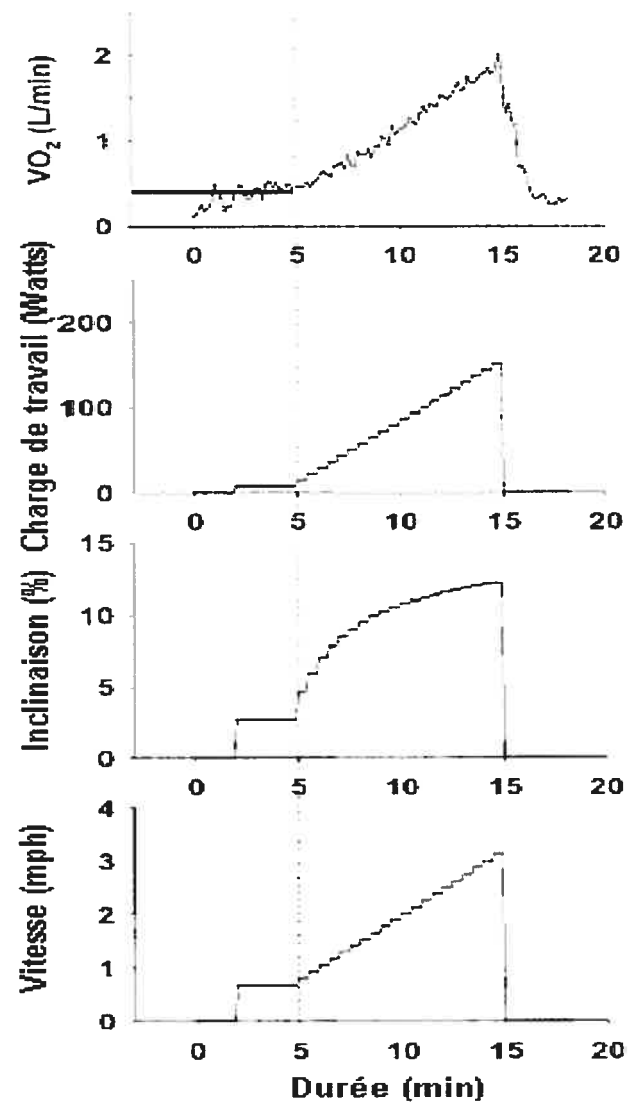


ACSM's Ressource Manual for exercise testing and prescription, fourth edition, 2001<sup>175</sup>

#### 3.1.2.4. Protocoles progressifs en rampe

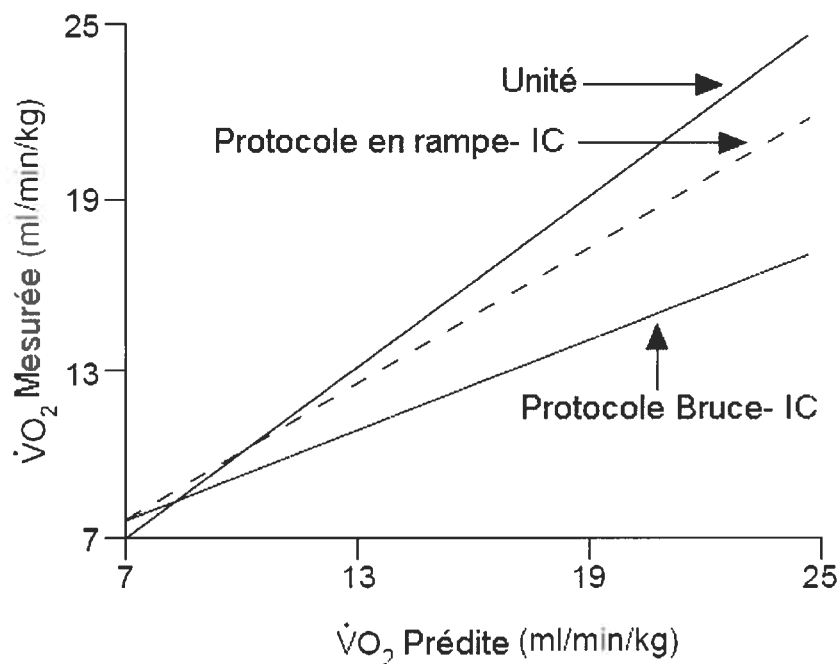
Comme les patients avec IC sont généralement limités dans leur capacité à s'adapter à l'augmentation de la charge de travail, un protocole progressif plus conservateur et adapté est nécessaire pour permettre une adaptation à l'effort des mécanismes de compensation. Le protocole en rampe a été décrit pour la première fois en 1991 par Myers et coll<sup>208</sup>. La méthode de prescription de l'intensité du test progressif en rampe, dépend de plusieurs facteurs. Tout d'abord, il faut s'informer de la condition générale du patient en lui posant quelques questions sur ses habitudes d'activités quotidiennes ainsi que son état d'essoufflement (annexe i)<sup>214</sup>. La durée idéale estimée pour effectuer un test d'effort maximal est de 10 minutes, alors si nous estimons que le patient peut atteindre 6 METS, le protocole devra être ajusté selon une progression de la pente et de la vitesse pour obtenir environ 6 METs en à la 10<sup>e</sup> minute du test (annexe ii)<sup>214</sup>.

Le protocole en rampe, où l'augmentation de la charge est progressive et continue (figure 13)<sup>215</sup>, semble plus adéquat que les protocoles avec des augmentations de charge en paliers<sup>208;209</sup>. Dans une étude comparant les protocoles à paliers (Bruce) avec les protocoles en rampe, Myers et coll. ont observé une plus grande différence entre la  $VO_{2\text{ max}}$  prédite et mesurée avec un protocole Bruce, en comparaison avec un protocole en rampe (figure 14)<sup>208</sup>. Le test en rampe reflète de façon plus réaliste la consommation d'oxygène, ce qui permet son utilisation comme moyen alternatif lorsque l'analyse des gaz respiratoires est inaccessible<sup>208</sup>.

**Figure 13. Protocole progressif en rampe**

Traduit de Porszasz et coll., A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade, *Med.Sci.Sports Exerc.* 35: 1596-1603, 2003<sup>216</sup>

**Figure 14. Comparaison protocoles en rampe et Bruce**



Traduit de Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF (1991), Comparison of the ramp versus standard exercise protocols, *J.Am.Coll.Cardiol.* 17: 1334-1342<sup>208</sup>

### 3.1.2.5. Test de marche de 6 minutes

Le test de marche de 6 minutes a été décrit à l'origine par Guyatt en 1984<sup>217</sup>, et il est maintenant largement utilisé dans les études cliniques comme outil pour stratifier la classe fonctionnelle des patients. Cette méthode d'évaluation possède des avantages et des inconvénients pour tester les patients avec IC. En plus d'être peu dispendieux et facile à administrer, le test de marche de 6 minutes ne demande pas d'équipement spécialisé. Bittner et coll. ont démontré, à l'intérieur de l'étude SOLVD (Studies of LV dysfunction), que ce test était sécuritaire à administrer chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche<sup>17</sup>. Ces auteurs ont également démontré que le résultat de ce test était un marqueur pronostic indépendant de mortalité et de morbidité chez cette population<sup>17</sup>. En outre, le test de marche semblerait très reproductible lorsque les tests en début



d'étude et en fin d'étude étaient effectués à deux reprises<sup>171</sup>. Demers et coll. ont démontré une bonne validité test/re-test de ce protocole avec un coefficient de corrélation interclasse de 0.81 chez les patients avec IC dans l'étude RESOLVD (*Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot study*)<sup>171</sup>.

Malgré ces avantages, le test de marche de 6 minutes possède plusieurs inconvénients dans l'évaluation de la capacité fonctionnelle des patients avec IC. Bien que ce test soit habituellement utilisé comme test sous-maximal représentant les activités de la vie quotidienne, certains auteurs ont démontré que ce test se trouve plus près d'un test maximal que d'un test sous-maximal<sup>218;219</sup>. Lorsque les gaz respiratoires ont été analysés durant le test de marche chez les patients avec IC, Faggiano et coll. ont démontré que la consommation d'oxygène mesurée durant le test de marche était de seulement 15% inférieur à une épreuve maximale progressive sur tapis roulant. Ces auteurs ont aussi évalué que la plupart des patients (73%) ont effectué le test à une intensité supérieure à leur seuil ventilatoire<sup>218</sup>. De plus, Foray et coll. ont démontré que les évaluations hémodynamiques et métaboliques durant le test de marche correspondaient à des valeurs supérieures à 85% de la capacité maximale<sup>219</sup>. Ces résultats suggèrent que le test de marche de 6 minutes semblerait inadéquat pour évaluer la capacité sous-maximale, mais serait davantage un indice de la capacité maximale.

De plus, la comparaison de la distance parcourue lors du test de marche et la capacité aérobie a été investiguée par quelques chercheurs<sup>220;221</sup>. Lucas et coll. démontrent une faible corrélation entre la  $VO_2$  pic et la distance de marche d'un test de marche de 6 minutes ( $r=0.28$ )<sup>220</sup>, tandis qu'Ingle et coll. ont observé une corrélation modérée ( $r=0,44$  ;  $p<0,00001$ )<sup>221</sup>. Malgré leurs différents résultats,

ces auteurs arrivent à la même conclusion : en pratique clinique, lorsque la capacité cardiopulmonaire maximale des patients avec IC s'avère nécessaire, un test d'effort progressif avec mesure des gaz respiratoires ne peut être évité<sup>220;221</sup>. En ce sens, malgré son caractère maximal chez les patients avec IC, le test de marche de 6 minutes ne pourrait remplacer l'évaluation de la  $VO_2$  pic pour les patients qui doivent être évalués dans un but de prioriser les patients nécessitant une greffe cardiaque<sup>220;221</sup>.

### **3.2. Épreuves d'effort sous-maximal**

L'objectif du traitement de l'IC est, en dans un premier temps, de diminuer la mortalité, mais aussi de diminuer les hospitalisations et les symptômes de dyspnée et de fatigue. Dans l'optique d'évaluer l'impact d'un traitement sur les symptômes et la capacité fonctionnelle, un test d'effort sous-maximal semble être davantage approprié chez ces patients<sup>222</sup>. D'ailleurs, la performance lors de ce type d'épreuve a été corrélée avec la qualité de vie et avec les activités de la vie quotidienne de ces patients<sup>172</sup>. Au cours des deux dernières décennies, la communauté scientifique a porté un intérêt grandissant pour l'épreuve d'effort sous-maximal<sup>172;222-224</sup>. Dans la section qui suit, les rôles des tests sous-maximaux seront discutés.

#### **3.2.1. Types d'épreuves sous-maximales à charge constante**

Les protocoles d'endurance, spécialement le test d'effort à charge constante, sont de plus en plus utilisés pour évaluer la capacité fonctionnelle en réponse à un traitement chez les patients avec MCAS<sup>222</sup>, cependant peu de données sont disponibles sur ce test pour évaluer l'efficacité thérapeutique chez les patients avec IC. Ce type d'épreuve d'effort sous-maximal est bien toléré par les patients et

reflète mieux les activités de la vie quotidienne que le test d'effort maximal<sup>223</sup>.

Un des paramètres étudiés durant ce test est la durée d'effort effectuée selon une charge de travail continue jusqu'à épuisement. En raison du fait que ce protocole utilise des charges de travail sous-maximal, il semble alors plus reproductif des activités de la vie quotidienne<sup>223</sup>. Cependant, des données suggèrent que l'évaluation de la durée d'effort n'est pas assez sensible pour détecter les changements induits par une thérapie, lorsqu'utilisée dans des études multicentres<sup>223;225</sup>. Il a été suggéré que ces résultats insatisfaisants étaient causés par des charges de travail trop faibles en début d'étude. Effectivement, dans l'étude V-HeFT I, 185 des 370 patients ont été exclus en raison d'une durée d'effort de plus de 18 minutes<sup>225</sup>. Il est donc suggéré de connaître le seuil ventilatoire du patient, dans le but de mieux prescrire une intensité et une inclinaison permettant d'imposer une charge assez importante pour que la durée d'effort en début d'étude ne soit pas trop longue. Ceci permettrait alors de mieux détecter les changements de la capacité fonctionnelle apportés par la thérapie évaluée<sup>223</sup>. Cependant, de futures investigations demeurent nécessaires afin de vérifier ces hypothèses.

Le test d'endurance à charge constante est dépendant de la charge de travail imposée<sup>223</sup>, cependant, aucune standardisation précise de la charge appliquée n'est disponible à ce jour. Plusieurs méthodes sont proposées pour prescrire l'intensité de travail de la charge à appliquer de façon constante durant ce test. Comme nous le verrons dans les paragraphes qui suivent, la charge peut donc être basée sur le pourcentage de la  $VO_2$  pic<sup>222</sup>, le pourcentage de la Fc maximale<sup>172</sup>, le pourcentage de la charge de travail maximal ou tout simplement être prescrit à une vitesse et une pente prédéterminées.

Ades et coll. ont mesuré les effets de l'entraînement physique chez des patients âgés avec maladie coronarienne et ils ont utilisé un test d'effort à charge constante basé sur un pourcentage de la  $VO_2$  pic (80%  $VO_2$  pic)<sup>222</sup>. Pour se faire, les patients ont effectué, au préalable, une épreuve d'effort maximal dans le but d'évaluer la capacité maximale ( $VO_2$  pic), mais aussi afin de pouvoir prescrire l'intensité du test d'endurance. En début d'étude, 10 patients (22%) ont été exclus, car l'intensité d'effort établie à 80% du  $VO_2$  pic était trop faible et les patients pouvaient marcher durant plus de 45 minutes sans fatigue significative<sup>222</sup>. Suite à l'entraînement, ces auteurs ont observé une amélioration de 40% de la  $VO_2$  atteinte durant le protocole sous-maximal à charge constante, en utilisant la même charge qu'en début d'intervention. Ces résultats démontrent donc que suite à l'entraînement, pour la même charge de travail, les patients consomment moins d'oxygène, donc plus efficaces à l'effort. Ils ont également évalué la  $VO_2$  à la 5<sup>e</sup> minute du test sous-maximal avant et après l'intervention et ont remarqué une diminution de cette valeur de  $VO_2$  exprimée en % de la  $VO_2$  pic associée à la charge de travail absolue<sup>222</sup>. Ceci indique donc une amélioration de la capacité des patients à effectuer un effort sous-maximal, et ce, à un coût énergétique moindre. Par ailleurs, à l'effort maximal, une augmentation de 19% de la  $VO_2$  pic a été observée. Donc, suite à l'intervention, ce groupe a observé une amélioration de 19% de la capacité maximal, mais l'amélioration de l'endurance sous-maximale a été amplifiée avec 40% d'amélioration<sup>222</sup>. Wolfel et coll. ont également démontré une supériorité de ce test sous-maximal à charge constante établie à 70% de la  $VO_2$  pic en comparaison avec le test maximal pour évaluer l'impact du Ramipril versus placebo sur la capacité à l'effort de patients avec IC<sup>226</sup>. Ces auteurs ont observé une augmentation de la durée d'effort sous-maximal, une diminution

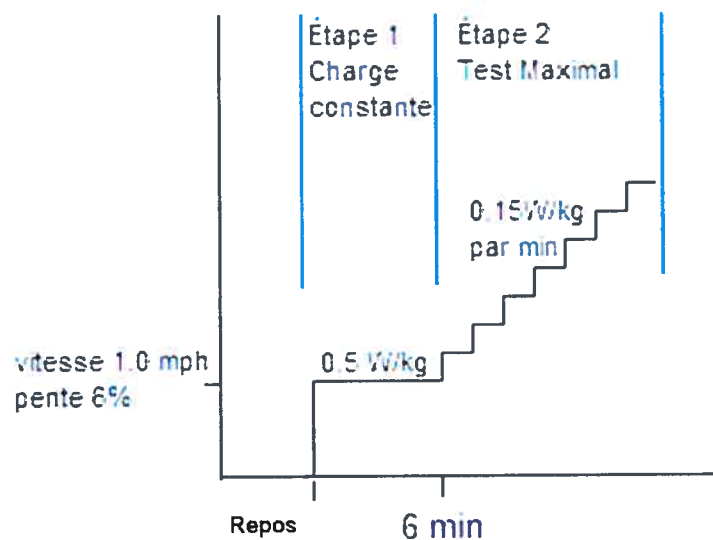
de la Fc et de la ventilation sous-maximale, mais aucun changement de la  $VO_2 \text{ pic}^{215}$ . Malgré que ces résultats démontrent une bonne sensibilité du test sous-maximal, ces résultats ne sont cependant pas en nombre suffisant pour établir une standardisation. De futures investigations sont nécessaires afin de vérifier quelle intensité devrait être utilisée et de définir des critères d'évaluation précis.

Larsen et coll. ont comparé le test d'effort maximal, le test de marche de 6 minutes et un test d'endurance pour évaluer l'effet de l'entraînement physique chez les patients avec IC<sup>172</sup>. Ils ont conclu que le test d'endurance semble plus sensible et plus approprié pour évaluer une intervention chez cette population. Dans cette étude, la charge de travail du test d'endurance à charge constante était établie à 85% de la Fc maximale atteinte durant le test maximal. Cette méthode a démontré une meilleure sensibilité que le test maximal pour détecter les changements induits par l'intervention<sup>172</sup>. Cependant, malgré l'importance de ces résultats pour l'évaluation de la capacité fonctionnelle chez les patients IC, cette méthode n'est pas nécessairement la meilleure pour la standardisation du test d'endurance à charge constante. En effet, aucun de ces patients ne prenait de  $\beta$ -bloqueurs, contrairement aux lignes directrices actuelles pour le traitement de l'IC<sup>3;5</sup>. Les  $\beta$ -bloqueurs causent une sous-estimation de la Fc maximale, donc la charge de travail basée sur un pourcentage de la Fc maximale serait trop faible et le test d'endurance serait trop long pour permettre de détecter les changements dus au traitement.

Rickli et coll. ont décrit un protocole d'effort pour l'évaluation du pronostic chez les patients avec IC<sup>227</sup>. Ces auteurs ont combiné le test maximal et le test sous-maximal réalisé à une vitesse et une pente fixes, utilisant un protocole d'effort sur tapis roulant à deux

étapes. La partie du test sous-maximal à charge fixe et constante consistait en 6 minutes de marche à une vitesse de 1,0 mile à l'heure (mph) et une inclinaison de 6% sur le tapis roulant. La charge était ensuite augmentée d'environ 0,15 W/kg de poids corporel par minute jusqu'à l'épuisement (figure 20)<sup>227</sup>. La cinétique des échanges gazeux était observée durant le test. Le meilleur prédicteur pour tous les événements était le temps de réponse moyen de la  $VO_2$  (*MRT-Mean Response Time*). Ces auteurs ont mis l'accent sur le fait que ce protocole pourrait être un marqueur pronostic individuel efficace dans un contexte clinique de façon individuelle pour cette population<sup>227</sup>. Plus d'études sont cependant nécessaires pour évaluer la réponse de ce nouveau protocole dans l'évaluation d'une thérapie chez les patients avec IC.

**Figure 15. Protocole sous-maximal et maximal combiné**



Adapté de Rickli et coll. Combining low-intensity and maximal exercise test results improves prognostic prediction in chronic heart failure, *J Am Coll. Cardiol* 2003 42: 116-122<sup>227</sup>.

### 3.3. Comparaison des épreuves maximales et sous-maximales

Il est important de bien comprendre que chacun de ces tests a ses avantages et inconvénients. Ils n'ont pas été élaborés dans le but d'évaluer les mêmes paramètres<sup>228</sup>.

Parmi ces différences, le test d'effort maximal permet d'évaluer principalement les composantes centrales, c'est-à-dire les paramètres cardiovasculaires et pulmonaires. De plus, les épreuves maximales sont utiles pour quantifier la limitation à l'effort, c'est-à-dire de connaître la capacité maximale à effectuer un effort, donc de pousser le patient à l'épuisement. D'un autre côté, le test d'effort sous-maximal permet aussi d'évaluer les composantes centrales, mais également les composantes périphériques, telles que la capacité musculaire et vasculaire. Par ailleurs, l'épreuve d'effort sous-maximal est utile pour qualifier la limitation à l'effort, c'est-à-dire de reconnaître les raisons de la limitation à l'effort<sup>172;223;228</sup>.

Depuis l'amélioration du pronostic grâce aux traitements plus efficaces en IC, l'impact des nouveaux traitements sur la tolérance à l'effort devient difficile à détecter. Cependant, puisque les tests d'efforts de plus longue durée dépendent non seulement de la réserve cardiaque, mais aussi de la fonction pulmonaire, ainsi que de la fonction périphérique vasculaire et musculaire<sup>172;222;229;230</sup>, le test sous-maximal semble être plus sensible pour détecter les bénéfices additionnels sur ces patients. De plus, l'évaluation sous-maximale est davantage reliée aux activités de la vie quotidienne que l'évaluation maximale. Cependant, malgré ces multiples avantages, les épreuves d'effort sous-maximal sont peu utilisées en raison, entre autres, du manque de standardisation. D'autres analyses et comparaisons entre les tests maximaux et sous-maximaux seront nécessaires afin de comprendre quel test serait le mieux dans quelle situation chez les patients avec IC.

#### **4. Influence de traitements pharmacologiques sur la capacité fonctionnelle en insuffisance cardiaque**

Les effets de plusieurs agents thérapeutiques quant aux issues cliniques (mortalité, morbidité, hospitalisation), la capacité fonctionnelle, et les paramètres hémodynamiques ont été largement étudiés dans les deux dernières décennies. Parmi ces agents, les effets des  $\beta$ -bloqueurs, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), des bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine (BRA), ainsi que leur combinaison feront l'objet de la prochaine section. Ce prochain chapitre est destiné à dresser un tableau des effets physiologiques de chaque agent sur les paramètres de la limitation à l'effort de cette population. Nous allons voir tout spécialement l'influence de ces traitements sur la capacité à l'effort maximal et sous-maximal, ainsi que sur l'activation neurohormonale au repos et induite à l'effort.

##### **4.1. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur la capacité fonctionnelle en insuffisance cardiaque**

Avant que les résultats cliniques ne démontrent que les  $\beta$ -bloqueurs amélioraient l'issue clinique des patients avec IC, certains chercheurs et cliniciens croyaient que d'ajouter un  $\beta$ -bloqueur chez ces patients aurait un effet néfaste, en diminuant la force de contraction<sup>231</sup>. Toutefois, l'antagonisme du  $\text{SN}\Sigma$  s'est avéré bénéfique à long terme<sup>232-237</sup>. Cependant, parce que l'effet inotrope négatif associé aux  $\beta$ -bloqueurs n'est présent qu'en aigu, la dose initiale doit être faible et augmentée progressivement afin d'éviter les décompensations à court terme<sup>238</sup>.

Depuis plusieurs années déjà, les  $\beta$ -bloqueurs font partie des traitements recommandés selon les lignes directrices du traitement des patients avec IC<sup>3;5;239;240</sup>. En effet, comme démontré par plusieurs grandes études cliniques, les  $\beta$ -bloqueurs permettent une amélioration du devenir des patients en diminuant la mortalité<sup>232-237</sup> et les hospitalisations<sup>233;236;237;237;241;242</sup>. De plus, d'autres études ont démontré



leurs effets bénéfiques sur la capacité fonctionnelle, déterminée par la classification de la NYHA<sup>234;243-255</sup>. Cependant, l'évaluation de la capacité fonctionnelle par une classification subjective, telle la classification de la NYHA, pourrait ne pas être assez sensible pour détecter les modestes changements produits par cette intervention. D'un autre côté, les méthodes d'évaluation quantitative, telles les épreuves d'effort maximal et sous-maximal, ne sont pas effectuées dans un but d'évaluer la sévérité des symptômes, mais bien la capacité du patient à effectuer des activités nécessitant un effort physique<sup>256</sup>. Par ailleurs, malgré le nombre grandissant d'études évaluant l'impact de ce traitement sur la capacité à l'effort, les conclusions sont, encore à ce jour, inconsistantes. D'autres investigations sont nécessaires afin d'évaluer l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la capacité maximale et sous-maximale, ainsi que sur l'évaluation de l'activité sympathique à l'effort pour tenter de comprendre les mécanismes impliqués sur la capacité à l'effort suite au traitement.

#### **4.1.1. Effets physiologiques des $\beta$ -bloqueurs**

Les  $\beta$ -bloqueurs ont un effet antagoniste au niveau des récepteurs adrénergiques. Selon leur classe, les  $\beta$ -bloqueurs agissent sur les récepteurs adrénergiques  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et/ou  $\alpha_1$ <sup>1</sup>. En bloquant ces récepteurs, ils limitent la liaison des catécholamines à leurs sites. Ceci a donc pour effet d'influencer la réponse chronotrope en agissant au niveau du nœud sinusal, donc en diminuant la Fc<sup>1</sup>. Bien qu'il existe 3 générations de  $\beta$ -bloqueurs, seulement la 2<sup>e</sup> génération «  $\beta_1$  sélectif » et la 3<sup>e</sup> génération « non sélectif » sont bien tolérées par les patients avec IC<sup>256</sup>. Les  $\beta$ -bloqueurs de 2<sup>e</sup> génération (métoprolol ou bisoprolol) sont tolérés, car ils ne bloquent pas les récepteurs  $\beta_2$  pré et post synaptiques au niveau cardiaque, responsables de l'effet vasodilatateur<sup>35;238;257;258</sup>. Les  $\beta$ -bloqueurs de 3<sup>e</sup> génération (carvédilol, bucinolol ou nebivolol) sont tolérés, car leurs propriétés vasodilatatrices via le blocage des récepteurs  $\alpha_1$ , ne diminuent généralement pas l'index cardiaque de façon aiguë. En

effet, la diminution de débit apportée par la diminution de l'activité adrénergique est compensée par la réduction de la résistance vasculaire systémique<sup>35;238;259</sup>. Nous verrons, dans les prochains paragraphes, l'effet chronique des  $\beta$ -bloqueurs sélectifs (métoprolol) et non sélectifs (carvédilol) sur les paramètres à l'effort maximal et sous-maximal.

Si on compare les deux agents les plus étudiés et les plus utilisés en IC, le métoprolol et le carvédilol, ils diffèrent l'un de l'autre par leurs caractéristiques pharmacologiques. Ces agents résultent en des effets différents sur la libération de NE présynaptique. Le carvédilol, et non le métoprolol, diminue les concentrations de NE plasmatiques dans le sinus coronarien ainsi que les réserves de NE<sup>247;260</sup>. La libération de NE est diminuée par le blocage du récepteur  $\beta_2$  présynaptique, mais cet effet serait réduit par le blocage concomitant du récepteur présynaptique  $\alpha_1$  du carvédilol<sup>261</sup>. Cependant, à ce jour, les résultats disponibles ne permettent pas de transposer l'impact de ces différences pharmacologiques sur la réponse à l'effort. De futures investigations sont nécessaires pour comparer ces agents sur la réponse à l'effort maximal et sous-maximal.

#### **4.1.2. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur les événements cardiovasculaires et la classe fonctionnelle**

Au début des années 90, plusieurs études cliniques majeures ont investigué l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur les événements cardiovasculaires des patients avec IC (Tableau IV).

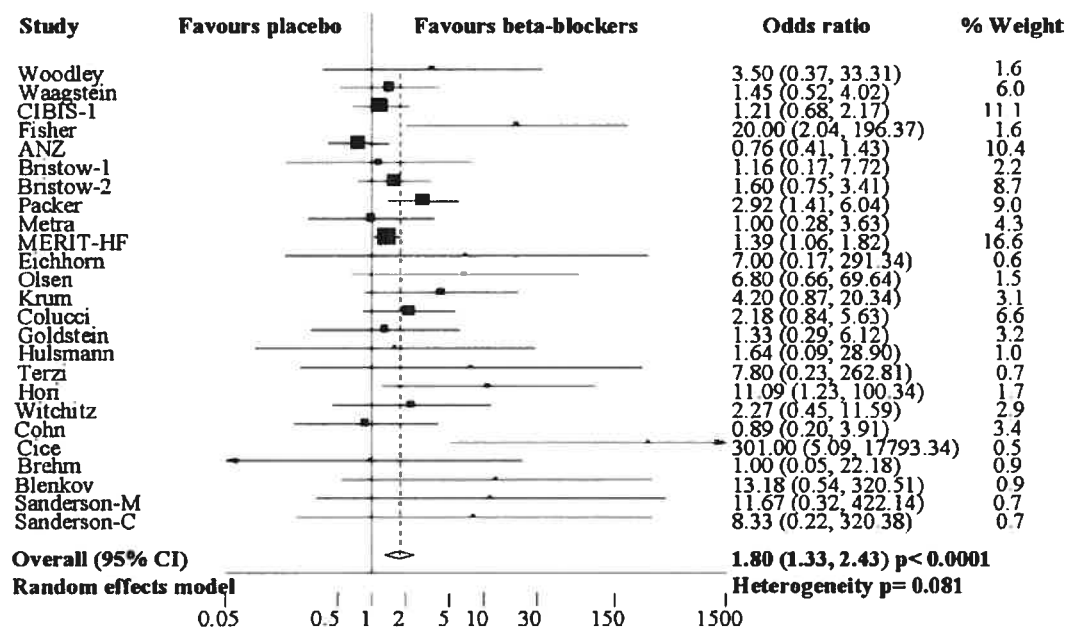
**Tableau IV. Études cliniques majeures avec  $\beta$ -bloqueurs en insuffisance cardiaque**

Étude	Date	NYHA	$\beta$ -bloqueur	n	Mortalité	p	Hosp.	p
MDC <sup>254</sup>	1993	I-IV	métoprolol	383	aucune	NS	aucune	
CIBIS I <sup>262</sup>	1994	III-IV	bisoprolol	641	↓ 20%	0,22	↓ 34%	<0,01
BEST <sup>236</sup>	1995		bisoprolol	2708	↓ 13%	0,04	↓ 17 %	<0,001
US Carvédilol <sup>234</sup>	1996	II-III	carvédilol	1094	↓ 65%	0,0001	↓ 27 %	0,036
MOCHA <sup>233</sup>	1996	II-IV	carvédilol	345	↓ 73%	<0,001	↓ 45 %	0,03
PRECISE <sup>252</sup>	1996	II-IV	carvédilol	278	aucune	NS	↓ 46 %	0,029
ANZ Carvédilol II <sup>263</sup>	1997		carvédilol	415	aucune	NS	aucune	NS
CIBIS II <sup>232</sup>	1999	III-IV	bisoprolol	2647	↓ 32%	<0,0001	↓ 32 %	<0,0001
MERIT-HF <sup>242</sup>	1999	(IC sévère)	métoprolol	3991	↓ 35%	0,00015	↓ 35 %	<0,001
COPERNICUS <sup>264</sup>	2001	II-IV	carvédilol	2289	↓ 35%	0,00014	↓ 24 %	<0,0001
CAPRICORN <sup>235</sup>	2001	I (post-IM)	carvédilol	1959	↓ 23%	0,03	aucune	NS

NYHA : New York Heart Association, Hosp. : Hospitalisations, MDC : Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy, CIBIS: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, BEST:  $\beta$ -Blocker Evaluation of Survival Trial, MOCHA: Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment, PRECISE : Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise, Australia & New Zealand : Australia & New Zealand Carvedilol, MERIT-HF : Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure study, COPERNICUS : Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival , CAPRICORN : Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction

De plus, plusieurs études ont évalué l'effet d'un traitement anti-adrénergique sur la classe fonctionnelle. Une méta-analyse, incluant 2625 patients (1384 patients traités avec un  $\beta$ -bloqueur et 1241 patients recevant un placebo), a démontré une amélioration significative de la classe fonctionnelle de la NYHA lorsque ces patients étaient traités avec un  $\beta$ -bloqueur<sup>265</sup>. Un plus grand nombre de patients améliorait leur classe fonctionnelle sous  $\beta$ -bloqueurs en comparaison avec les patients recevant un placebo. De plus, moins de patients détérioraient leur classe fonctionnelle sous  $\beta$ -bloqueurs en comparaison au groupe contrôle (figure 16)<sup>265</sup>.

**Figure 16. Méta-analyse sur l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la classe fonctionnelle**



Abdulla et coll. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure - A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005<sup>265</sup>

#### 4.1.3. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur les paramètres de repos

Administrés de façon chronique, ces agents diminuent la Fc de repos<sup>236;241-244;248;249;251;253;254;266-269</sup>, augmentent la FEVG<sup>233;234;236;241;243-246;248;250;252-254;266-270</sup>, diminuent les volumes ventriculaires gauches<sup>241;249;253;266;271;272</sup> et diminuent la pression capillaire pulmonaire bloquée (*PCWP-pulmonary capillary wedge pressure*)<sup>248;249;251</sup>. Par ailleurs, la plupart des études ont observé une amélioration de la qualité de vie, et ce, davantage pour le métoprolol<sup>237;243;248;253;267</sup> que le carvedilol<sup>243;248;249;253;273</sup> qui ne démontre aucun changement dans certaines études<sup>233;234;241;252;266</sup> (Tableau V).

#### 4.1.4. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur la réponse à l'effort maximal

Les études évaluant l'impact des  $\beta$ -bloqueurs sur la performance à l'effort maximal chez les patients avec IC ont mené à des résultats inconsistants. En effet, quelques études ont observé une amélioration de la capacité maximale à l'exercice<sup>249;269;273</sup>, tandis que d'autres n'ont démontré aucune amélioration<sup>249;274</sup> (Tableau VI).

Tableau V. Effets des  $\beta$ -bloqueurs sur les paramètres de repos

	Métoprolol	Carvédilol
Qualité de vie	↔ 237;243;248;253;267	↑ 243;248;249;253;273 ↔ 233;234;241;252;266
classe NYHA	↑ 243;246;248;253;254;275 ↔ 267	↑ 234;237;244;247-251;253;273;276 ↔ 233;243
FC repos	↓ 242;243;249;253;254;267;269;273;275-277	↓ 241;243;244;248;249;251-253;266;268;273;276;278 ↔ 273
TA moyenne	↑ 275 , ↔ 249	↔ 248;249;251
FEVG	↑ 243;245-247;249;253;254;267;269;273;276;277-279	↑ 233;234;237-241;243;244;247-251;253;266;268;273;276
RVP	↔ 249	↓ 248 , ↔ 249;251
VES index	↑ 249;254;275	↑ 248;249;251;278
Remodelage VG	↓ 277	↓ 233;244
VTDVG	↓ 249;276;277 , ↔ 253	↓ 241;249;253;266;272
VTSVG	↓ 249;277 , ↔ 253	↓ 241;244;249;250;266;278
Fraction de raccourcissement VG	↑ 253;276	↑ 251;253;266;276
E/A	↓ 253 ↔ 243	↓ 253 ↔ 243

↑ : augmentation, ↓ : diminution, ↔ : aucun changements, QOL : Qualité de vie (quality of life), NYHA : New York Heart Association, FC : fréquence cardiaque, TA: Tension artérielle, FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche, VES : Volume d'éjection systolique, RVP: Résistance vasculaire pulmonaire, VTDVG : volume télé-diastolique du ventricule gauche, VTSVG : volume télé-systolique du ventricule gauche, E/A : fonction diastolique (↓ : amélioration)

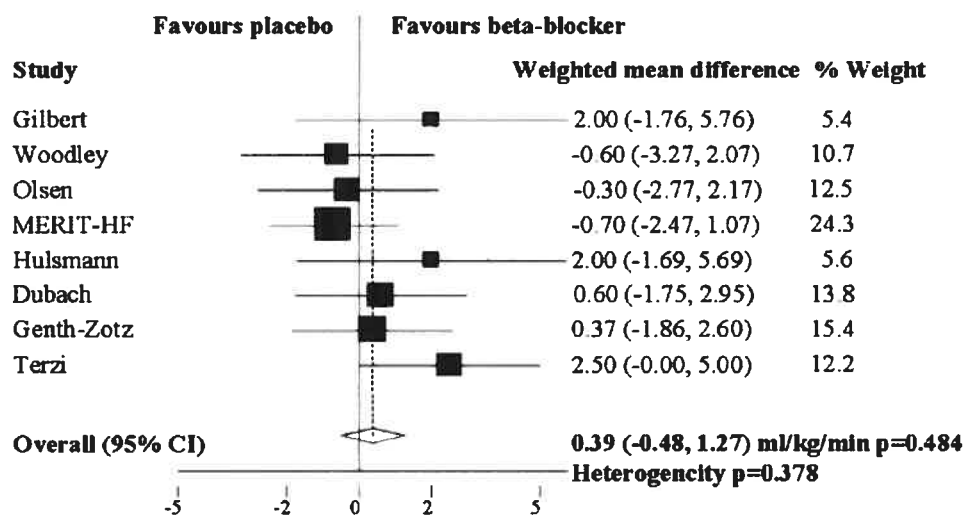
**Tableau VI. Effets des  $\beta$ -bloqueurs sur les paramètres d'effort maximaux**

	métoprolol	carvédilol
<b>Charge</b>	↑ <sup>245;246;249;254;269;275</sup>	↔ <sup>241;248;251;266</sup>
<b>FC max</b>	↓ <sup>247;249;269</sup>	↓ <sup>247-249;266</sup>
<b>TAS max</b>	↔ <sup>247;269</sup>	↓ <sup>266;278</sup> ↔ <sup>247</sup>
<b>TAD max</b>	↔ <sup>269</sup>	↓ <sup>266</sup>
<b>Durée</b>	↑ <sup>246</sup> ↔ <sup>247</sup>	↔ <sup>247;248;251;266</sup>
<b>VO<sub>2</sub> pic</b>	↑ <sup>249;269;273</sup> ↔ <sup>247</sup>	↑ <sup>273</sup> ↔ <sup>247-249;251;274</sup>
<b>METS</b>	↑ <sup>245</sup>	
<b>FEVG max</b>	↑ <sup>247;279</sup>	↑ <sup>247;274</sup>
<b>VES</b>	↑ <sup>248;249;275</sup>	↑ <sup>248;249;275</sup>
↑ :augmentation, ↓ :diminution, ↔ :aucun changement, FC : fréquence cardiaque, TAS: Tension artérielle systolique, TAD : Tension artérielle diastolique, METS : équivalent métabolique (équivalent à 3,5 mL/kg/min) , FEVG max :fraction d'éjection du ventricule gauche au maximum de l'effort, VES : Volume d'éjection systolique.		

Selon les résultats observés dans plusieurs études, indépendamment de la classe de  $\beta$ -bloqueurs utilisée, la Fc maximale a été réduite en réponse au traitement<sup>247-249;266;269</sup>. Toutefois, le volume d'éjection a été augmenté<sup>248;249;275</sup>. Par ailleurs, le métoprolol semble améliorer la charge de travail maximal atteinte<sup>245;246;249;254;269;275</sup>, ce qui ne reflète pas les résultats observés sur l'effet du carvédilol, qui semble n'apporter aucun changement sur ce paramètre<sup>241;248;251;266</sup>. Lorsque la VO<sub>2</sub> pic est mesurée, la majorité des études évaluant l'effet du métoprolol démontrent une amélioration<sup>249;269;273</sup>, à l'exception d'une étude qui n'observe aucun changement<sup>247</sup>. Les résultats du carvédilol suggèrent que la VO<sub>2</sub> pic n'est

généralement pas changée<sup>247-249;251;274</sup>, à l'exception d'une étude qui observe une amélioration<sup>273</sup>. Toutefois, dans la méta-analyse mentionnée plus tôt, l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la capacité maximale, mesurée par la  $VO_2 \text{ pic}$ , semblent neutre (figure 17)<sup>265</sup>.

**Figure 17. Méta-analyse sur l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la  $VO_2 \text{ pic}$**

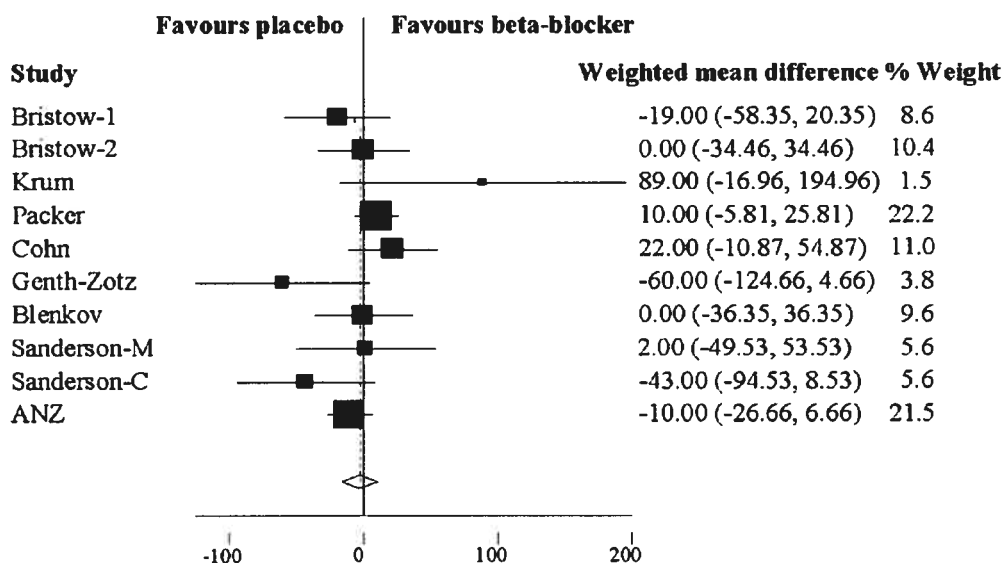


D'après Abdulla et coll. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure - A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005<sup>265</sup>

Par ailleurs, que l'on classe le test de marche de 6 minutes comme un test maximal ou sous-maximal, l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la distance de marche semble également variable. Quelques études ont observé une amélioration<sup>243;249;253</sup>, mais la plupart n'ont observé aucun changement sur la distance de marche<sup>233;234;237;251;252;266;273</sup>. La figure 18 illustre les résultats de la méta-analyse décrite plus tôt sur la distance de marche sur un test de marche de 6 minutes et l'ensemble de ces études suggèrent qu'il n'y aurait pas d'amélioration observée par cette méthode d'évaluation<sup>265</sup>.



**Figure 18. Méta-analyse sur l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la distance de marche d'un test de marche de 6 minutes**



D'après Abdulla et coll. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure - A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005 <sup>265</sup>

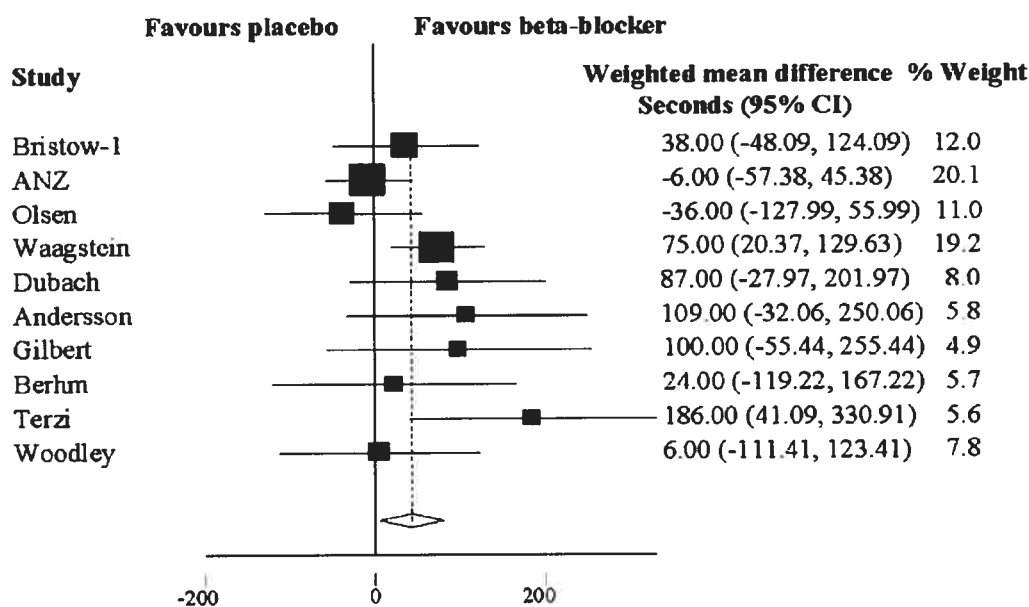
#### 4.1.5. Effets des $\beta$ -bloqueurs sur la réponse à l'effort sous-maximal

Tout comme l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la capacité d'effort maximal, les résultats de l'effet de ce traitement sur la tolérance à l'effort sous-maximal sont également inconsistants, malgré le fait que la capacité sous-maximale est moins dépendante de la Fc maximale. Quelques études de cohorte ont démontré une amélioration de la distance parcourue lors d'un test de marche de 9 minutes ou de 6 minutes suite à l'administration à long terme de carvedilol<sup>119;243;248;249</sup>. Cependant, la plupart des études multicentriques ne démontrent pas ces améliorations et donnent au contraire des résultats neutres sur la capacité sous-maximale<sup>233;233;234;252</sup>.

En observant les résultats de la méta-analyse discutée plus tôt<sup>265</sup>, la durée d'effort serait significativement améliorée suite à l'administration de  $\beta$ -bloqueurs chez des patients avec IC (figure 19)<sup>265</sup>. Cette augmentation de la durée d'effort concorde avec l'amélioration de la classe fonctionnelle

de la NYHA, ainsi que de l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la survie chez cette population. Ces résultats sont contraires à ceux mentionnés sur la capacité fonctionnelle, la distance parcourue durant un test de marche de 6 minutes et la capacité maximale, qui étaient inchangés<sup>265</sup>. Cependant, il est important de souligner la limitation des méta-analyses et de prendre les résultats de celle-ci avec précaution.

**Figure 19. Méta-analyse sur l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la durée d'effort sous-maximal**



D'après Abdulla et coll. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure - A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005<sup>265</sup>

Donc, malgré ces nombreuses études sur l'effet d'un traitement avec  $\beta$ -bloqueur sur la capacité à l'effort des patients avec IC, nous ne pouvons nous baser sur aucune conclusion ferme, étant donné l'inconsistance des résultats. De futures investigations sont donc nécessaires afin de mieux comprendre l'influence de ce traitement sur des paramètres d'effort maximaux et sous-maximaux, ainsi que sur des paramètres

physiologiques qui nous aideraient à comprendre les mécanismes associés aux résultats à l'effort.

#### **4.2. Effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur la capacité fonctionnelle en insuffisance cardiaque**

Depuis l'apparition du premier IECA, le captopril, en 1977, cette classe pharmacologique est devenue, le traitement de première ligne chez les patients avec IC<sup>3;5;239;240</sup>. Les IECA améliorent la mortalité et la morbidité des patients avec IC de tous les degrés de sévérité. Cependant, comme nous le verrons dans cette section, il est difficile de vérifier ses effets sur la capacité fonctionnelle et la capacité à l'effort maximal et sous-maximal chez ces patients, en raison des résultats inconsistants.

##### **4.2.1. Effets physiologiques des IECA**

Nous avons vu dans une section précédente que l'All provoque des effets néfastes sur la progression de l'IC. Les IECA inhibent l'enzyme responsable de la transformation de l'All à partir de l'angiotensine I<sup>1;79</sup>. En plus de réduire la concentration d'All, ils permettent d'augmenter la concentration de substances vasodilatatrices telles que les prostaglandines, la bradykinine et le NO (figure 8)<sup>83</sup>.

##### **4.2.2. Effets des IECA sur les événements cardiovasculaires**

Les IECA ont été l'objet de plusieurs études cliniques randomisées investiguant l'effet de ces agents sur le devenir des patients et sur les événements cardiovasculaires (tableau VII). De plus, la fonction systolique mesurée par la FEVG semble être améliorée par ce traitement<sup>278;280-282</sup>.

Tableau VII. Études cliniques majeures avec IECA en IC

Études	Traitements	Population	n	Durée (mois)	Résultats
CONSENSUS <sup>283</sup>	énalapril placebo	IC sévère	253	6	diminution mortalité 40%
SOLVD <sup>284</sup> Traitement	énalapril placebo	IC faible à modérée	2369	41	diminution mortalité 18%
SOLVD <sup>280</sup> Prévention	énalapril placebo	dysfct VG asymptomatique	4228	37	diminution risque développement IC 37%
V-HeFT-II <sup>285</sup>	énalapril nitrate- hydralazine	ICC	804	24	diminution mort subite 36%
SAVE <sup>286</sup>	captopril placebo	dysfct VG post-IM	2231	42	diminution risque développement ICC 37% diminution mortalité 19%
TRACE <sup>287</sup>	trandolapril placebo	dysfct VG post-IM	1749	72	augmentation espérance de vie 27%
AIRE <sup>288</sup>	ramipril placebo	post-IM IC	1986	15	diminution morbidité 27%
CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study					
SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction					
V-HeFT-II: VA Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial					
SAVE: Survival and Ventricular Enlargement					
TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation					
AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy					
ICC: Insuffisance Cardiaque Chronique					
IC: Insuffisance Cardiaque					
dysfct VG: dysfonction du Ventricule Gauche					
IM: Infarctus du Myocarde					

#### 4.2.3. Effets des IECA sur la réponse à l'effort maximal

Malgré les résultats positifs des grandes études évaluant l'effet des IECA sur la morbidité et la mortalité chez des patients avec IC, les études évaluant ce traitement sur la capacité à l'effort ne sont pas aussi convaincantes<sup>282;289-291</sup>. Le traitement avec IECA n'a permis aucune amélioration de la distance parcourue sur un test de marche dans certaines études<sup>292-295</sup>, tandis qu'une étude a observé une amélioration<sup>296</sup>. Effectivement, l'étude V-HeFT II comprenant 804 patients avec IC, traités de façon randomisée à 20 ml d'énalapril par jour ou à 300 mg d'hydralazine additionné de 160 mg d'isosorbide dinitrate par jour, ne démontre pas de changement de la VO<sub>2</sub> pic après 6 mois de traitement avec l'énalapril<sup>285</sup>. McConnell et coll. n'ont pas plus démontré de changement sur de VO<sub>2</sub> pic avec le captopril<sup>297</sup>. Également, Gundersen et coll. n'ont observé aucun changement sur la durée d'un effort maximal progressif (différence de durée moyenne de 9 ±12 secondes entre les groupes), chez 223 patients avec IC modéré, traité à faible dose de ramipril (dose moyenne de 8 mg par jour). Dans cette étude, une diminution significative de la TA et du double produit au repos et à l'effort maximal a été observé dans le groupe ramipril en comparaison avec le groupe placebo<sup>290</sup>. Dans une autre étude, Hampton et coll. ont évalué 292 patients avec IC modérée (classe II et III de la NYHA) traités avec trandolapril (4 mg par jour) ou placebo sur un suivi de 16 semaines. Ils n'ont observé aucune différence entre les groupes lorsque la performance à l'effort était évaluée par la durée d'effort sur un test maximal progressif (Bruce et Naughton, avec aucune différence entre les protocoles d'effort). Leurs conclusions étaient que le trandolapril n'améliorait pas la tolérance à l'effort lorsque les patients étaient évalués sur un protocole d'effort sur tapis roulant<sup>291</sup>. Cependant, en débat contre les conclusions de Hampton et coll., Dickson évoque le fait que les épreuves d'effort sous-maximal sont souvent plus sensibles de l'amélioration d'une thérapie que peut

l'être un test d'effort maximal et que le protocole d'effort choisi devrait tenir compte des réponses physiologiques escomptées par le traitement évalué<sup>172;228</sup>. Afin de mieux comprendre l'effet des IECA sur des paramètres d'effort sous-maximaux, d'autres études seront nécessaires.

#### **4.2.4. Effets des IECA sur la réponse à l'effort sous-maximal**

Dans une revue comparant 35 études randomisées avec groupe placebo, comprenant 3411 patients, Narang et coll. ont rapporté que 66% des études démontraient une amélioration de la durée d'effort et que 76%, une amélioration des symptômes. Selon cette équipe, l'absence d'amélioration de la capacité à l'effort suite au traitement avec IECA pouvait être due à une puissance insuffisante de l'étude (erreur de type 2) ou bien à une mauvaise méthode d'évaluation de la capacité à l'effort. D'ailleurs, selon cette analyse, ces auteurs ont observés que lorsque les études comprenaient plus de 50 patients, qu'elles étaient d'une durée suffisante (plus de trois mois), et que le protocole d'effort utilisé ait été sur tapis roulant et non sur ergocycle; l'effet du traitement démontrait alors une amélioration de la durée d'effort, ainsi que l'amélioration des symptômes<sup>224</sup>.

En effet, 76% (16/21) des études effectuées sur tapis roulant ont observé une amélioration de la durée d'effort, tandis que 24% ne démontraient aucune différence avec le groupe placebo. Lorsque le test d'effort était effectué sur ergocycle, 53% (8/15) des études étaient positives, tandis que 47% (7-15) ne voyaient pas d'amélioration suite à un traitement avec IECA<sup>224</sup>. Peu de données sont disponibles pour expliquer la raison de cette différence quant au mode d'ergomètre utilisé, spécialement chez les patients avec IC. Cependant, des études ont démontré que les variations

de la consommation d'oxygène durant différentes formes d'évaluation reflétaient la proportion de la masse musculaire utilisée<sup>298,299</sup>. D'ailleurs, lorsque la  $VO_2 \text{ max}$  était évaluée chez les mêmes sujets, utilisant soit l'ergocycle ou le tapis roulant, les valeurs les plus élevées étaient observées sur le tapis roulant<sup>300</sup>. Par ailleurs, de façon générale, les patients avec IC sont plus habitués de marcher que de faire du vélo, donc ceci peut également être une hypothèse expliquant pourquoi ce mode d'évaluation serait plus approprié<sup>18</sup>. Cependant, ces hypothèses nécessiteraient de futures investigations pour évaluer l'importance du mode d'évaluation sur la sensibilité à l'effet d'un traitement chez les patients avec IC.

Une hypothèse expliquant la raison de l'amélioration de performance à l'effort sous-maximal suite à un traitement avec IECA a été investiguée par Coirault et coll<sup>301</sup>. Ils ont observé qu'un traitement à long terme avec le périndopril améliorerait la fonction des muscles pulmonaires chez les patients avec IC. Leurs résultats suggèrent que la force des muscles inspiratoires et expiratoires est augmentée chez ces patients et que la fatigue et le changement structurel pulmonaire chez ces patients sont, du moins partiellement, réversibles avec un traitement par IECA<sup>301</sup>. Toutefois, il existe une multitude de facteurs susceptibles d'influencer la capacité à l'effort chez ces patients. L'évaluation de plusieurs paramètres à l'effort devrait être investiguée pour mieux comprendre l'impact des IECA sur la réponse à l'effort et les raisons expliquant ces changements.

### **4.3. Effets des bloqueurs de récepteurs de l'angiotensine sur la limitation à l'effort en insuffisance cardiaque**

Malgré les importants bénéfices associés au traitement avec IECA chez ces patients, une grande proportion des patients IC ne tolère pas ou tolère mal leurs effets. Les résultats de l'étude ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) suggèrent que plus de patients dans le groupe IECA (captopril) cessaient leur traitement en raison des effets secondaires que le groupe traité par le losartan (21% vs 12%,  $P=0002$ )<sup>302</sup>. Les effets secondaires observés étaient la toux, l'angio-oedème, les démangeaisons ou les troubles du goût<sup>302</sup>. Selon le registre SPICE (Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors), la manifestation la plus commune de l'intolérance aux IECA est la toux, représentant environ 30 à 65% des raisons de l'arrêt de cette médication<sup>303</sup>. Cependant, selon l'étude ELITE, la toux semblerait être présente chez 3,8% des patients traités avec le captopril en comparaison avec 0% pour le groupe traité avec le losartan<sup>302</sup>. Les mécanismes impliqués dans l'augmentation de l'incidence de toux chez les patients prenant un IECA ne sont pas encore bien compris<sup>304</sup>. Des médiateurs possibles incluent la bradykinine et la substance P, qui sont dégradés par l'ECA et accumulés dans les poumons et les voies respiratoires lorsque l'enzyme est inhibé. La production de prostaglandines par la bradykinine semblerait également responsable<sup>304-306</sup>. De plus, la bradykinine semblerait responsable de la sensibilisation des neurones sensoriels dans les voies respiratoires, expliquant les sensations de picotement dans la gorge<sup>304-306</sup>.

Dans le cas d'une intolérance aux IECA, l'utilisation des bloqueurs des récepteurs AT-1 à l'angiotensine (BRA) chez les patients intolérants aux IECA est une stratégie alternative pour limiter les effets néfastes de la



suractivation du SRAA<sup>302;303;307</sup>. Par ailleurs, les BRAs semblent être bien tolérés chez les patients intolérants aux IECA<sup>302;303;307</sup>.

#### **4.3.1. Effets physiologiques des BRA**

En bloquant l'activation des récepteurs AT1, on peut s'attendre à des bénéfices additionnels à ceux des IECA. L'effet indirect de ce blocage peut mener à l'augmentation des concentrations plasmatiques de rénine et de la production de l'All. Donc, des concentrations élevées d'All seraient davantage disponibles pour stimuler les récepteurs AT2. Les BRA auraient la capacité d'inhiber les effets biologiques de l'All de façon plus complète que le font les IECA, car ils bloquent les effets de l'All plus distalement au niveau du récepteur, que l'All soit formée via l'ECA ou par d'autres voies alternatives (figure 8)<sup>83;308</sup>.

#### **4.3.2. Effets des BRA sur les événements cardiovasculaires**

Plusieurs études sur les bloqueurs des récepteurs AT-1 à l'angiotensine (BRA) ont démontré leur innocuité et leurs effets positifs semblables à ceux obtenus par les IECA pour le traitement des patients avec IC (tableau VIII)<sup>294;302;307;309;310</sup>.

Tableau VIII. Études cliniques majeures avec les BRA en insuffisance cardiaque

Études	Comparateurs	Population	n	Résultats
ELITE <sup>302</sup>	Losartan (50mg die) Captopril (50mg tid)	NYHA II-III FEVG moy. 31%	722	4.8% mortalité totale groupe losartan VS 8.7% mortalité groupe captopril (p=0.035)
ELITE II <sup>310</sup>	Losartan (50mg die) Captopril (50mg tid)	NYHA II-III FEVG moy. 31%	3152	17.7% mortalité totale groupe losartan VS 15.9% groupe captopril (p=0.16)
OPTIMAAL <sup>309</sup>	Losartan (50mg die)  Captopril (50mg tid)	Post IM avec IC symptomatique	5477	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18.2% mortalité totale groupe losartan VS 16.4% groupe captopril (p=0.069)</li> <li>• 15.3% mortalité CV groupe losartan VS 13.3% groupe captopril (p=0.032)</li> <li>• 17% arrêt Rx groupe losartan VS 23% groupe captopril (p&lt;0.001)</li> <li>• 0.4% angioedème groupe losartan VS 0.8% groupe captopril (p=0.034)</li> </ul>
RESOLVD <sup>294</sup>	Candesartan  Énalapril	NYHA II-IV, 6 MWD<500 m, EF < 40%	441	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.4% mortalité totale groupe candesartan (8mg) VS 3.7% groupe énalapril (20mg) VS 11.4% combinaison groupe (p=0.15)</li> <li>• 18.5% Hospitalisation IC groupe candesartan (8mg) VS 6.4% groupe énalapril (20mg) VS 7.8% combinaison groupe (p=0.09)</li> <li>• 20.4% Mortalité + Hospitalisation IC groupe candesartan (8mg) VS 18.6% groupe énalapril (20mg) VS 9.2% combinaison groupe (p=0.11)</li> </ul>
CHARM-Alternative <sup>307</sup>	Candesartan (n=1013) Placébo (n=1015)	NYHA II-IV, FEVG moy. 30%	2028	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 23% diminution du risque relatif de mortalité CV ou d'hospitalisation pour IC avec candesartan. (95% CI 0.67-0.89), p=0.0004</li> </ul>

IC: Insuffisance Cardiaque; FEVG : fraction d'éjection du Ventricule Gauche; IM: Infarctus du Myocarde, 6MWD : Distance de marche sur test de marche de 6 minutes.

### 4.3.3. Effets des BRA sur la réponse à l'effort maximal

Plusieurs études ont examiné les effets des BRA sur la tolérance à l'effort et sur les symptômes des patients avec IC. Dans l'étude STRETCH, une étude multicentrique prospective, randomisée, à double insu et avec groupe contrôle, des chercheurs ont évalué l'effet d'un BRA (candesartan cilexétel) sur la classe fonctionnelle, la tolérance à l'effort et les symptômes d'IC<sup>311</sup>. Ces chercheurs ont évalué, chez 844 patients avec IC, la durée d'effort sur un test progressif sur ergocycle avec une augmentation de la charge de 25 watts par 2 minutes jusqu'à épuisement. Leurs résultats démontrent une amélioration significative de la durée d'effort dans le sous-groupe traité avec de hautes doses de candésartan (16 mg), tandis que de plus faibles doses (4 mg ou 8 mg) n'ont pu démontrer de changement en comparaison avec le placebo<sup>311</sup>.

Selon Lang et coll.<sup>308</sup> le losartan n'apporterait pas d'amélioration équivalente à l'énalapril en termes d'effet sur la tolérance à l'effort maximal chez des patients avec IC. Ils ont évalué l'effet du losartan versus l'énalapril sur la tolérance à l'effort et les symptômes des patients. Ils ont effectué un test maximal sur tapis, selon le protocole de Naughton modifié et ont observé une augmentation significative de la durée d'effort dans le groupe énalapril ( $p=0.03$ ), mais une augmentation non-significative dans le groupe losartan ( $p=0.06$ ); cependant, la différence entre les traitements n'était pas significative<sup>308</sup>. De façon similaire, les deux traitements démontrent un effet semblable sur la distance de marche durant un test de marche de 6 minutes ( $p=0.79$ )<sup>308</sup>. D'ailleurs, l'étude RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), n'observe aucun changement sur la distance parcourue durant un test de marche de 6 minutes avec le candésartan<sup>294</sup>.

Étant donné que le traitement avec un BRA est utilisé principalement que lors d'une intolérance aux IECA ou bien en combinaison avec ceux-ci, il manque énormément de données sur l'effet direct de ce traitement sur les paramètres d'effort. D'ailleurs, les résultats observant la capacité d'effort sous-maximal sont presque nuls, ce qui démontre la nécessité pour les études évaluant ces paramètres à l'effort.

#### **4.3.4. Effets de la combinaison IECA et BRA sur la réponse à l'effort en insuffisance cardiaque**

De hautes concentrations de catécholamines, de rénine et d'aldostérone induisent des conséquences néfastes au niveau cardiovasculaire et contribuent au développement de la dysfonction ventriculaire ainsi que vasculaire<sup>232;237;242</sup>. Malgré l'effet bénéfique des IECA et des  $\beta$ -bloqueurs sur la suractivation neurohumorale, une quantité de ces substances persiste à hypothéquer le cœur et les autres organes<sup>285;286</sup>, ce phénomène se nomme « *ACE escape* ». Malgré le traitement avec les IECA, l'All est produite par des voies de formation alternatives (chymase, cathepsine G) (figure 8). Pour cette raison, des chercheurs suggèrent que la combinaison des deux agents pourrait avoir des effets bénéfiques additionnels aux traitements seuls<sup>312-315</sup>. En effet, les BRA peuvent stimuler l'activation des récepteurs AT2 en induisant une augmentation des concentrations d'All, secondairement au blocage des récepteurs AT1. Ceci peut donc déclencher la génération de kinines et d'oxyde nitrique (NO)<sup>312-314</sup>.

#### **4.3.5. Effets de la combinaison d'IECA et de BRA les événements cardiovasculaires**

Des études ont démontré que l'utilisation combinée d'un IECA et d'un BRA a mené à une diminution significative de la mortalité et de la morbidité<sup>316;317</sup>, du remodelage ventriculaire<sup>318</sup> et de l'activation neurohormonale de repos<sup>317</sup> chez les patients avec IC symptomatique (Tableau IX).

Tableau IX. Études cliniques majeures avec la combinaison IECA + BRA en IC

Études	Comparateurs	Population	n	Résultats
CHARM-Added <sup>316</sup>	Candesartan + IECA	NYHA II-III FEVG moy. 28%	2548	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 37.9% mortalité CV + hospitalisations groupe candesartan+IECA VS 42.3% group placebo (p=0.011)</li> <li>• 30% mortalité groupe candesartan+IECA VS 32% IECA seul (p=0.086)</li> <li>• 23.7% mortalité CV groupe candesartan+IECA VS 27.3% IECA seul (p=0.029)</li> <li>• 24.2% hospitalisation IC groupe candesartan+IECA VS 28% IECA seul (p=0.014)</li> <li>• 3.4% hyperkaliémie groupe candesartan+IECA VS 0.7% IECA seul (p&lt;0.001)</li> </ul>
Val-HeFT <sup>317</sup>	Valsartan  placebo	NYHA II-III FEVG moy. 27%	4644	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19.7% mortalité groupe valsartan+IECA VS 19.4% group placebo (p=0.8)</li> <li>• 28.8% mortalité et morbidité groupe valsartan+IECA VS 32.1% group placebo (p=0.009)</li> <li>• 13.8% hospitalisation IC groupe valsartan+IECA VS 18.2% group placebo (p&lt;0.001)</li> </ul>
RESOLVD <sup>294</sup>	candesartan énalapril Combinaison Placebo	NYHA II-IV, 6 MWD<500 m, EF < 40%	441	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.4% mortalité totale groupe candesartan (8mg) VS 3.7% groupe énalapril (20mg) VS 11.4% groupe combinaison (p=0.15)</li> <li>• 18.5% Hospitalisation IC groupe candesartan (8mg) VS 6.4% groupe énalapril (20mg) VS 7.8% groupe combinaison (p=0.09)</li> <li>• 20.4% Mortalité + Hospitalisation IC groupe candesartan (8mg) VS 18.6% groupe énalapril (20mg) VS 9.2% groupe combinaison (p=0.11)</li> </ul>

IC: Insuffisance Cardiaque, FEVG : fraction d'éjection du Ventricule Gauche, CHARM : Candesartan

\* RESOLVD n'avait pas la puissance pour évaluer les événements cliniques

#### 4.3.6. Effets de la combinaison d'IECA et de BRA sur la réponse à l'effort maximal

Quelques études ont examiné l'impact de ce double blocage du SRAA sur la tolérance à l'effort. Hamroff et coll.<sup>319</sup> et Guazzi et coll.<sup>320</sup> ont démontré que la combinaison d'IECA et BRA améliorait la capacité à l'effort maximal et les paramètres d'échanges gazeux à l'effort (tableau X). Effectivement, Hamroff et coll. ont observé une différence de la  $VO_2$  de +2,2 mL/kg/min dans le groupe BRA + IECA et une différence négative de -0.5 mL/kg/min pour le groupe placebo ( $p < 0,02$ ) ( $13,5 \pm 0,6$  mL/kg/min en début d'étude vs  $15,7 \pm 1,1$  mL/kg/min en fin d'étude pour le groupe recevant la combinaison et  $14,1 \pm 0,6$  mL/kg/min vs  $13,6 \pm 1,1$  mL/kg/min pour le groupe placebo) (Figure 20 A)<sup>319</sup>. Ces mêmes chercheurs ont également observé une amélioration d'au moins une classe fonctionnelle de la NYHA chez 56% des patients recevant la combinaison en comparaison avec seulement 6% des patients du groupe placebo ( $p < 0,01$ ) (Figure 20 B) (tableau X)<sup>319</sup>.

Dans l'étude de Guazzi et coll., la  $VO_2$  pic des patients recevant la combinaison BRA + IECA a augmenté à  $16,6 \pm 3,0$  mL/kg/min, ce qui est significativement plus élevé que pour le groupe recevant soit l'énalapril seul ( $15,3 \pm 3,0$  mL/kg/min;  $p < 0,05$ ) ou le losartan seul ( $15,2 \pm 3,0$  mL/kg/min;  $p < 0,05$ ) et que le groupe placebo ( $13,2 \pm 2,0$  mL/kg/min;  $p < 0,05$ ). Toutes les augmentations de la  $VO_2$  pic étaient significativement plus élevées que la  $VO_2$  pic en début d'étude ( $p < 0,01$ ) (figure 21 B). La Fc maximale, la TA moyenne maximale, les neurohormones de repos et la qualité de vie (Figure 21 A) n'étaient pas changés et il n'y avait aucune différence entre les groupes<sup>320</sup>. Par ailleurs les concentrations de NE plasmatiques de repos étaient diminuées (figure 22 A) et les concentrations plasmatiques de repos de la rénine étaient augmentées (Figure 22 B) dans les groupes énalapril seul et losartan seul, sans différence entre les groupes et ces effets étaient amplifiés

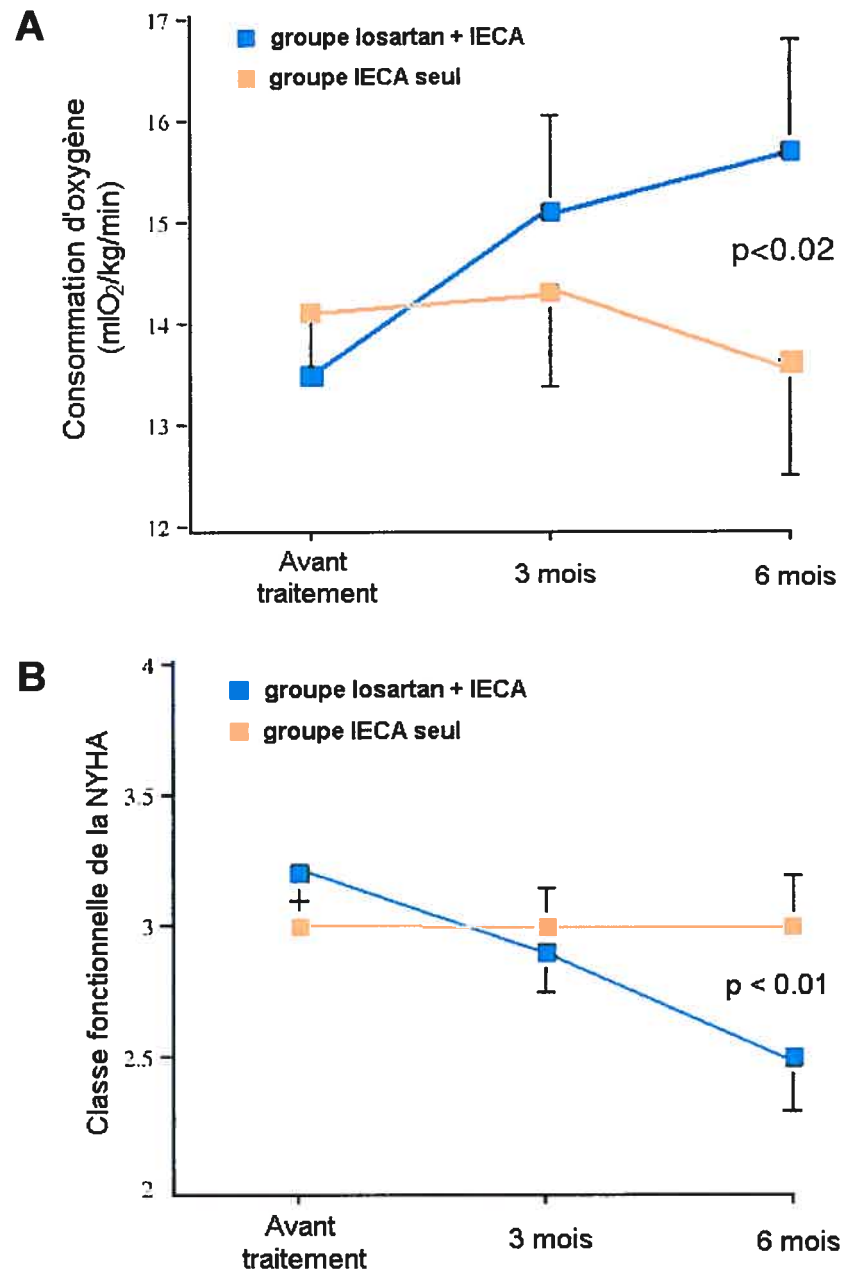
significativement lorsque les deux traitements étaient combinés (Tableau X)<sup>320</sup>.

Dans l'étude RESOLVD<sup>294</sup> (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), l'objectif était de déterminer l'efficacité du candesartan seul ou en combinaison avec un IECA. La méthode utilisée pour évaluer l'efficacité était le test de marche de 6 minutes. Sept cent soixante-huit patients avec classe NYHA de II à IV étaient inclus dans l'étude. Les résultats ne démontrent aucun changement dans la capacité d'effort sous-maximal sur test de marche, tant dans le groupe candesartan (n=327), énalapril (n=109) ou la combinaison des deux (n=332) (Tableau X, page 112)<sup>294</sup>.

Ces résultats nous donnent bien sûr quelques informations sur l'influence de cette double thérapie sur la capacité à l'effort maximal des patients avec IC. Cependant, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'une combinaison d'IECA et de BRA sur la capacité à l'effort sous-maximal, qui semble mieux refléter les activités de la vie quotidienne de ces patients<sup>172;228</sup>. De futures investigations seront nécessaires afin de déterminer ces réponses au niveau sous-maximal, et d'évaluer l'activation neurohormonale à l'effort.

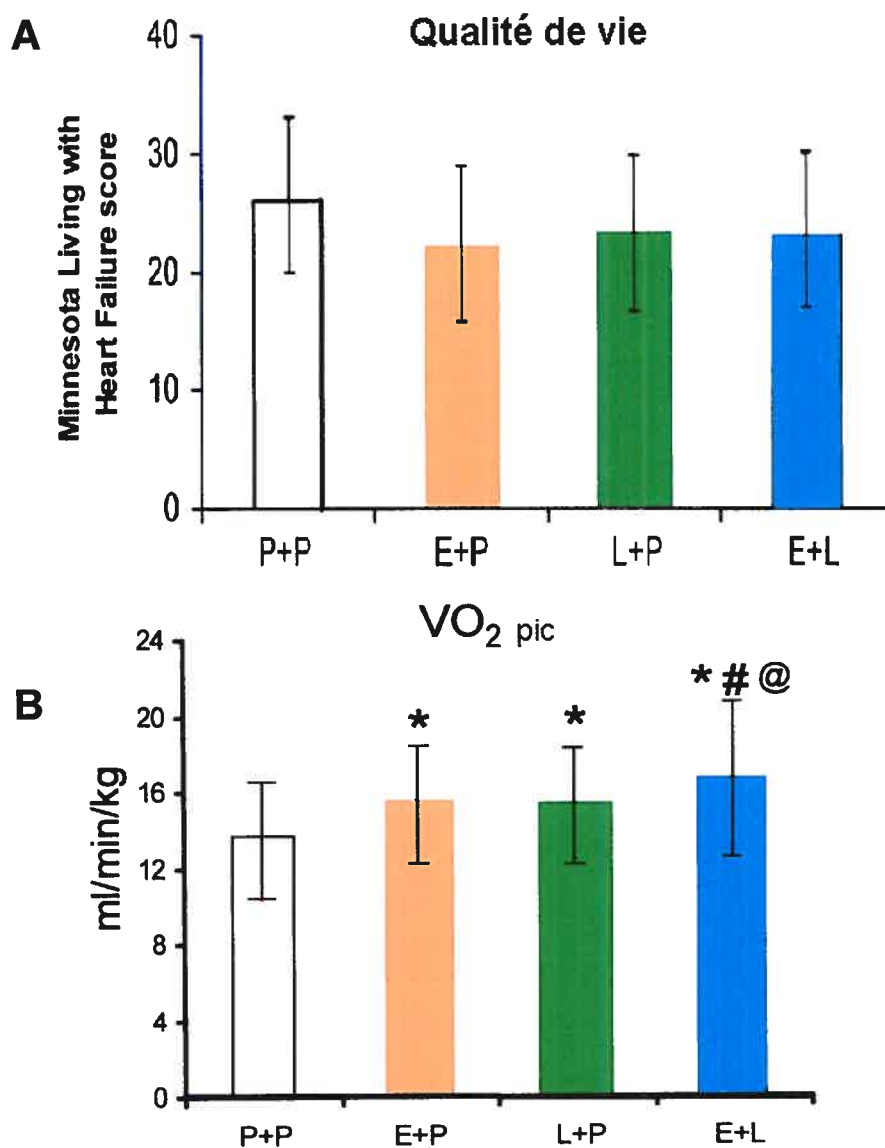


**Figure 20. Losartan + IECA versus IECA seul sur la VO<sub>2</sub> pic (A) et la capacité fonctionelle (B)**



Adapté de Hamroff et coll. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure, *Circulation* 1999, 99: 990-992<sup>319</sup>

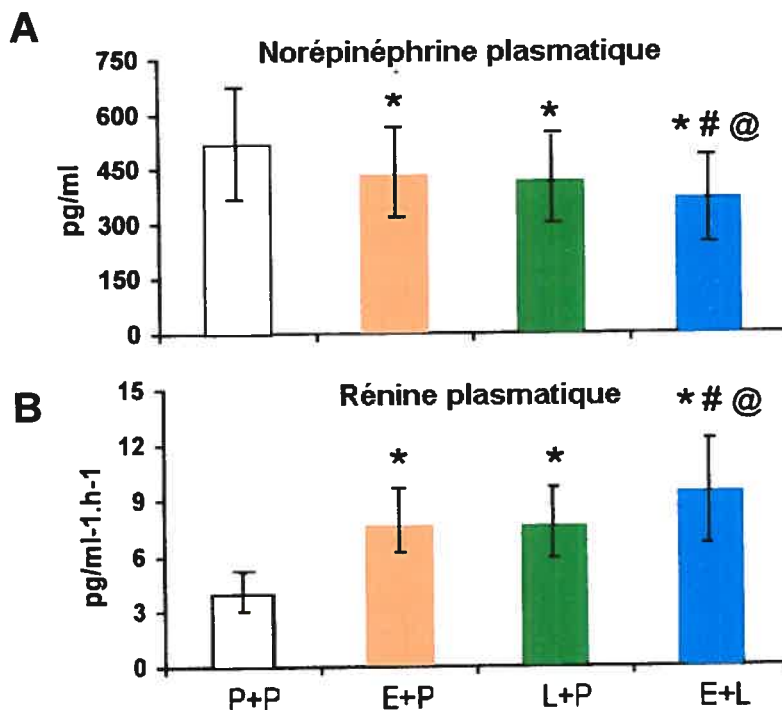
**Figure 21. Effet de la combinaison IECA + BRA sur la qualité de vie et la VO<sub>2</sub> pic**



E: énalapril; L: losartan; P: placebo, P+P: groupe placebo, E+P: groupe recevant l'énalapril seul, L+P: groupe recevant le losartan seul, E+L: groupe recevant la combinaison d'énalapril et de losartan, \*p < 0.01 versus P+P; #p < 0.05 versus E+P; @p < 0.05 versus L+P

Modifié de Guazzi M, Palermo P, Pontone G, Susini F, Agostoni P (1999), Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure, *Am.J.Cardiol.* 84: 1038-1043<sup>320</sup>

**Figure 22. Effet de la combinaison IECA + BRA les concentrations de NE et rénine**



E: énalapril; L: losartan; P: placebo, P+P: groupe placebo, E+P: groupe recevant l'énalapril seul, L+P: groupe recevant le losartan seul, E+L: groupe recevant la combinaison d'énalapril et de losartan, \*p < 0.01 versus P+P; #p < 0.05 versus E+P; @p < 0.05 versus L+P

Modifié de Guazzi M, Palermo P, Pontone G, Susini F, Agostoni P (1999), Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure, *Am.J.Cardiol.* 84: 1038-1043<sup>320</sup>

Tableau X. Données sur la capacité à l'effort avec la combinaison IECA + BRA en IC

ÉTUDES	POPULATION	Traitments	N	OBJECTIFS	Résultats
Hamroff <sup>19</sup>	NYHA III-IV	Losartan +IECA Placébo	33	VO <sub>2</sub> pic NYHA	+2.2 ml O <sub>2</sub> /ml/min combinaison VS -0.5 O <sub>2</sub> /ml/min placebo (p<0.02) Amélioration ≥1 NYHA chez 56.3% des patients du gr. losartan et 5.9% des patients du gr. placebo. (p<0.01)
RESOLVD <sup>24</sup>	NYHA II-IV, 6 MWD<500 m, FEVG < 40%	candesartan énalapril Placébo	441	6MW NYHA FEVG volumes VG	379±5m candesartan VS 386±5m combinaison VS 374±8m énalapril (p=NS) Aucune différence VS BSL et VS autres groupes Tendance amélioration FEVG combinaison (p=NS) VTDVG : Groupe combinaison augmentation atténuée VS autres groupe (p<0.05) VTSVG : Groupe combinaison (8 mg) diminution VS autres groupe (p<0.001) Alli: candesartan > combinaison > énalapril (candesartan: increase All from BSL (p<0.01) et VS énalapril (p<0.01)) NE: diminution progressive VS BSL, aucun différence entre les groupes. E: diminution progressive VS BSL, aucun différence entre les groupes. Aucune différence VS BSL et VS autres groupes
Guazzi <sup>320</sup>	NYHA II-III FEVG 30 ± 5%.	losartan (50mg/jour) Énalapril Combinaison Placébo	20	Fonction pulmonaire QdeV VO <sub>2</sub> pic FC max TA moyenne Neurohormones	- Aucun effet sur la FEV <sub>1</sub> et la Capacité vitale entre les groupes - Ventilation Volontaire Maximale augmenté avec IECA (p<0.05) - Conductance membranaire alvéolaire augmenté avec IECA et combinaison (p<0.05) Aucun changements - Augmentation à 16.6 ± 3.0 ml/min/kg gr. combinaison (p<0.05 vs énalapril et vs losartan) - Augmentation à 15.2 ± 3.0 ml/min/kg gr. Losartan - Augmentation à 15.3 ± 3.0 ml/min/kg gr. Énalapril - Augmentation à 13.2 ± 2.0 ml/min/kg gr. Placébo Toutes les augmentation de la VO <sub>2</sub> : p <0.01 VS BSL Augmentation 27 ± 3% placebo, 25 ± 4% énalapril, 21 ± 4% losartan, 24 ± 2% combinaison (NS) augmentation 31 ± 4% placebo, 19 ± 4% énalapril, 21 ± 5% losartan, 19 ± 3% combinaison (NS) Aucun changement

En résumé, tel qu'observé dans cette partie, plusieurs questions demeurent quant à la compréhension des limitations à l'effort des patients avec IC. Par ailleurs, malgré l'avancement thérapeutique observé dans les dernières années pour le traitement de l'IC, il existe toujours une limitation dans l'évaluation de ces traitements. En effet, plusieurs nouveaux traitements ont prouvé leurs bénéfices au niveau de l'issue clinique des patients, donc sur la mortalité et la morbidité, mais lorsque vient le temps d'évaluer l'efficacité thérapeutique sous un angle de diminution des symptômes, d'amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie, les cliniciens font face à un manque de standardisation et d'objectivité des méthodes d'évaluation.

Principalement en raison de la réserve cardiopulmonaire diminuée des patients avec IC, l'application d'un stress physique, tel l'exercice, est un moyen très efficace pour évaluer la capacité d'adaptation à ce stress et les moyens de compensations que ces patients utilisent à l'effort. Cependant, les évidences scientifiques nous démontrent très bien que les indices de la fonction cardiaque ne sont pas nécessairement le reflet de la tolérance à l'effort de patients défaillants cardiaques. Ceci est expliqué par les nombreux facteurs associés à la limitation à l'effort ainsi que les moyens physiologiques compensateurs que chaque patient développe pour contrer la diminution de la fonction cardiaque. Il existe plusieurs méthodes d'évaluation à l'effort et chacune de ces méthodes a ses propres avantages et inconvénients. Les tests maximaux semblent efficaces pour quantifier la limitation cardiopulmonaire et donnent des indices sur le pronostic des patients. Les tests sous-maximaux, en plus d'être mieux tolérés par les patients, semblent plus efficaces pour évaluer l'efficacité thérapeutique et ils sont un meilleur reflet des activités de la vie quotidienne des patients. Cependant, il n'est pas clair à savoir quelle méthode utiliser lorsque vient le temps de choisir un protocole d'effort

chez ces patients. De plus, que l'on choisisse une évaluation à l'effort maximal ou sous-maximal, aucune standardisation n'est disponible pour optimiser les paramètres à évaluer, ainsi que pour comparer les résultats entre eux. Toutefois, quelques études ont suggéré une meilleure sensibilité du test sous-maximal pour évaluer l'influence d'une intervention chez des patients avec maladie coronarienne, ainsi que chez des patients avec IC<sup>172;222;228</sup>. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Par ailleurs, il est bien connu que la suractivation neurohormonale des patients avec IC est un mécanisme compensateur pouvant être bénéfique à court terme pour conserver un débit cardiaque adéquat. Cependant, à long terme, plusieurs évidences ont démontré son effet délétère sur la progression de la maladie, mais également sur les symptômes et la capacité fonctionnelle des patients. Parmi ces systèmes, la suractivation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine sont bien connues comme étant responsables de la diminution de la capacité fonctionnelle de ces patients. Le développement d'agents thérapeutiques agissant sur ces systèmes, tels que les  $\beta$ -bloqueurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ainsi que les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, a permis l'amélioration du devenir de ces patients, mais également de la diminution des symptômes et de l'amélioration de la capacité fonctionnelle. Par ailleurs, de plus en plus, le traitement de patients avec IC comprend l'utilisation de combinaison d'agents thérapeutiques. Quelques études ont évalué la combinaison d'agents agissant sur les systèmes neurohumoraux sur la limitation à l'effort et leurs effets sur les systèmes adrénergiques et rénine-angiotensine, cependant, de futures investigations à l'effort sont nécessaires afin de

déterminer l'importance de ces combinaisons d'agents sur la capacité fonctionnelle des patients avec IC.

## **Problématique**

L'activation des systèmes neurohormonaux en IC est une réalité bien connue. À court terme, ces systèmes sont bénéfiques, mais à long terme, ils deviennent délétères et affectent le pronostic des patients, ainsi que la tolérance à l'effort. L'objectif primaire du traitement des patients avec IC est d'améliorer la survie et de diminuer les hospitalisations et les événements cardiovasculaires. Cependant, l'amélioration de la capacité fonctionnelle de ces patients peut être considérée comme un objectif essentiel. Nous pouvons également aller plus loin en spéculant que si ces patients ont une classe fonctionnelle supérieure, ils seront aptes à bouger davantage et ainsi à conserver leur capacité fonctionnelle à un niveau leur permettant de prendre en charge une partie de leur santé grâce à l'activité physique et ainsi couper le cercle vicieux du déconditionnement et de la progression de la maladie. Peu de données sont disponibles quant à la standardisation de protocoles d'effort dans le but d'évaluer l'efficacité thérapeutique chez les patients défailants cardiaques.

Parmi les projets de recherche qui seront présentés un des objectifs est d'évaluer l'impact des systèmes neurohormonaux sur la capacité à l'effort et un second objectif est de vérifier si les traitements agissant sur les systèmes neurohormonaux, tels les  $\beta$ -bloqueurs, les IECA et les BRA, ainsi que la combinaison de ces agents, ont un effet sur l'activité des systèmes sympathique et parasympathique, ainsi que sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Par ailleurs, à l'intérieur de chaque projet de recherche, nous tenterons de comparer différentes méthodes d'évaluation à l'effort dans le but d'améliorer nos connaissances sur la méthode optimale à utiliser lors d'évaluation de l'efficacité thérapeutique sur la capacité fonctionnelle.



Dans un premier temps, pour amener un stress adrénérgique supplémentaire à celui dont les patients défaillants cardiaques sont soumis dès le développement de la maladie, l'évaluation de la capacité d'effort sera effectuée dans un environnement stimulant le système adrénérgique de façon accrue, c'est-à-dire : le froid. D'ailleurs, ce contexte climatique nord-américain impose à ces patients un stress additionnel limitant davantage leur tolérance à l'effort. De plus, le rôle des  $\beta$ -bloqueurs sur la capacité fonctionnelle, mesurée par la tolérance à l'effort sous-maximal ainsi que leurs effets sur le système adrénérgique sera évalué.

Le deuxième projet vise à évaluer le rôle du même traitement, soit un  $\beta$ -bloqueur, sur la capacité des patients avec IC à diminuer leur fréquence cardiaque immédiatement après l'effort. Il a été démontré que la récupération de la fréquence cardiaque est reliée au déséquilibre entre l'activité sympathique et parasympathique, et que ces systèmes sont eux-mêmes reliés aux changements du retour veineux et à l'étirement des récepteurs auriculaires observés chez les patients avec IC<sup>321;322</sup>. L'hypothèse vérifiée est que la récupération de la fréquence cardiaque est diminuée chez les patients avec IC en comparaison avec les sujets sains et qu'un traitement avec un  $\beta$ -bloqueur permettrait de diminuer l'activité sympathique et de restaurer l'activité parasympathique, et ainsi de rétablir la récupération de la fréquence cardiaque à un niveau normal.

Dans un troisième temps, l'objectif est de vérifier si le traitement agressif de la suractivation neurohumorale joue un rôle sur la capacité fonctionnelle des patients avec IC modéré. Nous évaluerons donc la

combinaison des agents pharmacologiques agissants sur les  $SN\Sigma$ ,  $SNP\Sigma$ , ainsi que sur le SRAA, soit les IECA, les BRA et les  $\beta$ -bloqueurs.

Finalement, à la lumière de ces projets, nous tenterons de vérifier si la méthode d'évaluation sous-maximale, tel que suggéré dans la littérature, apporte des bénéfices additionnels lors de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique sur la capacité fonctionnelle des patients avec IC.

## Expérimentations

- Étude 1. Effets de l'exposition au froid sur la performance à l'effort sous-maximal et sur l'activation adrénérgique chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive : Effets d'un blocage  $\beta$ -adrénérgique\_\_\_\_\_ 104
- Étude 2. Diminution de la fréquence cardiaque chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive : Effet des bêta-bloqueurs\_\_\_\_\_ 128
- Étude 3. Effets de la combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'irbesartan sur la capacité à l'effort maximal et sous-maximal et sur l'activation neurohumorale chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive \_\_\_\_\_ 156

**Étude 1. Effets de l'exposition au froid sur la performance à l'effort sous-maximal et sur l'activation adrénérgique chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive : Effets d'un blocage  $\beta$ -adrénérgique (American Journal of Cardiology 2003;92:548–553)**

**Effects of Cold Exposure on Submaximal Exercise Performance and Adrenergic Activation in Patients with Congestive Heart Failure and the Effects of  $\beta$ -adrenergic Blockade (*Carvedilol* or *Metoprolol*)**

Martine Blanchet, MSc,<sup>1</sup> Anique Ducharme, MD,<sup>1</sup> Normand Racine MD,<sup>1</sup>  
Jean-Lucien Rouleau, MD<sup>3</sup> Jean-Claude Tardif, MD<sup>1</sup> Martin Juneau, MD<sup>1,2</sup>  
Johanne Marquis, RN<sup>1</sup> Lucie Larivée, RN<sup>1,2</sup> Anil Nigam, MD<sup>1</sup>,  
Anick Fortier, MSc<sup>1</sup> and Michel White, MD<sup>1</sup>

Running Head: Effect of Cold Exposure and  $\beta$ -adrenergic Blockade on  
Exercise in CHF

---

From the <sup>1</sup>Research Center of the Montreal Heart Institute, the <sup>2</sup>EPIC Rehabilitation Center of the Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada, and the <sup>3</sup>Toronto Health Network, Toronto, Ontario, Canada

This study was supported in part by a grant-in-aid from the Heart and Stroke Foundation of Canada. Address for reprints: Michel White, MD, Montreal Heart Institute, Research Center, 5000 Belanger Street East, Montreal, Quebec, Canada, H1T 1C8. Tel.: (514) 376-3330 ext. 3935; Fax: (514) 593-2575; E-mail: [REDACTED]

**ABSTRACT**

Patients with congestive heart failure (CHF) exhibit a decrease in maximal exercise capacity in response to a cold environment. The aim of this study was to further investigate the impact of cold exposure on submaximal exercise capacity, systemic adrenergic drive and the effects of chronic  $\beta$ -adrenergic blockade on these parameters. Thirty-three patients with CHF with exercise limited by dyspnea on exertion, and with a left ventricular (LV) ejection fraction of  $26 \pm 4\%$ , were randomized to receive métoprolol or carvedilol for 6 months. The observations were compared with 12 aged-matched healthy volunteers. Maximal exercise performance with gas exchange analyses were assessed using a RAMP protocol, and endurance capacity was measured using 2 fixed load exercise tests performed randomly at  $20^{\circ}\text{C}$  and  $-8^{\circ}\text{C}$ . Healthy volunteers increased their submaximal exercise time by 20% ( $1353 \pm 455$  sec [ $20^{\circ}\text{C}$ ] vs  $1635 \pm 475$  sec [ $-8^{\circ}\text{C}$ ];  $p < 0.05$ ) while patients with CHF exhibited a 21% decrease in exercise time ( $1182 \pm 549$  sec [ $20^{\circ}\text{C}$ ] vs  $931 \pm 524$  sec [ $-8^{\circ}\text{C}$ ];  $p < 0.05$ ) at  $-8^{\circ}\text{C}$ .  $\beta$ -blockers increased submaximal exercise duration both at  $20^{\circ}\text{C}$  ( $+261 \pm 617$  sec;  $p < 0.05$ ) and  $-8^{\circ}\text{C}$  ( $+374 \pm 729$  sec;  $p < 0.05$ ). NE increased to a greater extent at 4 minutes and at the time of exhaustion at  $-8^{\circ}\text{C}$  only in patients with CHF.  $\beta$ -adrenergic blockade caused no significant decrease in plasma NE. Patients with symptomatic CHF exhibit a significant decrease in submaximal exercise time in response to moderate cold exposure.  $\beta$ -blocker therapy with either métoprolol or carvedilol significantly increases submaximal exercise time and attenuates the impact of cold exposure on functional capacity.

**Key Words:** Heart failure, exercise,  $\beta$ -adrenergic blockers.

**Wordcount:** 275

Patients with symptomatic congestive heart failure (CHF) often report an increase in dyspnea and a decrease in exercise capacity in a cold environment. We have recently reported that patients with CHF caused by ischemic cardiomyopathy present a decrease in their maximal exercise capacity when exercising at  $-8^{\circ}\text{C}$ .<sup>1</sup> However, that study included a very small number of patients, involved a short exposure to cold, and was limited by the absence of healthy normal controls. In addition, no mechanisms were investigated to explain these findings. The primary objective of the present study was to investigate the impact of cold exposure on exercise capacity measured by a fix load endurance protocol, and on systemic adrenergic activation during exercise in patients with CHF compared with healthy normal volunteers. We postulated that  $\beta$ -adrenergic blockade will counteract the impact of cold on the myocardium and will improve exercise time in the cold. In addition because of non-selective  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenergic blockade,<sup>2</sup> we expected carvedilol to attenuate to a greater extent the increase in systemic adrenergic drive in response to exercise in a cold environment. Consequently, the secondary objective of this clinical investigation was to investigate the effect of a 6-month administration of métoprolol or carvedilol on submaximal exercise duration and on adrenergic activation at  $-8^{\circ}\text{C}$  vs  $20^{\circ}\text{C}$  in patients with symptomatic CHF.

## METHODS

**Study population:** The study population consisted of 33 patients with symptomatic CHF and 12 aged-matched healthy volunteers. Inclusion criteria were a LV ejection fraction <40%, and exercise limited by dyspnea. Patients with coronary artery disease underwent a sestamibi perfusion scan to exclude myocardial ischemia within 1 year of the enrolment in the study. Patients with exercise-induced angina, a known contraindication or known intolerance to  $\beta$ -adrenergic blocker, symptomatic ventricular arrhythmia, resting heart rate <60 beats/min, asthma or chronic obstructive pulmonary disease limiting exercise performance or with any other musculoskeletal conditions or other contraindications to exercise testing were excluded. All patients were treated with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin receptor blockade if ACE intolerant, digitalis and diuretics.

The observations from patients with CHF were compared with 12 aged-matched healthy volunteers. None of these subjects were taking any medication on chronic basis. They were all sedentary or engaged in a regular exercise program consisting of no more than three sessions of mildly strenuous aerobic exercise training per week. Patients and volunteers gave written, informed consent, and the study protocol was approved by the Ethic Committee of the Montreal Heart Institute.

**Study protocol:** The design of this study was a prospective single-blind, randomized 2-parallel group study. The primary objective of this study was to assess the effect of cold exposure on submaximal exercise duration and on catecholamine release in patients with symptomatic CHF compared with healthy controls. The secondary objective of this study was to investigate the effects of  $\beta$ -adrenergic blockade with either carvedilol or metoprolol on these parameters.



Métoprolol tartrate or carvedilol was initiated in a single-blind fashion and titrated up every 2 weeks. Carvedilol was initiated at a dosage of 3.125 mg twice daily and increased to 6.25 mg orally twice daily, 12.5 mg twice daily, and up to 25 mg orally twice daily. Métoprolol was initiated at 5 mg orally twice daily and then increased to 12.5 mg orally twice daily, 25 mg twice daily and up to 50 mg orally twice daily. Downtitration was allowed at all time. An abbreviated questionnaire and a physical examination were completed at each titration visit and at 2, 3 and 6 months.

Three exercise tests were performed within 3 weeks at least 3 days apart. The first test consisted of a symptom-limited maximal exercise test performed on a treadmill using a RAMP protocol.<sup>3</sup> The purpose of this test was to assess the patient's maximal exercise capacity and to determine the workload for the 2 submaximal tests. Gas exchanges were measured continually during the maximal test using a Quinton Qplex system. The ventilatory threshold was measured by the V slope technique from plots, from maximal oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ), ventilatory equivalent for oxygen ( $\text{VE}/\text{VO}_2$ ), and ventilatory equivalent for carbon dioxide ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ).<sup>4</sup>

The effect of cold on submaximal exercise capacity was assessed using an endurance fix load exercise protocol. This endurance protocol was performed twice, once at ambient temperature (20°C) and once at -8°C. The sequence for the 2 exercise tests was performed randomly at baseline and after 6 months of  $\beta$ -blocker therapy. After a 2-minute warm-up, a load equivalent to a speed and angulation equivalent to the ventilatory threshold was applied. The endpoints for terminating exercise were severe dyspnea or fatigue (17 or 18 on Borg's scale). The test at -8°C was performed in a cold chamber specially designed for human study.<sup>1</sup> The blood pressure was measured rapidly and the test promptly initiated to avoid shivering. Blood samples for the measure of catecholamines and lactate were drawn at baseline and at the time of

exhaustion for the maximum test, and at baseline, 4 minutes within the test and at the time of exhaustion for both submaximal tests. The catecholamines were measured by high performance liquid chromatography within 6 months of sampling at the Montreal Heart Institute.

For each patient and healthy controls, three exercise tests were performed. Patients completed the three exercise tests after 6 months of therapy with carvedilol or métoprolol. The study medication was taken in the morning 2 to 4 hours before each test. The endurance tests were performed at the same time of the day using the same speed and angle used prior to randomization in this study, and was supervised by the same investigator and research nurse.

**Statistical methods:** All analyses were performed with SAS<sup>®</sup> software (Statistical Analysis System, 8.0 version). The variables normally distributed were analysed by *t* test, or by analysis of variance (ANOVA). NE levels were analyzed on log transformed data. To determine the relation between rest and exercise variables, linear regression analysis was performed using the least-squares method. Bonferroni corrections were used for multiple comparisons. All values are expressed as mean  $\pm$  SD.

## RESULTS

Thirty-three patients were randomized into this trial. From this cohort, 6 patients did not complete the 6-month assessment for various reasons. Two patients withdrew from the study, and 1 patient died after 3 months on therapy. Other reasons include thyrotoxicosis (1), spinal fracture (1), and thrombophlebitis (1). The clinical characteristics of the study populations are presented in Table 1. The majority of patients had heart failure caused by ischemic cardiomyopathy, were males, and presented

class II symptoms. Seventeen patients were randomized to métoprolol and 16 patients were assigned to therapy with carvédilol.

New York Heart Association class improved slightly but not significantly after 6 months of treatment with  $\beta$ -blockers. However, there was a significantly higher proportion of patients in New York Heart Association class I [27% carvédilol vs 0% métoprolol] at 6 months in the carvédilol-treated patients ( $p = 0.03$ ). LV ejection fraction improved in response to  $\beta$ -blocker. The improvement in LV ejection fraction was similar for carvédilol ( $26 \pm 5$  vs  $31 \pm 7\%$ ) and métoprolol ( $27 \pm 4$  vs  $30 \pm 5\%$ ) treated group ( $p = 0.24$ ).

Gas exchange parameters, hemodynamics, and NE levels measured during the maximal exercise tests before and after treatment with carvédilol or métoprolol are presented in Table 2. Compared with the healthy controls, patients with CHF exhibited a significant decrease in exercise capacity. Before  $\beta$ -blockers, patients with CHF presented a higher resting heart rate but a decreased chronotropic and blood pressure response to exercise resulting in a significant decrease in the rate pressure product ( $11.5 \pm 4.2$  [CHF] vs  $20.1 \pm 2.9$  mmHg  $\times$  beats per minute  $\times 10^3$  [control subjects];  $p < 0.05$ ). Chronic administration of  $\beta$ -blocker caused a small decrease in peak exercise oxygen uptake for both carvédilol ( $21 \pm 6$  vs  $18 \pm 7$  ml/kg/min;  $p < 0.05$ ) and métoprolol ( $19 \pm 5$  vs  $18 \pm 4$  ml/kg/min;  $p < 0.05$ ) treated patients. There were no significant changes in the number of metabolic equivalents achieved or the total duration of exercise in response to  $\beta$ -blockers.  $\beta$ -blocker therapy resulted in a  $16 \pm 14$  beats per minute decrease in basal heart rate and a  $23 \pm 14$  beats per minute decrease in peak exercise heart rate. The decrease in heart rate was similar for both carvédilol ( $89 \pm 13$  [baseline] vs  $71 \pm 9$  beats per minute [6 months]) and métoprolol groups ( $83 \pm 10$  [baseline] vs  $69 \pm 11$  beats per minute [6 months]). Both  $\beta$ -

blockers had no effects on resting systolic blood pressure but attenuated the increase in blood pressure at peak exercise.

Both patients and control subjects exhibited a significant but a similar increase in NE levels at peak exercise.  $\beta$ -blocker therapy caused no significant changes on resting or peak exercise NE levels. There was a trend for a decrease in resting and peak NE levels in patients treated with carvedilol [849  $\pm$  297 (baseline-rest) vs 604  $\pm$  264 (6 months-rest); 2758  $\pm$  1428 (baseline-exercise) vs 1765  $\pm$  1280 pg/ml (6 months-exercise)], but an increase with métoprolol [682  $\pm$  333 (baseline-rest) vs 972  $\pm$  696 pg/ml (baseline-6 months); 2661  $\pm$  1627 (baseline-exercise) vs 2897  $\pm$  2188 pg/ml (6 months-exercise)] treated patients ( $p = 0.16$  for  $\beta$ -blocker effect). Lactate levels were significantly higher at peak exercise in healthy controls compared with the CHF patients pre- or post- $\beta$ -blocker. There were no significant differences in patients treated with carvedilol or métoprolol.

The effects of a  $\beta$ -blocker on submaximal exercise time and on hemodynamics at 20°C and -8°C are presented in Figure 1 and Table 3. Before  $\beta$ -blocker therapy, cold exposure caused a significant increase in systolic blood pressure which were no longer present after either carvedilol or métoprolol (Table 3). Compared with normal subjects, patients with CHF exhibited a non-significant decrease in submaximal exercise time at 20°C (1353  $\pm$  455 [control subjects] vs 1182  $\pm$  549 sec [CHF];  $p = 0.352$ ). Cold exposure caused a 20.8% increase in exercise duration at -8°C in healthy volunteers (1353  $\pm$  455 [20°C] vs 1635  $\pm$  475 sec [-8°C];  $p = 0.03$ ) vs a 21.2% decrease in patients with symptomatic CHF (1182  $\pm$  549 [20°C] vs 931  $\pm$  524 sec [-8°C];  $p = 0.001$ ). Chronic administration of métoprolol or carvedilol caused a significant increase in exercise time at 20°C (+261  $\pm$  617 sec;  $p = 0.03$ ) and -8°C (+374  $\pm$  729 sec;  $p = 0.003$ ). Consequently, treatment with  $\beta$ -blocker decreased the

impact of cold exposure on exercise duration by 45% (-21.2% [pre- $\beta$ -blocker] vs -9.5% [post- $\beta$ -blocker]). There were no significant differences observed in patients treated with carvedilol or métoprolol.

The NE levels for healthy controls and for the patients with CHF before and after treatment with  $\beta$ -blockers, are presented in Figure 2. NE increased significantly at 4 minutes during exercise test and at the time of exhaustion for both healthy subjects and for patients with CHF. Exercise at -8°C caused a greater increase in NE levels at 4 minutes ( $1465 \pm 783$  [control subjects] vs  $2146 \pm 1563$  pg/ml [CHF];  $p < 0.001$  for cold effect in CHF,  $p = 0.05$  for CHF vs control), and at the time of exhaustion ( $2363 \pm 1471$  [control subjects] vs  $3272 \pm 2359$  pg/ml [CHF];  $p < 0.001$  for cold effect in CHF,  $p = 0.05$  for CHF vs control), in patients with CHF.  $\beta$ -blocker therapy with either carvedilol or métoprolol did not decrease NE levels at 4 minutes and at the time of exhaustion at either 20°C or -8°C.

Table 4 presents the lactate levels measured at 4 minutes during the test and at the time of exhaustion for the healthy volunteers and for the patients with CHF before and after treatment with a  $\beta$ -blocker. Healthy control exhibited a larger increase in lactate levels at 20°C versus -8°C.  $\beta$ -blocker therapy with either carvedilol or métoprolol caused a small but a significant decrease in lactate levels at peak exercise at both 20°C and -8°C.

## DISCUSSION

This study investigated the impact of cold exposure on exercise capacity and on adrenergic activation in patients with moderately severe CHF. We observed a marked decrease in exercise time at -8°C in patients with CHF as opposed to a 21% increase in submaximal exercise performance in healthy normal volunteers. Exercise at -8°C resulted in higher NE levels

only in patients with CHF.  $\beta$ -blocker therapy significantly improved submaximal exercise time at  $-8^{\circ}\text{C}$  and  $20^{\circ}\text{C}$ , and significantly attenuated the effects of cold on functional capacity. Compared with metoprolol, carvedilol treated patients trended toward a greater improvement in New York Heart Association class and a greater reduction in exercise-induced NE release during the RAMP protocol. There were no other meaningful or significant differences between carvedilol and metoprolol.

The effects of cold exposure on exercise capacity and on resting adrenergic activation have been investigated in normal volunteers and in patients with coronary artery disease with preserved LV function.<sup>5-11</sup> Cold exposure increases cardiac demand by an increase in afterload and in heart rate. These changes mediated by cold exposure have little impact on cardiac function in healthy volunteers.<sup>5,6,8</sup> However, in many patients with coronary artery disease<sup>8,9</sup> cold exposure decreases ischemic threshold and exercise capacity. The impact of cold exposure on exercise capacity in patients with LV dysfunction has been little studied. In a previous study by our group,<sup>1</sup> patients with CHF exhibited a 17% decrease in exercise capacity at  $-8^{\circ}\text{C}$ . This impairment in exercise performance was significantly attenuated by an ACE inhibitor. The findings from that study were limited by a small sample size ( $n = 11$ ), the absence of healthy volunteers as a control group, the use of a rather short maximal exercise protocol as opposed to a longer fixed load protocol, and finally the absence of mechanisms investigated to explain these findings.

The reasons for impairment in exercise capacity in response to a cold environment in patients with CHF appear related to a greater increase in adrenergic activation. In fact, NE levels increased to a greater extent at 4 minutes within the test and at the time of exhaustion at  $-8^{\circ}\text{C}$  only in patients with CHF. The mechanisms by which cold exposure increases NE releases remain largely unknown. However, local airway or local facial

exposure to cold air appears to be an important stimulus for NE release.<sup>10</sup> Such a large increase in NE levels likely contributed to a greater increase in afterload and in cardiac demand. Thus the combination of increased afterload, higher heart rate coupled with potential for coronary vasoconstriction may have contributed to impaired subendocardial blood flow, to decreased cardiac reserve, and consequently to decrease exercise performance at -8°C. Alternatively in CHF, the weakened heart may have decompensated earlier in response to the increase in afterload.

In this study, chronic administration of either metoprolol or carvedilol resulted in the expected increase in ejection fraction. In addition,  $\beta$ -blocker therapy caused a significant and similar decrease in resting heart rate as reported in the MERIT-HF,<sup>12</sup> and the ANZI<sup>13</sup> trials suggesting that, despite using moderate doses of either metoprolol or carvedilol, true  $\beta$ -blocking effects was achieved. Interestingly, peak  $\text{VO}_2$  decreased slightly without concomitant changes in the duration of exercise and metabolic equivalent (Mets) in response to  $\beta$ -adrenergic blockers. The absence of a change in peak  $\text{VO}_2$  has been reported in previous clinical studies.<sup>14-16</sup> In the present study, the small decrease in peak  $\text{VO}_2$  after  $\beta$ -blocker therapy was not associated with significant changes in the number of Mets achieved nor exercise time suggesting that exercise capacity was indeed unchanged at 6 months. In contrast with their minimal impact on maximal exercise capacity,  $\beta$ -blocker therapy caused a significant increase in submaximal exercise time both at 20°C and -8°C. In addition, the impact of cold on exercise capacity was attenuated by 50%. The effects of  $\beta$ -blockers on submaximal exercise performance have been poorly studied and have been the subject of controversy in patients with CHF.<sup>17</sup> Metra et al<sup>18</sup> investigated the effect of carvedilol using a maximal bicycle exercise test with a fixed load protocol performed at 80% of peak  $\text{VO}_2$ . Peak exercise duration and  $\text{VO}_2$  did not change in response to carvedilol. However,

submaximal exercise duration increased from  $239 \pm 170$  to  $590 \pm 350$  seconds after 4 months of treatment with carvedilol.

The beneficial impact of  $\beta$ -adrenergic blockade on submaximal exercise duration was not associated with a reduction in plasma NE levels during exercise. The effects of  $\beta$ -adrenergic blocker on exercise NE levels has been little studied. Andersson et al<sup>19</sup> reported a small but significant decrease in arterial NE levels measured during submaximal exercise after 6 months of therapy with metoprolol. However, in that study supine bicycle exercise test at a load equivalent to 50% of the maximal load for only 4 minutes was used such that, due to significant differences in exercise protocols, the findings reported in that study could not readily be applied to our study population. The absence of a significant decrease of plasma NE levels during exercise with both  $\beta$ -blockers is not surprising. In fact, both metoprolol<sup>20</sup> and carvedilol<sup>14</sup> cause a decrease in cardiac regional adrenergic drive without a concomitant decrease in resting plasma NE levels. Thus, the beneficial anti-adrenergic effect of the  $\beta$ -blockers and the theoretically greater anti-adrenergic impact of carvedilol on the failing heart may not be reflected in measurements from the circulating venous system. The adverse prognostic value of an increased cardiac derived adrenergic drive as opposed to systemic NE levels<sup>21</sup> and the greater impact of  $\beta$ -blockers on regional cardiac as opposed to systemic activity have been reported in previous studies.<sup>14,19,20</sup>

The major limitation of our study is the fairly small number of patients studied. Such a small number makes it difficult to determine whether differences between metoprolol and carvedilol exist. Our data suggests that carvedilol may impact favorably on some important mechanistic aspects such as exercise-induced NE release. The percentage of patients unable to complete the 6-month end-point was also quite high. However, the reasons for not completing the 6-month assessments were completely



unforeseeable. Our observations in patients with CHF were not compared with a group receiving a placebo. However, the inclusion of a placebo-treated group would not have been considered acceptable by our Ethics Committee.

### **Acknowledgments**

The investigators are grateful to all the personal of the Épic Rehabilitation Center, especially Mrs. Julie Lalongé, RN and Marie Cournoyer, RN as well as Mr. Hugues Gosselin, BSc for their precious collaborations. We also want to thank the secretaries of the Research Center for their valuable expertise with manuscript preparation.

**REFERENCES**

1. Juneau M, Larivée L, White M. Cold temperature impairs maximal exercise performance in patients with heart failure: attenuation by acute ACE inhibitor therapy. *Can J Cardiol* 2002;18:981-986.
2. Sponer G, Bartsch W, Strein K, Muller-Beckmann B, Bohm E. Pharmacological profile of carvedilol as a  $\beta$ -blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9:317-327.
3. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1334-1342.
4. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Measurements during integrative cardiopulmonary exercise testing. In: Weinberg R, ed. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Baltimore, MD, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:74-7.
5. Leon DF, Amidi M, Leonard JJ. Left heart work and temperature responses to cold exposure in man. *Am J Cardiol* 1970;26:38-45.
6. Hayward JM, Holmes WF, Gooden BA. Cardiovascular responses in man to a stream of cold air. *Cardiovasc Res* 1976;10:691-696.
7. Epstein SE, Stampfer M, Beiser GD, Goldstein RE, Braunwald E. Effects of a reduction in environmental temperature on the circulatory response to exercise in man. *N Engl J Med* 1969;280:7-11.
8. Marchant B, Donaldson G, Mridha K, Scarborough M, Timmis AD. Mechanisms of cold intolerance in patients with angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:630-636.
9. Juneau M, Johnstone M, Dempsey E, Waters DD. Exercise-induced myocardial ischemia in a cold environment. Effect of antianginal medications. *Circulation* 1989;79:1015-1020.

10. Walsh JT, Andrews R, Batin PD, Cowley AJ. Haemodynamic and hormonal response to a stream of cooled air. *Eur J Appl Physiol* 1995;72:76-80.
11. Arnett EL, Watts DT. Catecholamine excretion in men exposed to cold. *J Appl Physiol* 1960; 15: 499-500.
12. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
13. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-380.
14. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817-2825.
15. Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, Skardal R, Fagertun H, Wikstrand J, Kjekshus J. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure – a substudy to the MERIT-HF trial. *Eur J Heart Failure* 2001;3:463-468.
16. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure (MOCHA). *Circulation* 1996;94:2807-2816.

17. Metra M, Nodari S, Raccagni D, Garbellini M, Boldi E, Bontempi L, Gaiti M, Dei Cas L. Maximal and submaximal exercise testing in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl 1):S36-S45.
18. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1678-1687.
19. Andersson B, Hamm C, Persson S, Wikstrom G, Sinagra G, Hjalmarson A, Waagstein F. Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1397-1404.
20. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown M, Willard JE, Grayburn PA. Effect of  $\beta$ -adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:473-483.
21. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-1263.

**TABLE 1** Clinical Characteristics of the Study Population

	Controls (n = 12)	CHF pre- $\beta$ -blocker (n = 33)	CHF post- $\beta$ -blocker (n = 27)
Age (years)	52 $\pm$ 14	60 $\pm$ 11	58 $\pm$ 11
Male/Female	8/4	30/3	24/3
New York Heart Association			
class I	--	1 (3%)	3 (11%)
class II	--	30 (91%)	23 (85%)
class III	--	2 (6%)	1 (4%)
LV ejection fraction (%)	--	26 $\pm$ 4	30 $\pm$ 5*
Causes of heart failure			
Ischemic cardiomyopathy	--	19 (58%)	15 (56%)
Dilated cardiomyopathy	--	14 (42%)	12 (44%)
Duration of heart failure (weeks)	--	49 $\pm$ 48	49 $\pm$ 49
ACE inhibitors	--	23 (70%)	14 (52%)
Angiotensin receptor blocker	--	11 (33%)	13 (48%)
Metoprolol	--	17 (52%)	16 (59%)
Carvedilol	--	16 (48%)	11 (41%)

\*p = 0.0006 vs CHF pre- $\beta$ -blockers.

**TABLE 2** Hemodynamics, Gas Exchange Parameters, and NE Levels Measured During the Maximal Tests

Parameters	Control (n = 12)	CHF pre- $\beta$ -blocker (n = 33)	CHF post- $\beta$ -blocker (n = 27)
estimate Mets	10.7 $\pm$ 2.2	5.8 $\pm$ 1.6*	6.2 $\pm$ 1.5*
Time (sec)	589 $\pm$ 106	558 $\pm$ 161	614 $\pm$ 160
VO <sub>2</sub> (mLO <sub>2</sub> /kg/min)	34.1 $\pm$ 5.0	19.4 $\pm$ 5.2*	17.5 $\pm$ 5.5* <sup>I</sup>
% Predicted VO <sub>2</sub>	118 $\pm$ 21	68 $\pm$ 15*	62 $\pm$ 21*
Ventilatory threshold (% VO <sub>2</sub> )	71.4 $\pm$ 5.0	75.3 $\pm$ 6.2	75.4 $\pm$ 7.7
Heart rate (bpm)			
Baseline	75 $\pm$ 14	85 $\pm$ 12	70 $\pm$ 10 <sup>I</sup>
Maximum	161 $\pm$ 20	143 $\pm$ 19*	119 $\pm$ 20* <sup>I</sup>
$\Delta$	85 $\pm$ 17	58 $\pm$ 17*	50 $\pm$ 16* <sup>I</sup>
Systolic blood pressure (mmHg)			
Baseline	129 $\pm$ 12	122 $\pm$ 15	120 $\pm$ 14
Maximum	187 $\pm$ 22	153 $\pm$ 22*	135 $\pm$ 23* <sup>I</sup>
$\Delta$	58 $\pm$ 15	30 $\pm$ 16*	15 $\pm$ 20* <sup>I</sup>
NE (pg/mL)			
Baseline	422 $\pm$ 241	769 $\pm$ 319*	816 $\pm$ 578 <sup>H</sup>
Maximum	2269 $\pm$ 1317	2775 $\pm$ 1541	2418 $\pm$ 1913

Data are mean $\pm$ SD.\*p < 0.05 vs control subjects; Hp < 0.10 vs control subjects; Ip < 0.05 vs CHF pre- $\beta$ -blockers.VO<sub>2</sub> = maximal oxygen uptake; bpm = beats per minute; L/min = liters per minute;  $\Delta$  = changes for data at peak exercise minus baseline; Mets = metabolic equivalents.

**TABLE 3** Hemodynamic Parameters for the Submaximal Exercise Tests at 20°C and -8°C

	Control subjects				CHF pre $\beta$ -blocker		CHF post $\beta$ -blocker	
	20°C	-8°C	20°C	-8°C	20°C	-8°C	20°C	-8°C
Heart rate (bpm)								
Basal	70 $\pm$ 11	75 $\pm$ 11	85 $\pm$ 12*	89 $\pm$ 12*	74 $\pm$ 13H	75 $\pm$ 13H		
4 minutes	137 $\pm$ 17	134 $\pm$ 16	121 $\pm$ 19	126 $\pm$ 20	99 $\pm$ 13*H	105 $\pm$ 19*H		
Maximum	153 $\pm$ 20	146 $\pm$ 21	139 $\pm$ 24	138 $\pm$ 21	115 $\pm$ 22*H	118 $\pm$ 23*H		
Systolic blood pressure (mmHg)								
Basal	127 $\pm$ 13	132 $\pm$ 26	121 $\pm$ 14	131 $\pm$ 16I	119 $\pm$ 15	127 $\pm$ 15		
4 minutes	164 $\pm$ 25	169 $\pm$ 25	132 $\pm$ 16*	134 $\pm$ 19*	126 $\pm$ 14*	130 $\pm$ 18*		
Maximum	181 $\pm$ 26	186 $\pm$ 23	144 $\pm$ 21*	147 $\pm$ 24*	142 $\pm$ 25*	141 $\pm$ 25*		
Rate pressure product (mmHg <b><math>\times</math></b> bpm <b><math>\times</math></b> 10 <sup>3</sup> )								
Basal	8.9 $\pm$ 1.3	10.0 $\pm$ 2.8	10.2 $\pm$ 1.6	11.6 $\pm$ 1.9	8.8 $\pm$ 1.9	9.4 $\pm$ 1.8H		
4 minutes	25.8 $\pm$ 10.5	24.2 $\pm$ 8.5	16.7 $\pm$ 5.0*	17.3 $\pm$ 4.4*	12.7 $\pm$ 5.3*H	13.1 $\pm$ 4.1*H		
Maximum	27.7 $\pm$ 5.5	27.1 $\pm$ 5.3	20.0 $\pm$ 4.0*	20.2 $\pm$ 3.9*	16.6 $\pm$ 5.2*H	16.7 $\pm$ 4.8*H		

\*p < 0.05 vs control subjects; Hp < 0.05 vs CHF pre  $\beta$ -blockers; Ip < 0.05 vs submaximal test at 20°C.

**TABLE 4** Lactate Levels for the Submaximal Tests at 20°C and -8°C

Conditions	Groups	Basal	4 minutes	Maximum
20°C	Control subjects	1.09 ± 0.22	2.50 ± 1.19	6.22 ± 3.57
	CHF pre-β-blockers	1.18 ± 0.37	1.56 ± 0.39*	3.16 ± 1.74*
	CHF post-β-blockers	1.26 ± 0.46	1.64 ± 0.67*	2.93 ± 1.76*H
-8°C	Control subjects	0.94 ± 0.31	2.21 ± 1.113	3.82 ± 1.83I
	CHF pre-β-blockers	1.15 ± 0.277	1.77 ± 0.555	3.46 ± 2.01
	CHF post-β-blockers	1.07 ± 0.303I	1.56 ± 0.644	2.95 ± 1.72*H

\*p < 0.05 vs control subjects; Hp < 0.05 vs CHF pre-β-blockers; Ip < 0.05 vs submaximal test at 20°C.



Figure 1. Exercise duration for the submaximal exercise tests at 20°C

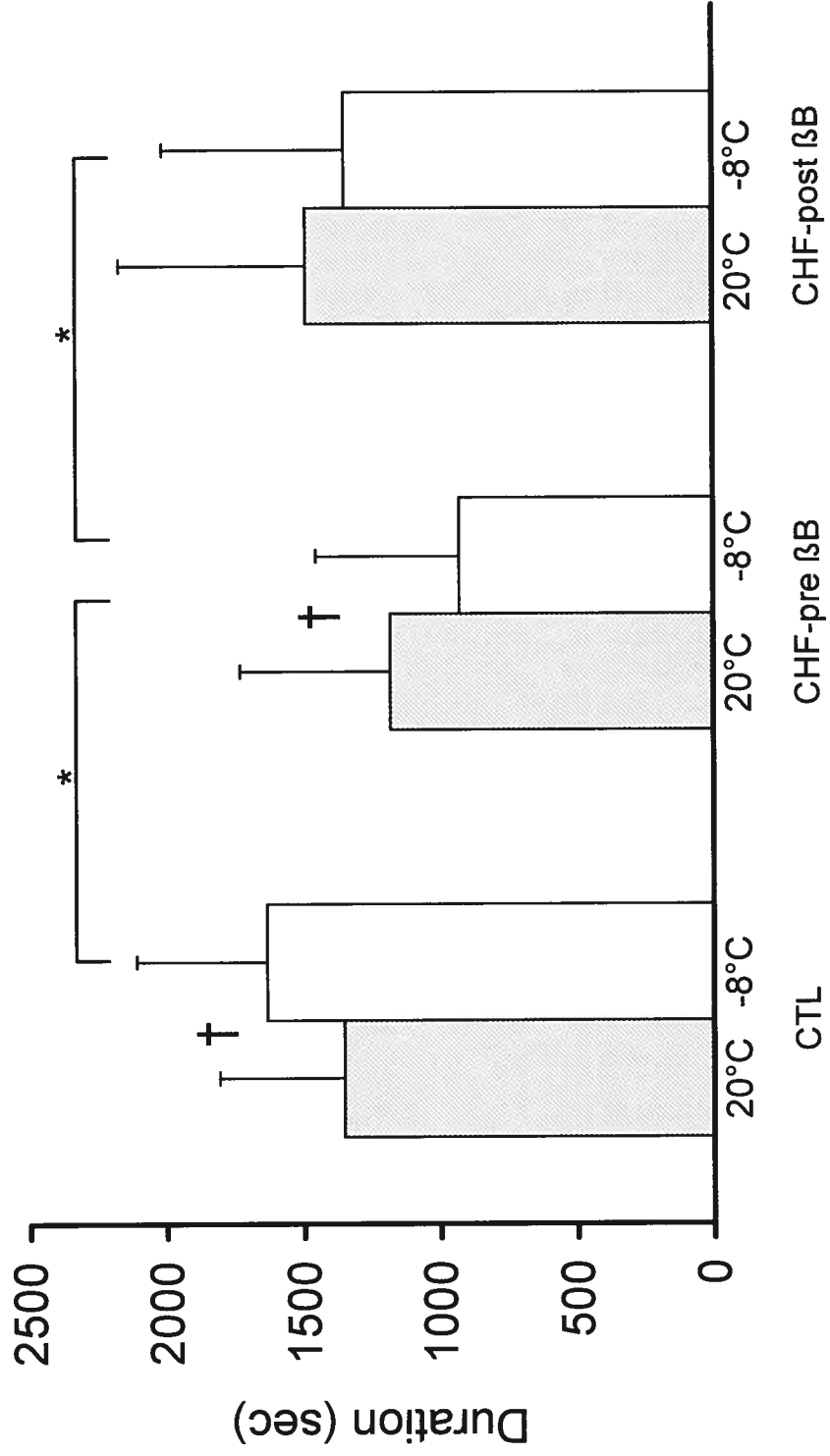
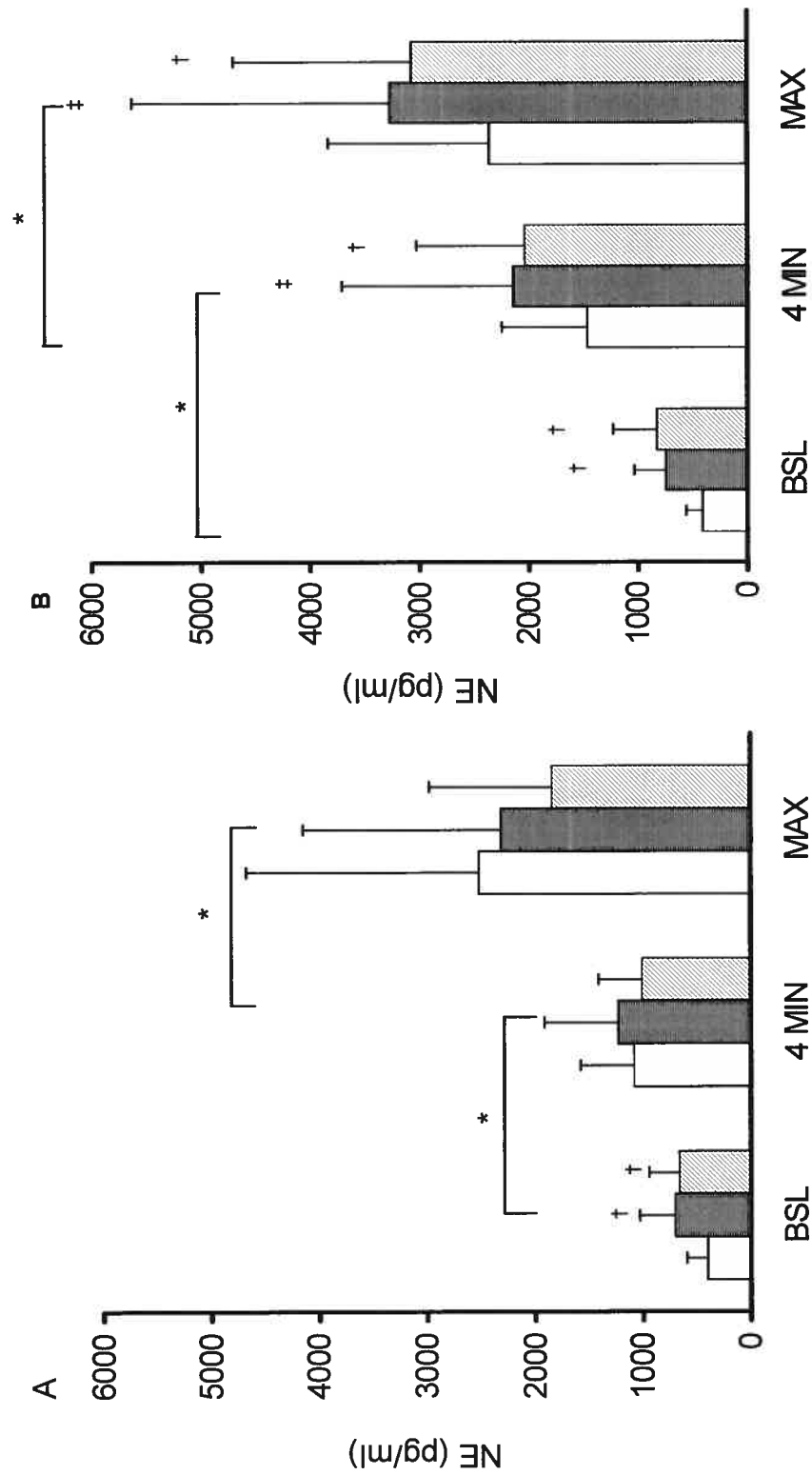


Figure 2. NE levels measured during the submaximal tests at 20°C (A) and -8°C (B)



**FIGURE LEGENDS**

- Figure 1. Exercise duration for the submaximal exercise tests at 20°C (▨) and -8°C (□) for the healthy subjects and for patients with CHF before and after treatment with  $\beta$ -blockers. \* $p < 0.05$ ,  $H_p < 0.05$  for 20°C vs -8°C.
- Figure 2. NE levels measured during the submaximal tests at 20°C and -8°C for the healthy subjects (□), and for patients with CHF before (■) and after (▨)  $\beta$ -blockers \* $p < 0.05$ ;  $H_p < 0.05$ ,  $I_p = 0.0523$  vs healthy controls.

**Étude 2. Diminution de la récupération de la fréquence cardiaque chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive : Effet des bêta-bloqueurs (Journal of Cardiac Failure 2003; 9(4): 296-301)**

## **Decreased Heart Rate Recovery Post-Exercise in Patients With Congestive Heart Failure: Effect of Beta-Blocker Therapy**

NORMAND RACINE, MD,<sup>\*,†</sup> MARTINE BLANCHET, BSc<sup>†</sup> ANIQUE  
DUCHARME, MD, MSc<sup>\*,†</sup> JOHANNE MARQUIS, RN<sup>†</sup> JEAN-MARC  
BOUCHER, MD<sup>\*</sup> , MARTIN JUNEAU, MD, <sup>\*,†</sup> MICHEL WHITE, MD<sup>\*,†</sup>  
*Montreal, Quebec, Canada*

**Short Title: Heart Rate Recovery in Heart Failure**

---

*From the <sup>\*</sup>Department of Medicine, Montreal Heart Institute, <sup>†</sup>Research Center,  
Montreal Heart Institute, Quebec, Canada.*

Correspondence and Reprint requests: Michel White, MD, FRCP(C) FACC, Montreal  
Heart Institute, 5000 Bélanger Street East, Montreal, Quebec, H1T 1C8, Canada. Tel.:  
(514) 376-3330 ext. 3935; Fax: (514) 593-2575; e-mail: [REDACTED]

## ABSTRACT

**Background:** Decreased heart rate recovery (HRR) is a predictor of mortality in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function. We investigated the changes in HRR and assessed the impact of beta-blockade therapy on these parameters in patients with symptomatic congestive heart failure (CHF).

**Methods and Results:** HRR, defined as the difference from peak exercise heart rate (HR) to HR measured at 1, 2, and 3 minutes following maximal exercise test, was studied in 23 stable CHF patients and 12 healthy subjects. Patients with CHF performed a maximal exercise test using a Ramp protocol before and after 6 months of therapy with either metoprolol or carvedilol. Patients with CHF exhibited a significantly attenuated HRR compared with healthy subjects at 1 minute ( $17.8 \pm 5.8$  vs  $26.8 \pm 16.2$  beats), 2 minutes ( $34.0 \pm 10.6$  vs  $48.0 \pm 11.2$  bpm) and 3 minutes ( $41.0 \pm 12.4$  vs  $60.0 \pm 12.4$  bpm)  $P < 0.05$  for all parameters) following exercise. Beta-blocker therapy for 6 months did not significantly improve HRR.

**Conclusion:** HRR is markedly attenuated in stable CHF patients compared with healthy subjects. Long-term beta-blocker therapy appears to cause no significant improvement in HRR up to 3 minutes following maximal exercise.

**Key Words:** Heart rate recovery, exercise, beta-blockers, symptomatic heart failure

The increase in heart rate (HR) in response to exercise is due to the combination of sympathetic activation, sensitivity of the  $\beta$ -adrenergic signal transduction pathways and progressive parasympathetic withdrawal (1-3). Also, the rapidity of heart rate recovery (HRR), defined as the difference from peak exercise HR to HR measured at specific time intervals after following strenuous exercise, appears to be related to the balance of sympathetic and parasympathetic tones mediated in part by alterations in venous return and stretch of atrial receptors (1,2,4-6). Previous studies have evaluated the HRR following an exercise test response in adults without evidence of cardiovascular disease and in patients with a history of coronary artery disease. These studies showed that HRR at 1-minute after graded exercise is a powerful predictor of overall mortality in cohorts of healthy subjects, and in patients with coronary artery disease and with preserved left ventricular function (7-12).

Patients with congestive heart failure (CHF) exhibit an increase in sympathetic activation (13-15) associated with cardiac  $B_1$  adrenoreceptor downregulation (16), a decrease in parasympathetic tone (17), and abnormal regulation of cardiopulmonary baroreflexes (18,19). These multiples abnormalities in autonomic regulation may play a significant role in HRR following exercise. However, although the prognostic value of HRR has been investigated in patients with coronary artery disease and with preserved left ventricular function, the change in HRR within the first

few minutes following maximal exercise have been little studied in patients with CHF. Furthermore, the impact of chronic beta-blocker therapy on HRR in these patients has not been investigated. We postulated that HRR will be markedly attenuated in patients with CHF compared with healthy control subjects and that beta-blockers, by improving cardiac function and by decreasing sympathetic activation, could partially restore these abnormalities. Accordingly, the objectives of this study were to characterize the changes in HRR within the first 3 minutes following a maximal exercise test and to explore the impact of chronic beta-blockade therapy on these parameters in heart failure patients compared with healthy subjects.

## **Methods**

### **Patient Population**

The study population consisted of 12 healthy subjects and 23 patients with symptomatic CHF. The healthy subjects had a normal medical history and physical examination and were not taking any cardiovascular medication. All CHF patients were in sinus rhythm with compensated disease and exhibited New York Heart Association functional class II or III. The patients were treated with stable doses of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) or angiotensin-II receptor blocker (ARB) and diuretics for at least 3 months.



The heart failure patients completed a maximal exercise test prior to the initiation and after 6 months of therapy on a maximally tolerated dose of beta-adrenergic blocker. Carvedilol or metoprolol were subsequently initiated and titrated to a maximally tolerated dose for a period of 6 months. The mean dose of beta-blockers used was 36.1 mg daily of carvedilol and 78.6 mg daily of metoprolol tartrate. Patients were excluded if they were unable to complete the treadmill test because of musculo-skeletal problems, lack of coordination, atrial fibrillation or flutter, or could not tolerate any dose of beta-blockers. In addition patients not able to complete the 6 month study were excluded from the analysis. The healthy subjects completed a similar maximal exercise test without subsequent treatment. The protocol was approved by the institutional ethics and research review committee of the Montreal Heart Institute and all patients gave informed consent prior to participating in the study.

### **Exercise Protocol**

A symptom-limited treadmill exercise test was performed using an individualized Ramp protocol (20) followed by a low-level cool down walk at a speed of 2.4 km/h at a 0 % incline. The CHF patients performed a second test at the same workload after 6 months of treatment with beta-blockers. Gas exchanges were measured continually during the treadmill using a Quinton Qplex system. All exercise tests were limited by dyspnea and/or fatigue. All other reasons for termination of exercise excluded patients from the study. Blood pressure was recorded at baseline and every 2 minutes during exercise and at the end of the recovery period. HR was measured at rest, during each minute of exercise, at maximum exercise and at 1, 2 and 3 minutes into recovery. The HR reserve was defined by HR recorded at peak exercise minus resting HR. Predicted HR reserve was calculated as the predicted HR at peak exercise ( $220 - \text{age in years}$ ) minus pre-exercise resting HR. HRR was defined as the difference from peak exercise HR to HR measured at specific time intervals, and was calculated at 1, 2 and 3 minutes post-exercise. The rapidity of HRR was also expressed as a percentage of the recovery of HR reserve and was calculated as  $\text{HRR at specified time points} / \text{HR reserve} \times 100$ .

## **Statistical Analyses**

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation unless otherwise indicated. All analyses were performed using SAS software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Paired Student *t* test were used for the statistical comparison of the baseline and 6 months results in the CHF patients. Unpaired *t* test for two independent groups was used to compare normal patients with CHF patients at baseline. Two-way repeated ANOVA with repeated measure were used to compare the baseline vs 6 months data. Post-hoc tests were used to make pairwise comparisons when the interaction was significant.

## **Results**

### **Clinical Characteristics**

The baseline clinical characteristics of the study population are presented in Table 1. The healthy subjects and patients with CHF were well matched for age and gender. Most patients with CHF were of New York Heart Association functional class II. The etiology of the cardiomyopathy was idiopathic in eight and ischemic in 15 patients.

### **Exercise and HRR**

The exercise parameters for both groups are presented in Table 2 and Figure 1. Compared with the healthy subjects, the CHF patients exhibited a similar resting systolic and diastolic blood pressure but a lower systolic

blood pressure at peak exercise. The resting HR was higher and peak exercise HR was lower resulting in a decrease in HR reserve and in the percent of HR response in patients with CHF. The CHF group exhibited a significantly lower peak  $\text{VO}_2$  compared with the healthy subjects ( $20.0 \pm 5.4$  [CHF] vs  $34.4 \pm 5.4$  mL  $\text{O}_2 \cdot \text{Kg}^{-1}$  per minute [CTL],  $p < 0.05$ ). The HRR was significantly attenuated at 1, 2 and 3 minutes following maximal exercise in the CHF patients compared with the healthy subjects (Table 2 and Fig. 1). However, the percent recovery of HRR, in relationship with HR reserve was similar in healthy controls [CTL] and in patients with CHF (Table 2 and Fig. 2).

The administration of beta-blockers resulted in a significant decrease in resting and in peak exercise HR as well as a decrease in peak exercise blood pressure. In addition, chronic beta-blocker therapy caused an absolute increase of 2,8% in left ventricular ejection fraction ( $p=0.01$ ). Because of the significant decrease in peak exercise HR, both absolute HR reserve and predicted HR reserve decreased significantly after beta-blocker therapy. Six months of therapy with either carvedilol or metoprolol failed to improve HRR within the first 3 minutes following maximal exercise (Table 2 and Fig. 1).

## Discussion

The present study demonstrated that HRR following maximal exercise test performed on a individualized Ramp protocol is significantly attenuated in patients with CHF compared with normal healthy subjects. Beta-blocker therapy attenuated the HR reserve indicating adequate beta-blocking effect and failed to improve HRR. Interestingly, there was no difference in the HRR when corrected for HR reserve in healthy subjects vs patients with CHF.

Recent studies have highlighted the prognostic value of HRR in healthy cohorts and in patients with coronary artery disease with preserved left ventricular function (7-10). Similarly, delayed HRR measured up to 2 minutes following maximal exercise has been associated with increased all cause mortality in high risk individuals for cardiovascular disease (11,12). However, there is little available data on the predictive value of HRR in patients treated with beta-blockers since most studies excluded patients treated with a beta-blocker. Shetler et coll.(11) failed to detect an impact of HRR on survival in patients receiving beta-blockers in relationship with their assignment to beta-blocking therapy. However, these observations reported in patients with preserved left ventricular ejection fraction have not been replicated in a cohort of patients with symptomatic heart failure.

HRR is regulated by alterations in venous return and stretch of atrial receptors and is modulated by a balance of gradual sympathetic withdrawal and parasympathetic activation. These mechanisms cause a slowing of the HR, a decrease in myocardial inotropic responsiveness, and peripheral vasodilatation (1,2,4-6,21). In contrast with normal healthy individuals, many mechanisms accounting for the rapid HRR after strenuous exercise are blunted in heart failure (2,22,23). Some of these abnormalities may be reversible as the treatment of patients with decompensated CHF which could partially reverse the impairment of baroreflex control of HR (24).

There is little data on the dynamic of HRR in patients with CHF. In a small clinical study, Imai et al (2) reported that the HR decay measured during the first 30 and 120 seconds post-exercise was significantly impaired in patients with symptomatic CHF. However, a comprehensive study of HRR up to 3 minutes following a maximal exercise as well as the impact of the chronic beta-blocker therapy have not been reported. The structural, neurohumoral, or autonomic regulatory abnormalities related with such impairment in HRR in patients with CHF remain largely unknown. However, the decreased in vagal tone (17), an increase in sympathetic activity at rest (15,25) and during strenuous exercise (1,26), and the alterations in autonomic regulatory mechanisms with increasing age (27,28) are likely important factors. In addition, activation of other

important neurohumoral systems such as the renin-angiotensin-aldosterone systems (29) and endothelin (30) may play a role as well. However, these mechanisms remain speculative as none of the abnormalities in these parameters have been related with a change in HRR, and that efferent vagal outflow to the heart cannot be measured directly in conscious humans.

The effects of beta-blocker therapy on the cardiac responses during exercise have been documented in the normal population (31-33) as well as in patients with CHF (34). Both healthy subjects and patients with symptomatic CHF appear to exhibit a similar magnitude of decrease in resting and peak exercise HR in response to beta-blocker therapy (31,32,34). The mechanisms involved for the absence of improvement in HRR by beta-blocker remain speculative. One potentially important mechanism is by reducing peak exercise HR. The impact of a low peak exercise HR induced by beta-adrenergic blockade has been recently reported by Desai et al (35) in healthy subjects and patients with coronary artery disease with preserved left ventricular function. They reported that beta-blockers significantly attenuated HRR up to 8 minutes post-exercise. Interestingly, the degree of impairment in HRR mediated by beta-blockers was proportional to the chronotropic incompetence. This suggests that, despite improving left ventricular function and attenuating the course of disease process, beta-blocker therapy does not appear to significantly

improve the balance between the sympathetic and parasympathetic systems within the first 3 minutes following maximal exercise. In this study, the percent of HRR achieved corrected for HR reserve was similar for healthy subjects and for patients with CHF. This novel observation suggested that peak exercise HR appears the most important driver for HRR. However, true improvement in autonomic balance and HRR mediated by beta-adrenergic blockers may have been masked by a concomitant and an even greater decrease in HR reserve. The actual role and prognostic value of chronotropic incompetence compared with HRR will require additional investigations.

HRR post-exercise is an interesting, simple and easily accessible clinical variable that has been shown to be a powerful predictor of subsequent cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function. Despite its value in that population, it remains uncertain whether abnormal HRR parameters may have any prognostic value in heart failure patients chronically treated with a beta-blocker. Thus, the relationships between the abnormalities in post-exercise HRR with other clinical features, the magnitude of left ventricular dysfunction and/or with other surrogate markers for adverse clinical outcomes need to be further investigated in a large cohort of symptomatic patients with heart failure.



### **Study Limitations**

There are several limitations in the present study that could have impacted on the results and/or conclusions of this study. Our healthy subjects and heart failure study population consisted of a small sample size followed for a rather short period. In fact, we realize that this study does not have the power to definitively conclude about the absence of an effect provided by either carvedilol or metoprolol therapy in this population of patients with CHF. The short period of observation in this study is unlikely to have had an impact on the results. In fact, other studies have reported significant clinical benefits of beta-blocker therapy after only 4 months of therapy (34, 40-42).

The increase in LVEF mediated by beta-blocker therapy was rather small. Nevertheless, a 2.8% absolute increase in LVEF was not inconsistent with the findings recently reported by Maack et al (43). Also, because of the absence of a placebo arm, our observations cannot be easily compared with the results from the other larger trials involving patients with CHF caused by both coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. However, the investigators and the local IRB did not consider ethical to postpone the initiation of beta-blocker therapy for 6 months based on the overwhelming evidences for the clinical benefits of beta-blocker therapy in patients with CHF.

**Conclusions**

HRR is markedly abnormal in patients with symptomatic CHF compared with normal subjects. Six months of beta-blocker therapy in addition to other background therapy does not appear to improve significantly HRR up to 3 minutes following a maximal exercise test. The prognostic value and the actual mechanisms involved for such a significant attenuation in HRR will require larger clinical studies as well as additional clinical mechanistic investigations in patients with symptomatic heart failure.

**Acknowledgment**

The investigators want to thank all the personnel at the Épic rehabilitation center of the Montreal Heart Institute for their dedication with this clinical research initiative as well as the biostatistician, Mrs Annik Fortier, for her expertise with data analyses.

## References

1. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS: Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:H132-141
2. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1529-1535
3. White M, Yanowitz F, Gilbert EM, Larrabee P, O'Connell JB, Anderson JL, Renlund D, Mealey P, Abraham WT, Bristow MR: Role of beta-adrenergic receptor downregulation in the pic exercise response in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;76:1271-1276
4. Robinson S, Peary M, Bruekman RF, Nicholas JR, Miller DI. Effects of atropine on heart rate and oxygen intake in working man. *J Appl Physiol* 1953;5:508-512
5. Pathak DL. Autoregulation of chronotropic response of the heart through pacemaker stretch. *Cardiology* 1973;48:45-64
6. Savin WM, Davidson DM, Haskell WL. Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in human. *J Appl Physiol* 1982;53(6):1572-1575

7. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS: Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-555
8. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS: Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-1357
9. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D: Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;93:1520-1526
10. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS: Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284:1392-1398
11. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, Do D, Myers J: Heart rate recovery: Validation and Methodologic Issues. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1980-1987
12. Diaz LA, Brunken RC, Blackstone EH, Snader CE, Lauer MS : Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:18-1564

13. Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G: Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:7L-14L
14. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM, Kopin IJ, Goldstein DS, Esler MD: Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996;93:1667-1676
15. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-823
16. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205-211
17. Yasumura Y, Kohno H, Shimizu H, Umeno T, Takaki H, Yamagishi M, Goto Y, Miyatake K: Usefulness of low doses of atropine to quantify the vagal stimulus-response relation in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:1459-1463
18. Creager MA, Creager SJ: Arterial baroreflex regulation of blood pressure in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:401-405

19. Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R: Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995;73:517-522
20. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer Mark, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF. Comparison of the Ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1334-1342
21. Hammond HK, Froelicher VF: Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:271-296
22. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988;61:1292-1299
23. Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche SM, Nakajima H, Cohn JN: Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:832-839
24. Marin-Neto JA, Pintya AO, Gallo L, Maciel BC: Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation. *Am J Cardiol* 1991;67:604-610
25. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD: Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-1263

26. Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche SM, Cohn JN: Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49:1152-1156
27. Shimada K, Kitazumi T, Sadakane N, Ogura H, Ozawa T: Age-related changes of baroreflex function, plasma norepinephrine, and blood pressure. *Hypertension* 1985;7:113-117
28. White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, Port JD, Anderson F, Campbell D, Feldman AM, Bristow MR: Age-related changes in  $\beta$ -adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994;90:1225-1238
29. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN: The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370-377
30. Krum H, Goldsmith R, Wilshire-Clement M, Miller M, Packer M: Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995;75:1282-1283
31. Wilmore JH, Ewy GA, Freund BJ, Hartzell AA, Jilka SM, Joyner MJ, Todd CA, Kinzer SM, Pepin EB: Cardiorespiratory alterations consequent to endurance exercise training during chronic beta-adrenergic blockade with atenolol and propranolol. *Am J Cardiol* 1985;55:142D-148

32. Wilmore JH, Ewy GA, Morton AR, Stanforth PR, Constable SH, Buono MJ, Conrad KA, Miller H, Gateway CF: The effect of beta-adrenergic blockade on submaximal and maximal exercise performance. *J Cardiac Rehab* 1983;3:30-36
33. Crouse SF, Sterling J, Tolson H, Hasson S: The effect of beta-adrenergic blockade on heart rate recovery from exercise. *J Cardiopulm Rehab* 1989;9:202-206
34. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR: Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817-2825
35. Desai MY, De la Pena-Almaguer E, Mannting F: Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of an abnormal chronotropic response. *Am J Cardiol* 2001;87:1164-1169
36. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-2113
37. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group:



- The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355
38. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett Sk, Hamilton BP: Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:943-950
  39. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007
  40. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ,. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1154-1161
  41. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short-and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;84:1678-1687
  42. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, O'Connell JB, Deitchman D, Yanowitz FG, Mealey PC, Volkman K, Renlund DG, Menlove R, et coll. Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:2426-2441.

43. Maack C, Elter T, Nickenig G, LaRosee K, Crivaro M, Stablein A, Wuttke H, Bohm M. Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:939-946

**Table 1. Clinical Characteristics of the Study Population**

Variables	Normal	CHF
No patients	12	23
Age (years)	52.8 ± 13.6 (31-75)	56.9 ± 10.8 (36-79)
Gender (M / F)	8 / 4	20 / 3
Duration of CHF (months)		40.7 ± 41.8 (6-166)
Etiology of CHF (CAD / idiop)		15 / 8
LVEF pre-BB		26.0 ± 7.4
LVEF post-BB		28.8 ± 5.7 *
NYHA class (II/III)		22 / 1
<b>Medications</b>		
ACE-I / ARB	--	15 / 8 (100 %)
Digoxin	--	17 (74 %)
Diuretics	--	20 (87 %)
Amiodarone	--	4 (17 %)
History of prior MI	--	13 (56 %)
Diabetes	--	4 (17 %)
Hypertension	--	6 (26 %)
Smoking	--	4 (17 %)

CHF, congestive heart failure; M, males; F, females; pre-BB, pre-beta-blockers; CAD, coronary artery disease; idiop, idiopathic; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blockers; MI, myocardial infarction. \* *P* value = 0.01 for change in LVEF. Data in parenthesis are range of observation or percentage.

Table 2 Exercise Hemodynamic Parameters in the Normal Subjects and in the CHF Patients

Variables	Normal Subjects		Patients with CHF	
	Baseline (n = 12)	Baseline (n = 23)	Baseline (n = 23)	6 months (n = 23)
No of Patients				
Systolic BP (mmHg)				
Resting	127 ± 12	123 ± 13	123 ± 13	121 ± 15
Peak	189 ± 19	154 ± 19 **	154 ± 19 **	136 ± 23 †
Diastolic BP (mmHg)				
Resting	80 ± 5	75 ± 8	75 ± 8	74 ± 8
Peak	84 ± 9	81 ± 8	81 ± 8	75 ± 10
Heart Rate (HR) (bpm)				
Resting	68 ± 14	80 ± 12 *	80 ± 12 *	63 ± 8 †
Peak	162 ± 20	141 ± 19 *	141 ± 19 *	114 ± 20 †
Predicted HR Response (%)	97 ± 8	88 ± 11 *	88 ± 11 *	71 ± 10 †
HR reserve achieved (bpm)	93.7 ± 16.2	60.6 ± 17.1 **	60.6 ± 17.1 **	51.6 ± 18.0 †
Heart Rate Recovery				
At 1 minute (HRR-1)	26.8 ± 16.2	17.8 ± 5.8 *	17.8 ± 5.8 *	17.5 ± 7.0
% of HRR achieved	28.7 ± 15.7	31.1 ± 13.5	31.1 ± 13.5	38.1 ± 19.2
At 2 minutes (HRR-1)	48.0 ± 11.2	34.0 ± 10.6 **	34.0 ± 10.6 **	32.2 ± 9.8
% of HRR achieved	51.7 ± 11.1	57.8 ± 18.5	57.8 ± 18.5	69.3 ± 30.0
At 3 minutes (HRR-1)	60.0 ± 12.4	41.0 ± 12.4 **	41.0 ± 12.4 **	37.3 ± 10.9
% of HRR achieved	64.5 ± 10.4	68.7 ± 14.5	68.7 ± 14.5	72.1 ± 24.2

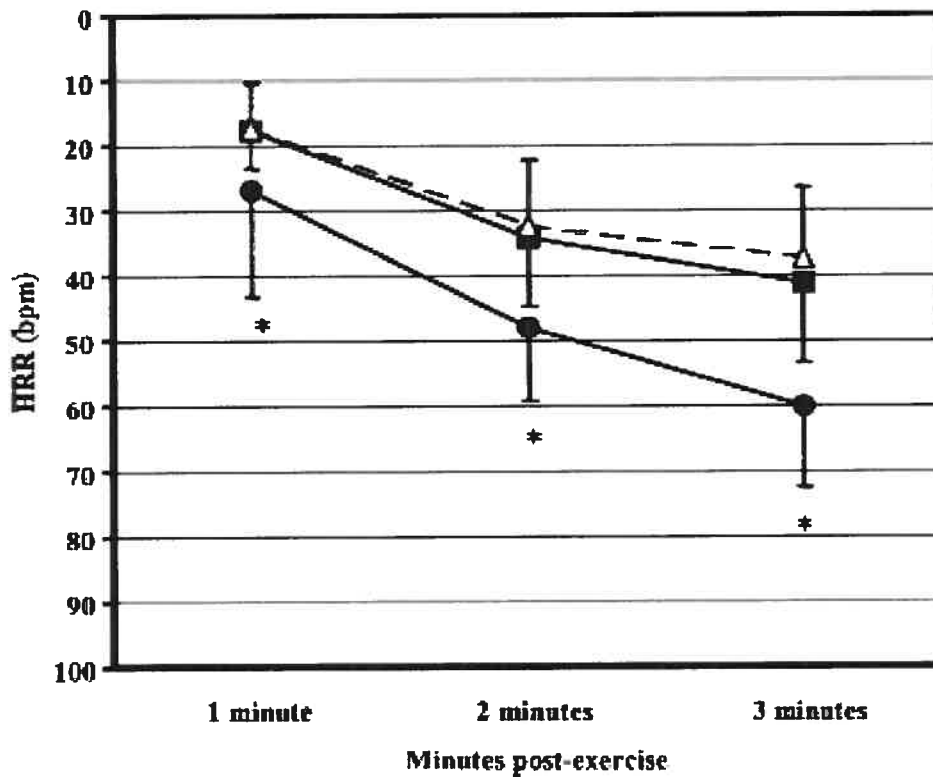
BP, blood pressure; bpm, beats per minute; HRR, heart rate recovery at 1, 2, and 3 minutes.

\* P value < 0.05 for Normal Subjects vs CHF - Baseline;

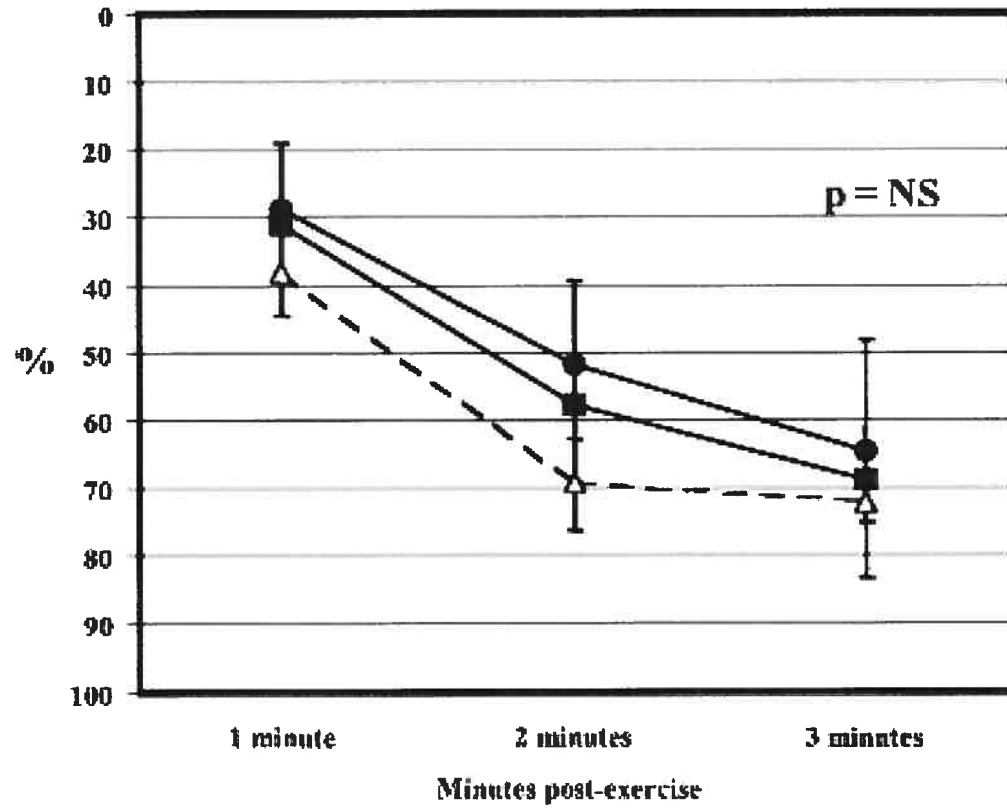
\*\* P value < 0.001 for Normal Subjects vs CHF- Baseline;

† P value < 0.05 for CHF - Baseline vs CHF - 6 months

**Figure 1. Absolute HRR following maximal exercise for healthy subjects vs patients with heart failure before and after beta-blocker**



**Figure 2.** HRR expressed in percent ( $HRR/HR$  reserve  $\times 100$ ) following maximal exercise for healthy subjects vs patients with heart failure before and after beta-blockers.



## Figure Legend

Figure 1. Absolute HRR following maximal exercise for healthy subjects vs patients with heart failure before and after beta-blockers (\*  $P < 0.05$  for healthy subjects vs CHF patients).

(● Normal, ■ CHF- baseline, -- Δ -- CHF – 6 mo)

Figure 2. HRR expressed in percent (HRR/HR reserve x 100) following maximal exercise for healthy subjects vs patients with heart failure before and after beta-blockers.

**Étude 3. Effets de la combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'irbesartan sur la capacité à l'effort maximal et sous-maximal et sur l'activation neurohumorale chez des patients avec insuffisance cardiaque congestive (American Heart Journal 2005;149:938-938)**



## **Effects of ACE inhibitor plus irbesartan on maximal and submaximal exercise capacity and neurohumoral activation in patients with congestive heart failure**

Martine Blanchet, MSc,<sup>a</sup> Richard Sheppard, MD,<sup>a</sup> Normand Racine, MD,<sup>a</sup> Anique Ducharme, MD, MSc,<sup>a</sup> Daniel Curnier, PhD,<sup>a</sup> Jean-Claude Tardif, MD,<sup>a</sup> Pierre Sirois, MD,<sup>c</sup> Marie-Catherine Lamoureux, MD,<sup>a</sup> Jacques De Champlain, MD, PhD,<sup>b</sup> and Michel White, MD<sup>a</sup> *Quebec, Canada*

**Short title:** ACE inhibitors plus irbesartan in heart failure

---

From the Montreal Heart Institute,<sup>a</sup> the "Institut de recherches cliniques de Montréal",<sup>b</sup> Montreal, Quebec, Canada and the University of Sherbrooke,<sup>c</sup> Sherbrooke, Quebec, Canada.

Reprint requests: Michel White, MD, Research Center, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger Street, Montreal, Quebec, H1T 1C8, Canada. Tel.: (514) 376-3330 ext. 3962; Fax: (514) 593-2575. E-mail: [REDACTED]

## Abstract

**Background** In patients with symptomatic congestive heart failure (CHF) receiving optimal therapy with an ACE inhibitor and a beta-blocker, the impact of using an angiotensin receptor blocker (ARB) on submaximal exercise capacity, and on neurohumoral activation at rest and during stress, have not been investigated.

**Methods** Thirty-three patients with CHF, New York Heart Association (NYHA) II or III symptoms, and left ventricular ejection fraction (LVEF)  $25.5 \pm 7.2\%$  treated with an ACE inhibitor and a beta-blocker were recruited. Patients were randomly assigned to receive irbesartan 150 mg per day ( $n = 22$ ) or a placebo ( $n = 11$ ) for 6 months. Maximal exercise capacity was assessed using a RAMP protocol. Submaximal exercise duration was assessed using a constant load protocol and plasma norepinephrine (NE) and angiotensin II (A-II) were measured in resting state, at 6 minutes, and at peak exercise.

**Results** Patients treated with irbesartan presented a 26% increase in submaximal exercise time (+281 seconds) while exercise duration increased by only 7% in patients treated with a placebo (+128 seconds,  $P = .012$  irbesartan vs placebo). NE levels increased to a similar extent in both groups, while A-II levels did not increase nor changed in response to therapy.

**Conclusions** Dual A-II suppression with an ACE inhibitor plus irbesartan provides a small but a significant increase in submaximal exercise capacity. This beneficial effect is observed despite no significant changes in maximal exercise capacity, and in resting or exercise-induced increase in neurohumoral activation.

**Key Words:** Exercise, angiotensin II, heart failure, nervous system, sympathetic

**Word Count:** 241

## Introduction

The combined use of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockade has provided significant reductions in morbidity, mortality<sup>1,2</sup>, left ventricular remodeling<sup>3</sup> and resting neurohumoral activation<sup>1</sup> in patients with symptomatic congestive heart failure (CHF). Few studies have examined the impact of dual angiotensin II (A-II) suppression on exercise capacity. Hamroff<sup>4</sup> and Guazzi<sup>5</sup> reported that the combination of an ACE inhibitor plus an angiotensin receptor blocker (ARB) improved maximal exercise capacity and gas exchange parameters. However, the clinical applications of these investigations have been limited by a low use of a beta-blocker. Submaximal exercise tests are typically longer<sup>6,7</sup> and the performance to such exercise protocols may be related to both cardiac reserve, and peripheral muscular and vascular functions. Ades et al.<sup>6</sup> reported that compare with a maximal exercise test, a constant load exercise protocol was more sensitive to detect the impact of exercise training in elderly patient with coronary artery disease. We have previously reported that beta-blocker therapy failed to improve maximal exercise capacity measured on a ramp protocol but significantly increases submaximal exercise duration in patient with CHF.<sup>8</sup> No studies have investigated the impact of triple neurohormonal blockade with an ACE inhibitor, an ARB and a beta-blocker on submaximal exercise capacity, combined with the concomitant assessment of neurohumoral activation during rest and stress in patients with symptomatic heart failure.

Accordingly, the primary objective of this study was to determine the impact of irbesartan on top of ACE inhibitor therapy plus a beta-blocker at a dosage judged clinically optimal on submaximal exercise duration in an unselected group of patients with moderately severe congestive heart failure. The secondary objectives were firstly to assess the hemodynamic changes and neurohormonal activation at rest and during exercise in patients receiving triple neurohormonal blockade, and secondly to explore the changes in the hemodynamic and neurohormonal profiles in patients considered to be "responders" versus "non-responders" to such therapy.

## Methods

### *Study population*

This study was a single centre, double blind, prospective, placebo-controlled clinical investigation. Thirty-three patients with symptomatic heart failure, and New York Heart Association (NYHA) symptoms class II or III, and left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 40\%$  were recruited. All patients were chronically treated with a stable and optimal dose of ACE inhibitor and a beta-blocker for at least 3 months prior to enrolment. Patients treated with any ACE inhibitor were eligible. The dose of ACE inhibitor and beta-blocker was unchanged from the dosage judged optimal by the treating cardiologist. Patients not receiving beta-blockers because of significant clinical intolerance to all agents were eligible. Patients had to be able to provide informed consent and perform

an exercise test limited by dyspnea. After screening and performing a maximal and submaximal exercise test, patients were randomized to blindly receive a placebo, or to receive irbesartan 75 mg per day in a 2 to 1 ratio. After a period of 7 to 10 days, the dose of irbesartan or placebo was increased to 150 mg per day. Downtitration was allowed at all times. Clinical follow-up was performed on a regular basis for a period of 6 months, and both maximal and submaximal exercise tests were repeated at the end of the follow-up period. In addition to the patients with CHF, 12 patients who were healthy and receiving no heart failure therapy had blood drawn once to allow comparison with patients with CHF. This protocol was evaluated and accepted by the Ethics Committee of the Montreal Heart Institute.

### **Assessment of exercise performance**

Two exercise tests were performed within a 2-week period from the time of screening to the time of randomization. The first test consisted of a progressive and symptom limited exercise test performed on a treadmill using a RAMP protocol.<sup>9</sup> Gas exchange was measured continuously during the test using a Jaeger System (Viasys, Höchberg, Germany). The submaximal exercise test was performed using a constant workload prescribed at 75% of the maximal oxygen consumption reached during the maximal test. Exercise was terminated because of severe dyspnea or fatigue expressed by the patients using a Borg scale (Borg >17/20). The

maximal and submaximal exercise tests were repeated after 6 months of therapy with irbesartan or placebo. The same physician and exercise specialist supervised the baseline and follow-up exercise tests and gave the same level of encouragement at both baseline and at the end of the study. For each patient, the baseline and 6 month tests were performed at the same time of day and patients were encouraged throughout the exercise test to achieve their maximum effort.

#### *Neurohormones*

Blood samples for measurement of NE, lactate and A-II were drawn at rest (before warming up), after the patient had exercised for 6 minutes, and at the time the patient achieved exhaustion (peak exercise). All samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  without delay and analyzed within 6 months.

#### *Statistical analysis*

The end-point of this study was the total exercise duration during the submaximal exercise test. We assumed a difference of 20% change in submaximal exercise duration in patients treated with irbesartan compared with placebo. Because of the absence of significant changes in therapy in the group allocated to a placebo, we expect the variability to be less in that specific group. Accordingly we randomized 2/3 of patients ( $n = 22$ ) to irbesartan, and 1/3 of patients ( $n = 12$ ) to a placebo. All analyses were performed using SPSS software (version 11.0). Paired t tests were used

to compare baseline variables. When variables were categorized into more than two groups, a one-way ANOVA was performed when distribution of data was determined to be normal. Non-parametric tests (Wilcoxon) were used for data that did not achieve normality. Differences were considered significant with P-values < 0.05.

## Results

### **Study population**

A total of 34 patients were randomized in this study. One patient was unable to complete the study because of refractory heart failure leading to cardiac transplantation. The clinical characteristics of the study population are presented in Table I. There were no differences in baseline clinical characteristics. The population was overall younger, exhibited less severe symptoms, and present a lower systolic blood pressure compared with the observations reported in Val-HeFT<sup>1</sup> and CHARM<sup>2</sup>-added trials. There were more patients in the irbesartan group who were hypertensive and had coronary artery disease (CAD).

Eighty-eight percent of our patient population was receiving chronic therapy with a beta-blocker using bisoprolol (n = 4, mean dose:  $1.9 \pm 0.7$  mg/day), carvedilol (n = 14, mean dose:  $25.0 \pm 15.4$  mg/day) or metoprolol (n = 10, mean dose:  $67.5 \pm 35.5$  mg/day). By design, 100% of patients were treated with an ACE inhibitor. The dose of ACE inhibitor

was expressed in equivalent doses of enalapril based on the pharmacologic potency of each agent used and was calculated using the following conversion factors: monopril = 1, lisinopril = 1, ramapril = 2 and perindopril = 2.5. There were no significant differences in the dose of ACE inhibitor between groups at baseline ( $16.4 \pm 10.5$  mg [placebo] vs  $12.8 \pm 5.5$  mg [irbesartan];  $P = .21$ ) or changes in the dose of ACE inhibitors from baseline to 6 months ( $-0.5 \pm 7.2$  mg [placebo] vs  $-1.6 \pm 5.1$  mg [irbesartan];  $P = .61$ ). The dose of both ACE inhibitor and beta-blocker judged as being optimal by the treating cardiologist was kept unchanged at the time of randomization, and changes in the dosage were minimized throughout the study. Additional therapy for CHF was similar in both groups. The mean dose of irbesartan reached was  $113 \pm 38$  mg per day in the treatment group. Fifty percent of patients tolerated the target dose of 150 mg/day. The reasons for not increasing or reducing the dose of irbesartan were symptomatic hypotension ( $n = 5$ ), hyperkalemia ( $K > 5.4$  meq/L) ( $n = 3$ ), clinically significant increase in creatinine ( $n = 1$ ) or other symptoms ( $n = 3$ ).

At 6 months, there was no significant change in NYHA class, in heart rate, or diastolic blood pressure. Systolic blood pressure increased by  $2.5 \pm 2.5$  mm Hg in patients treated with a placebo ( $P = ns$ ) but decreased by  $4.5 \pm 2.7$  mm Hg in patients treated with irbesartan at six months ( $P = 0.06$ ). Irbesartan-treated patients exhibited a significant increase in creatinine



( $97 \pm 20$  vs  $105 \pm 25$  mmol/L,  $P = .02$ ), and a trend toward an increase in BUN ( $6.9 \pm 2.3$  vs  $7.8 \pm 3.4$  mg/dL,  $P = .06$ ). There was no significant change in potassium levels at 6 months in response to irbesartan or placebo ( $4.4 \pm .4$  vs  $4.5 \pm .3$  meq/L,  $P = \text{NS}$ ).

### **Effects of irbesartan on exercise capacity**

The effects of irbesartan on maximal and submaximal exercise capacity, hemodynamics and peak  $\text{VO}_2$  achieved are presented in Table II. Maximal exercise capacity and hemodynamics did not change significantly in response to irbesartan. Irbesartan therapy resulted in a slightly higher systolic blood pressure at peak maximal exercise which did not reach statistical difference. Systolic blood pressure measured in resting state prior to submaximal test increased by  $8.4 \pm 4.2$  mm Hg in patients on a placebo while decreased by  $3.3 \pm 5.7$  mm Hg in patients treated with irbesartan ( $P = 0.11$ ). At baseline, submaximal exercise time was significantly longer in patients treated with a placebo ( $1569 \pm 678$  [placebo] vs  $1069 \pm 506$  seconds [irbesartan],  $P = .028$ ) (Figure 1). Therapy with irbesartan resulted in a 26% increase ( $+281 \pm 468$  seconds) in submaximal exercise time ( $1069 \pm 506$  seconds [BSL] vs  $1350 \pm 727$  seconds [6 months];  $P = .018$ ); (Figure 1). In contrast, exercise time increased by only 7% ( $+128 \pm 529$  seconds) in patients receiving matching doses of placebo. Fifteen of the 22 (68%) patients treated with irbesartan exhibited an increase in exercise duration while only 4 of the 11 (36%)

patients treated with a placebo exhibited an increase in exercise time ( $P = .08$ ).

### **Effects of irbesartan on neurohumoral activation**

Resting NE levels were significantly increased at baseline in patients versus healthy controls ( $P = .008$ ) (Figure 2A). NE increased significantly but similarly in patients treated with irbesartan versus placebo. Compared with healthy controls, resting A-II levels were lower in patients with heart failure ( $P = .006$ ) and did not change in response to irbesartan or submaximal exercise (Figure 2B).

### **“Responders” versus “non-responders”**

Twenty-two patients received combination therapy with an ACEi and irbesartan. “Responders” ( $n = 15$ ) were considered patients who received ACEi plus ARB and improved their submaximal exercise duration at 6 months follow-up. “Non-responders” ( $n = 7$ ) had no improvement or reduction in submaximal exercise duration at 6 months follow-up. There were no differences in the clinical characteristics between “responders” and “non-responders”, or in the doses of ACEi, beta-blockers, or irbesartan. “Responders” improved submaximal exercise duration by  $514 \pm 363$  seconds compared to “non-responders” who had an overall reduction in submaximal exercise duration of  $218 \pm 161$  seconds at 6-

month follow-up. Results of exercise-induced changes in hemodynamics and neurohormonal activation for both “responders” and “non-responders” at 6 months are shown in Table III. “Responders” exhibited a lower blood pressure (BP) response at 6 minutes and at peak exercise when compared to “non-responders”. Similarly, plasma A-II levels were reduced at rest and during exercise in the “responders”. There were no significant differences in resting and exercise induced changes in plasma NE and EPI levels.

#### Discussion

In this study, we investigated the impact of dual suppression of A-II on maximal and on submaximal exercise capacity in addition to exercise-induced neurohumoral activation in an unselected group of patients with moderately severe heart failure. There was no significant change in maximal exercise parameters. We did, however, observe a significant improvement in submaximal exercise performance, as evidenced by a 26% increase in exercise duration in patients who received combination therapy. This improvement occurred despite the absence of any significant change in resting or exercise-induced hemodynamic response or neurohumoral activation.

Only a few small studies have evaluated the effects of an ACE inhibitor plus an ARB on exercise capacity in patients with symptomatic CHF.

Hamroff et al<sup>4</sup> reported an improvement in peak  $VO_2$  in 34 patients treated with a combination therapy using losartan 25 mg qd plus an ACE inhibitor. However, their patients were much more ill with a mean  $VO_2$  max of 14 mL/kg/min and only 2 of the 33 patients (6%) were treated with a beta-blocker. Guazzi et al<sup>5</sup> have also demonstrated an improvement in peak  $VO_2$ , and a reduction in resting plasma NE levels in patients treated with the combination of enalapril 20 mg daily plus losartan 50 mg daily. As opposed to this study, the patients underwent only maximal exercise testing and no patients were on beta-blockers therapy. In another study by Tonkon,<sup>10</sup> the addition of irbesartan titrated up to 150 mg od to an ACE inhibitor trended toward an improvement in maximal exercise duration in 109 patients with mild to moderate heart failure. However, this study was limited by the absence of placebo group and neurohormones measured only in resting state. As opposed to Hamroff and Guazzi, we failed to demonstrate a difference in maximal exercise capacity. However, our patients experienced less severe symptoms and were aggressively treated according to the guidelines<sup>11</sup> as suggested by 90% use of beta-blockers and a resting systolic blood pressure much lower than reported in large contemporary studies, such as in the CHARM added trial.<sup>2</sup> These observations suggested that the impact of triple neurohumoral blockade with an ACE inhibitor, an A-II receptor blocker, and a beta-blocker is small in well treated patients with minimal symptoms of heart failure.

Nevertheless, some of the impact of this pharmacologic intervention may be detected by a longer exercise test in a well controlled environment.

A previous study from our group<sup>8</sup> has shown that a submaximal constant load exercise test may be more sensitive to evaluate the impact of pharmacologic intervention such as beta-blocker in patients with CHF. The reasons for this finding are not entirely clear. However, longer exercise tests may rely not only on cardiac reserve but also on pulmonary function, and on the structure and function of the peripheral arterial bed and muscles.<sup>6,7</sup> The addition of an ARB to an ACE inhibitor has been shown to improve alveolar-capillary diffusion and ventilatory coupling.<sup>12</sup> In addition, an experimental study has reported that irbesartan decreases lung fibrosis and improves lung blood flow and compliance in an experimental model of heart failure.<sup>13</sup> Finally, losartan has been shown to reduce pulmonary vasoconstriction in healthy volunteers exposed to hypoxia.<sup>14</sup> Thus, these results suggest that the addition of irbesartan may have indeed contributed to reduced pulmonary pressure at rest and during stress and contributed to increase exercise time. More potent A-II suppression results in a reversal of left ventricular remodelling,<sup>3</sup> which may have contributed to improve contractile response in response to exercise. In addition, greater coronary vasodilatation may have contributed to improve contractile reserve by decreasing exercise-

mediated ischemia. Finally, ARB may have also contributed to improve peripheral vasodilatory reserve and muscle function.<sup>15</sup>

Our observations also suggest some variability in the clinical response to the combination of an ACEi, ARB, and a beta-blocker. We were unable to predict which patients will respond to triple neurohormonal blockade, and the variability in response was unrelated to baseline clinical characteristics. In this study, patients who improved their submaximal exercise duration at 6-month follow-up (“responders”) exhibited lower systolic blood pressures and A-II levels during exercise when compared to “non-responders”. Although in many patients the renin angiotensin system (RAS) is well suppressed by both ACEi and beta-blockers, most patients who received additional RAS suppression with irbesartan at a mean dose of 113 mg per day benefited with an improvement in exercise duration. Patients with additional RAS suppression using irbesartan, who were considered “responders”, surprisingly had lower A-II levels. In contrast, previous studies have shown that ARB’s increase A-II levels in CHF.<sup>16</sup> A possible explanation is the high proportion of our patients taking a beta-blocker, and the fact that an absence of changes in circulating A-II levels does not necessarily exclude changes at the tissue level. Moreover, the angiotensin type two receptor is up regulated in an experimental model of failing myopathic hamster hearts<sup>17</sup> and, interaction of A-II with the AT2 receptor exerts an antiproliferative effect in endothelial

cells which can induce vasodilatation.<sup>18,19</sup> In addition, our CHF patients were well compensated and optimally treated as they had lower A-II levels compared to healthy controls, exhibited a low blood pressure, and tolerated only moderate dose of irbesartan. Further studies, possibly exploring patients' genetic profiles of the RAS, may help clarify some of the variability in response to therapy in response to dual A-II suppression.

The addition of irbesartan to an optimal dose of ACE inhibitor and beta-blocker did not decrease systemic adrenergic drive as we observed no significant changes in resting plasma NE level or change in exercise mediated increase in sympathetic response. The absence of change in resting NE are in agreement with the observation from the Val-HeFT trial reporting no significant decrease in plasma NE level in response to high dose valsartan in patients chronically treated with an ACE inhibitor plus a beta-blocker.<sup>21</sup> Thus although investigators have demonstrated that ARB's reduce sympathetic activation in model systems<sup>20</sup> the absence of an effect on NE and heart rate in our study suggests that this effect is indeed small in patients already treated with an ACE inhibitor and a beta-blocker, at rest and in response to intense adrenergic activation such as during exercise.

### **Study limitations**

There are a number of limitations in this study. Firstly, there was a small number of patients enrolled. However, the number of patients and the dose of ARB used in this study were quite similar to other investigations examining the impact of combination ACE inhibitor and ARB therapy on exercise capacity in patients with CHF. Nevertheless, we recognize that this study was under powered to detect the impact of irbesartan on resting and exercise-induced adrenergic activation. Secondly, the baseline exercise duration in the irbesartan group was lower; suggesting that exercise duration could potentially increase more likely in this group. This difference, although statistically significant, is due to chance, in patients with heart failure as there were no differences in baseline clinical characteristics. Nevertheless, a longer exercise test in these patients treated with a placebo is unlikely to have contributed to increase the variability of the response to exercise as both groups exhibited similar standard deviation at baseline and at 6 months. Thirdly, the dose of irbesartan was rather low. However, the dosage used in this study was consistent with the dosage used by Hamroff<sup>4</sup> and even Guazzi.<sup>5</sup> Moreover, such dosage have been previously studied by Tonkon<sup>10</sup> justifying a maximal dose of 150 mg od. As a matter of fact, patients who received the 75mg dosage of irbesartan exhibited similar beneficial effects on exercise time suggesting that moderate dose of ARB provides benefit on exercise capacity. Finally, the number of patients in the subgroups of



“responders” and “non-responders” was too small to allow for accurate comparisons with patients receiving a placebo.

### **Conclusions**

The addition of low to moderate dose of irbesartan to an ACE inhibitor and a beta-blocker provides a small but a significant improvement in submaximal exercise capacity in some but not all patients with symptomatic CHF. This improvement in exercise capacity appears to be associated with a lower blood pressure response to exercise without any significant change in sympathetic activation. These findings need to be validated in studies with larger number of patients possibly with non-invasive measures of hemodynamic, peripheral arterial and skeletal muscle function.

## References

1. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
2. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
3. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1727-34.
4. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:990-2.
5. Guazzi M, Palermo P, Pontone G, et al. Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1038-43.
6. Ades PA, Waldmann ML, Poehlman ET, et al. Exercise conditioning in older coronary patients. Submaximal lactate response and endurance capacity. *Circulation* 1993;88:572-7.

7. Larsen AI, Aarsland T, Kristiansen M, et al. Assessing the effect of exercise training in men with heart failure; comparison of maximal, submaximal and endurance exercise protocols. *Eur Heart J* 2001;22:684-92.
8. Blanchet M, Ducharme A, Racine N, et al. Effects of cold exposure on submaximal exercise performance and adrenergic activation in patients with congestive heart failure and the effects of beta-adrenergic blockade (carvedilol or metoprolol). *Am J Cardiol* 2003;92:548-53.
9. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1334-42.
10. Tonkon M, Awan N, Niazi I, et al. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract* 2000;54:11-8.
11. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357-82.
12. Guazzi M, Melzi G, Marenzi GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition facilitates alveolar-capillary gas transfer and

improves ventilation-perfusion coupling in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:319-27.

13. Jasmin JF, Calderone A, Leung TK, et al. Lung structural remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: complete reversal with irbesartan. *Cardiovasc Res* 2003;58:621-31.
14. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in man is attenuated by type I angiotensin II receptor blockade. *Cardiovasc Res* 1995;30:875-80.
15. Dalla Libera L, Ravara B, Angelini A, et al. Beneficial effects on skeletal muscle of the angiotensin II type 1 receptor blocker irbesartan in experimental heart failure. *Circulation* 2001;103:2195-200.
16. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056-64.
17. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997;96:3954-62.

18. Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, et al. Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:481-92.
19. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, et al. The angiotensin AT<sub>2</sub>-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95:651-7.
20. Barki-Harrington L, Luttrell LM, Rockman HA. Dual inhibition of beta adrenergic and angiotensin II receptors by a single antagonist: a functional role for receptor-receptor interaction in vivo. *Circulation* 2003;108:1611-8.
21. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:2454-8.

**Table I.** Clinical characteristics of the study population

	Placebo (n = 11)	Irbesartan (n = 22)
Age (y)	54.4 ± 10.0	59.0 ± 12.6
Female, n (%)	0 (0)	2 (9)
LVEF, %	25.5 ± 7.3	26.2 ± 7.0
Etiology		
CAD, n (%)	3 (27)	13 (59)*
IDC, n (%)	6 (55)	6 (27)
Others, n (%)	2 (18)	3 (14)
Hypertension, n (%)	2 (18)	8 (36)
Diabetes, n (%)	2 (18)	4 (18)
Medications		
Beta-blocker, n (%)	9 (81.8)	20 (90.9)
Diuretics, n (%)	8 (72.7)	16 (72.7)
Digitalis, n (%)	8 (72.7)	17 (77.3)
Spironolactone, n (%)	3 (27.2)	6 (27.3)
NYHA class, n (%)		
I	0 (0)	1 (5)
II	11 (100)	19 (86)
III	0 (0)	2 (9)
SBP, mm Hg	105 ± 11	106 ± 17
DBP, mm Hg	60.9 ± 8.3	59.8 ± 10.0
Potassium, mEq/L	4.5 ± 0.3	4.4 ± 0.4
BUN, mg/dl	7.1 ± 1.4	6.9 ± 2.3
Creatinine, μmol/L	98.7 ± 12.9	96.7 ± 20.0

\**P* = 0.09 versus placebo. *P* = ns for all parameters.

*BUN*, blood urea nitrogen; *CAD*, coronary artery disease; *DBP*, diastolic blood pressure; *IDC*, idiopathic cardiomyopathy; *LVEF*, left ventricular ejection fraction; *NYHA*, New York Heart Association; *SBP*, systolic blood pressure.

**Table II.** Impact of treatment on maximal and submaximal exercise capacity

		Placebo (n = 11)		Irbesartan (n = 22)	
		Baseline	6 months	Baseline	6 months
<i>Maximal</i>					
HR (bpm)	Rest	81 ± 16	73 ± 11	73 ± 12	72 ± 13
	Max	136 ± 18	134 ± 13	132 ± 18	134 ± 18
SBP (mm Hg)	Rest	114 ± 13	112 ± 16	118 ± 18	115 ± 22
	Max	139 ± 23	132 ± 22	141 ± 28	151 ± 35
VO <sub>2 peak</sub> (mL/kg/min)		20.6 ± 6.3	20.7 ± 6.4	19.5 ± 4.8	19.7 ± 4.6
METS		5.9 ± 1.9	5.9 ± 1.8	5.6 ± 1.4	5.6 ± 1.3
<i>Submaximal</i>					
HR (bpm)	Rest	71 ± 15	73 ± 9	71 ± 9.5	71 ± 12
	6 minutes	121 ± 18	121 ± 17	115 ± 17	113 ± 14
	Max	124 ± 18	129 ± 20	126 ± 17	121 ± 15
SBP (mm Hg)	Rest	111 ± 11	119 ± 15	115 ± 19	111 ± 21
	6 minutes	134 ± 24	135 ± 18	139 ± 36	135 ± 39
	Max	133 ± 27	136 ± 23	155 ± 35	142 ± 34
VO <sub>2 peak</sub> (mL/kg/min)		20.5 ± 5.4	21.1 ± 5.6	19.2 ± 4.3	19.9 ± 4.8
Lactate max (mmol/L)		3.4 ± 0.6	3.8 ± 0.7	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0.5

HR, heart rate; METS, metabolic equivalent (3.5 mL O<sub>2</sub> kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>); SBP, systolic blood pressure; VO<sub>2 peak</sub>, maximal oxygen consumption.

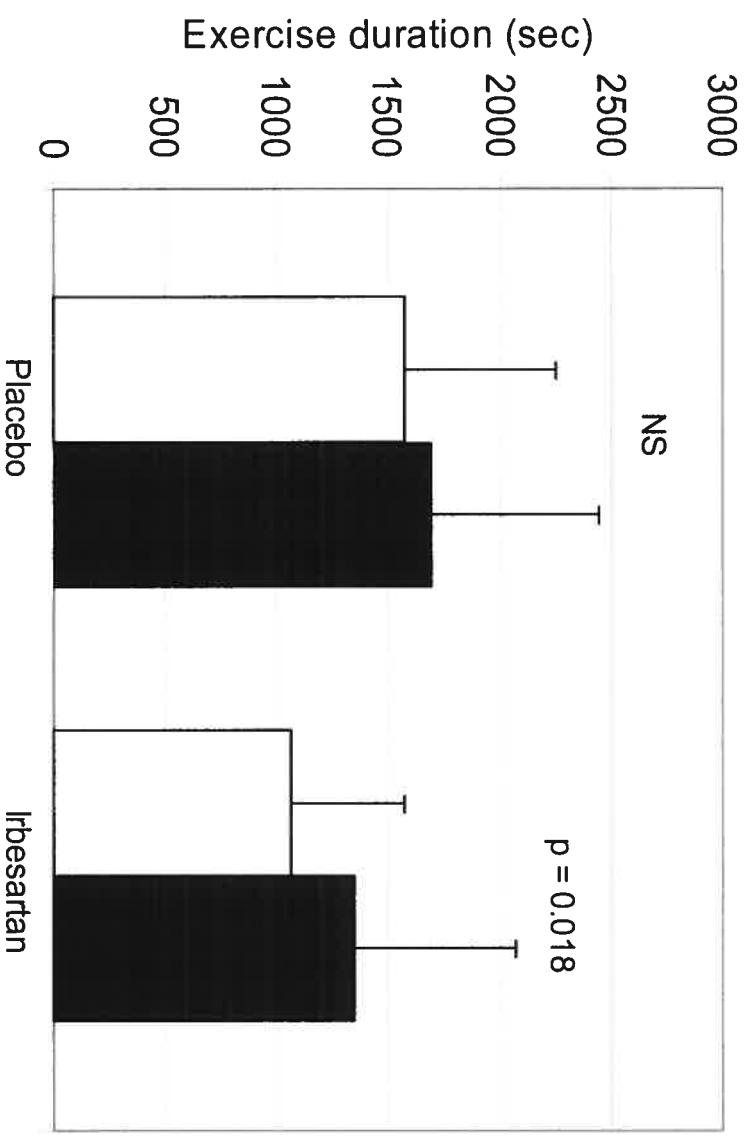
**Table III.** Results of exercise induced changes in hemodynamics and neurohormonal activation in patients who improved submaximal exercise duration (“Responders”) versus failed to improve exercise duration (“Non-responders”) in response to ACE inhibitor plus irbesartan therapy

	<b>Responders (n = 15)</b>	<b>Non-responders (n = 7)</b>	<b>P-value</b>
<b>SBP (mm Hg)</b>			
Rest	107 ± 20	120 ± 20	0.470
6 minutes	124 ± 27	163 ± 43	0.016
Peak	128 ± 24	172 ± 34	0.002
<b>HR (bpm)</b>			
Rest	92 ± 12	84 ± 23	0.269
6 minutes	112 ± 12	112 ± 18	0.981
Peak	122 ± 15	120 ± 16	0.849
<b>A-II (pg/mL)</b>			
Rest	292 ± 159	272 ± 336	0.246
6 minutes	228 ± 113	333 ± 33	0.010
Peak	250 ± 205	456 ± 139	0.037
<b>NE (pg/mL)</b>			
Rest	831 ± 305	658 ± 113	0.312
6 minutes	1682 ± 515	1680 ± 364	0.964
Peak	1708 ± 531	1642 ± 321	0.968
<b>EPI (pg/mL)</b>			
Rest	56 ± 37	35 ± 23	0.274
6 minutes	100 ± 69	54 ± 22	0.186
Peak	150 ± 121	82 ± 13	0.091

*A-II*, angiotensin-II; *EPI*, epinephrine; *HR*, heart rate; *NE*, norepinephrine; *SBP*, systolic blood pressure.

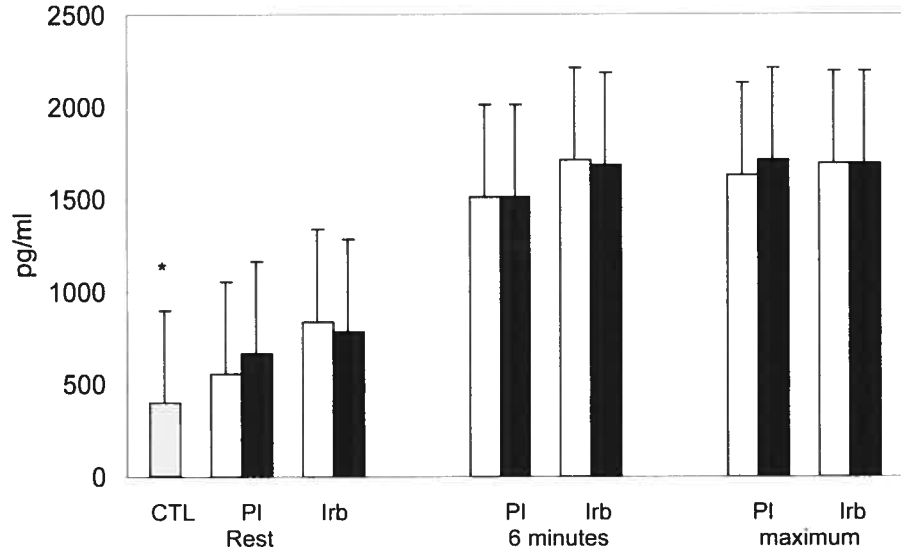


Figure 1. Change in submaximal exercise time in response to placebo versus irbesartan

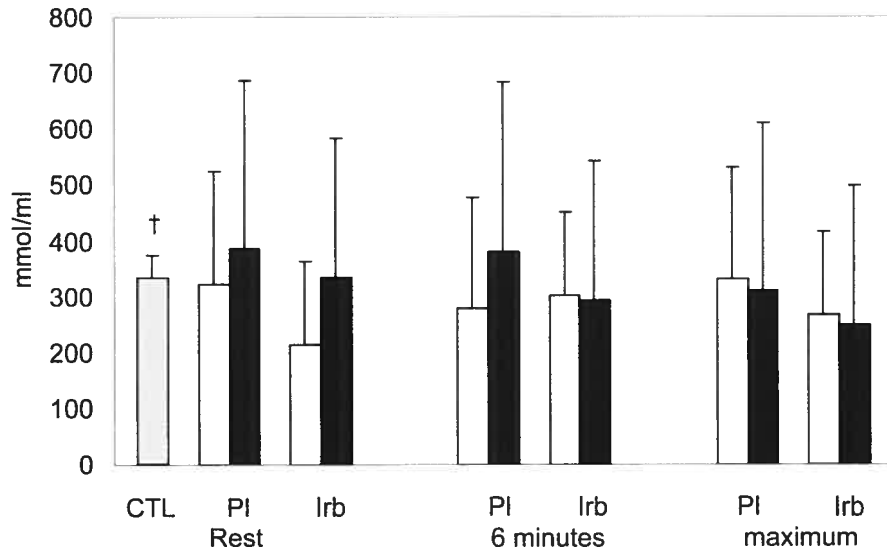


**Figure 2. Plasma norepinephrine and angiotensin-II levels for healthy controls and for patients treated with irbesartan or placebo**

**A Norepinephrine**



**B Angiotensin-II**



## Figure legends

Figure 1. Change in submaximal exercise time in response to placebo versus irbesartan. □ Baseline; ■ 6 months.

Figure 2. Plasma norepinephrine and angiotensin-II levels for healthy controls and for patients treated with irbesartan or placebo. \*  $P = .008$ , †  $P = .006$  versus all CHF patients at baseline. ■ Healthy controls; □ Baseline; ■ 6 months. CTL, controls; Pl, placebo; Irb, irbesartan.

## Discussion

Les projets de recherche complétés visaient à évaluer certains aspects de la régulation autonome et leurs conséquences sur la tolérance à l'effort maximal et sous-maximal chez les patients atteints d'IC. De façon générale, le fil conducteur reliant les trois projets présentés dans cette thèse inclut l'évaluation de trois systèmes affectés par la progression de l'IC, soit les systèmes sympathique, parasympathique et rénine-angiotensine. Plus spécifiquement, ces études évaluaient l'impact d'une modulation du SNΣ et du SRAA sur la réponse cardiopulmonaire et hémodynamique au repos et à l'effort, sur l'amélioration de l'endurance de même que sur la RFc. Finalement, nous avons validé et utilisé une nouvelle technique d'évaluation de l'endurance à l'effort en utilisant une épreuve d'effort sous-maximal de type continu chez cette même population.

La première étude évaluait l'impact physiologique de l'exposition à un environnement froid des patients avec IC, stimulant donc, de façon accrue, le système sympathique. Afin d'imposer une suractivation adrénergique, l'impact du froid a été investigué pour permettre d'évaluer si le traitement avec bloqueurs  $\beta$ -adrénergiques permettait d'atténuer une telle suractivation neurohumorale et ainsi améliorer la capacité fonctionnelle, ou plus spécifiquement, l'endurance chez ces patients. Nos observations ont confirmé les effets pro-adrénergiques du froid chez les patients à hauts risques. Effectivement, l'exercice à  $-8^{\circ}\text{C}$  a résulté en une augmentation des concentrations de NE et ce, seulement chez les patients défaillants cardiaques. Par ailleurs, l'impact du froid a été démontré par une diminution de la durée d'effort sur tapis roulant lors d'un test effectué à une intensité individualisée pour chaque patient et équivalente au seuil ventilatoire. Les patients avec IC ont

significativement diminué la durée d'effort lors de l'épreuve d'endurance au froid, tandis que chez les sujets contrôles appariés pour l'âge, nous avons observé une amélioration significative de ce paramètre. Nos résultats sont en accord avec les études précédemment effectuées sur le rôle de l'exposition au froid chez des patients avec MCAS et fonction ventriculaire gauche, suggérant que ce stimulus augmentait l'activité sympathique chez ces patients<sup>44-46</sup>. Une autre étude effectuée par Juneau et coll. a regardé l'impact du froid chez des patients avec IC et les résultats démontrent que l'effort au froid engendre une diminution de la durée d'effort chez ces patients, accompagné de l'augmentation du double produit et de la Fc à l'effort sous-maximal<sup>43</sup>. En comparaisn avec cette étude nous n'avons pas obtenus d'augmentation de la Fc en réponse à l'effort au froid, ainsi que du double produit, tel qu'observé par l'équipe du Dr. Juneau. Nos observations permettent de comparer l'influence de l'exposition au froid des patients insuffisants cardiaques avec des sujets sains.

Les mécanismes par lesquels l'exposition au froid pourrait avoir un impact restent toujours inconnus. L'exposition à l'air froid sur le visage et dans les voies respiratoires semble être un stimulus important pour la libération de NE<sup>323</sup>. Cette importante augmentation des niveaux de NE semble contribuer à l'augmentation de la postcharge et de la demande cardiaque, donc de la  $MVO_2$ , ayant ainsi pu jouer un rôle dans la diminution du débit sanguin sous-endocardique, diminuant ainsi la réserve cardiaque, et ayant donc comme conséquences une limitation à l'effort à  $-8^{\circ}C$ . Cependant, ces hypothèses demeurent spéculatives. Par ailleurs les raisons de l'augmentation de la durée d'effort au froid chez les sujets sains demeurent également spéculatives, mais la théorie de la thermorégulation pourrait être une explication. Cependant d'autres études seront nécessaires afin de mieux comprendre l'impact du froid chez cette population.

Par ailleurs, malgré le fait que nous avons demandé aux patients de conserver leurs habitudes d'activité physique au cours des six mois de l'étude, nous n'avons pu suivre de façon soutenue le niveau d'activité de chaque sujet. Alors, si les patients ont été plus ou moins actifs en comparaison avec le début d'étude, cet effet d'entraînement possible pourrait avoir eu un impact sur l'amélioration de la durée d'effort en fin d'étude.

Par ailleurs, dans le cadre de cette même étude, nous avons évalué l'impact d'un blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques sur la réponse hémodynamique au repos et à l'effort ainsi que sur la durée d'effort sous-maximal à 20°C ainsi qu'à -8°C. La thérapie par les  $\beta$ -bloqueurs a amélioré de façon significative la durée d'effort à -8°C et 20°C ainsi que contribué à diminuer l'impact du froid sur la tolérance à l'effort. De façon intéressante, il y a eu une certaine variabilité dans la sensibilité au froid ainsi que la réponse aux  $\beta$ -bloqueurs suggérant plusieurs facteurs en cause. Le bloqueur sélectif des récepteurs  $\beta$ -1, soit le métoprolol, ou le bloqueur non sélectif, soit le carvedilol, ont tous deux causé une amélioration de la durée d'effort sous-maximal. Nos observations n'ont cependant démontré aucune différence entre le traitement avec le métoprolol versus le carvedilol. Il n'y avait aucune différence significative entre ces agents sur leur capacité de réduire la Fc au repos et à l'effort, ni sur la consommation d'oxygène à l'effort maximal. Il est possible de spéculer sur les raisons expliquant cette absence de différence entre ces agents. Le récepteur  $\beta$ -1 semble le récepteur le plus étroitement relié à la NE et donc plus étroitement relié à l'inotropisme et au chronotropisme chez l'humain<sup>1</sup>. L'activation du récepteur  $\beta$ -1 est aussi reliée à la libération de la NE via un mécanisme présynaptique. Nous savons qu'au froid, le récepteur  $\beta$ -1 est le plus activé et ce dernier est le type de récepteur le plus physiologiquement important chez le patient défaillant

cardiaque<sup>1</sup>. Cette absence de différence dans la réponse des deux types de  $\beta$ -bloqueurs sélectif versus non-sélectif sur les concentrations de NE est congruente avec les résultats des études CIBIS-II<sup>232</sup> et MERIT-HF<sup>242</sup>.

Contrairement à l'augmentation de la durée d'effort sous-maximal, l'administration chronique de métoprolol et de carvedilol n'a pas augmenté de façon significative la performance à l'effort maximal. Cette absence de changement de la  $VO_2$  pic a également été démontré dans certaines études cliniques étudiant l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la tolérance à l'effort<sup>233;247;324</sup>.

Il est possible de spéculer sur les raisons pouvant expliquer le manque d'effet du traitement avec  $\beta$ -bloqueurs sur les concentrations de NE plasmatiques, observé durant notre étude. Tout d'abord, les  $\beta$ -bloqueurs sélectifs<sup>325</sup> et non-sélectifs<sup>247</sup> causent une diminution du tonus adrénergique cardiaque régional sans diminution concomitante des niveaux périphériques plasmatiques de NE au repos. L'impact des  $\beta$ -bloqueurs est davantage observé sur l'activité adrénergique régionale cardiaque, que sur l'activité adrénergique systémique mesurée par les niveaux plasmatiques<sup>247;325</sup>. Cependant, l'évaluation de la mesure au niveau centrale est très invasive, rendant ce type d'évaluation difficile dans le cadre de notre étude en raison des multiples installations déjà en place chez le patient durant l'effort (ex. ECG 12 dérivations, prise de la TA à l'effort, prise d'échantillon sanguin à l'effort, et ce en même temps que le patient devait marcher sur le tapis et nous indiquer avec le doigt sa perception de l'effort à intervalles réguliers sur l'échelle de Borg). D'autres limitations de cette étude incluaient le petit échantillonnage. Un tel nombre de patients ne permettait pas une puissance assez élevée pour détecter une différence entre le carvedilol et le métoprolol. De plus, le pourcentage de patients incapable de compléter les 6 mois d'étude était également important. Cependant, les raisons ne permettant pas de

terminer l'étude étaient imprévisibles. Par ailleurs, il aurait été intéressant de comparer nos résultats avec le résultat de patients traités avec placebo, mais pour des raisons éthiques une telle comparaison était impossible.

En plus de la surstimulation du  $SN\Sigma$  chez les patients avec IC, le système parasympathique est également atteint. Le dysfonctionnement du  $SNP\Sigma$  semble causé par un mauvais fonctionnement des baroréflexes<sup>1</sup>. Ces baroréflexes sont atténués au repos chez des modèles expérimentaux d'IC<sup>73-76</sup> et également chez des patients insuffisants cardiaques<sup>77;78</sup>. En condition normale, les baroréflexes permettent la régulation de la Fc et de la TA.<sup>71</sup> La RFc est largement reliée à une augmentation du tonus vagal post-effort. Des études ont évalués la RFc suite à un effort maximal chez des sujets sains et des patients avec MCAS<sup>64-67</sup>. Ces études suggèrent que la RFc à 1 minute post-effort est un marqueur de mortalité chez les patients avec MCAS avec FEVG préservée<sup>64-67</sup>. Seulement une étude a démontré que le déclin de la Fc mesurée durant les premières 30 secondes et 120 secondes post-effort étaient significativement compromis chez des patients avec IC en comparaison avec des sujets contrôles<sup>322</sup>. L'objectif de notre deuxième étude était donc d'évaluer la récupération de la Fc chez des patients avec IC, ainsi que d'évaluer l'impact d'un blocage  $\beta$ -adrénergique sur la balance sympatho-vagale en post-effort chez ces patients<sup>326</sup>. La population de cette étude était la même que celle de la première étude, cependant, le nombre de sujet varie en raison du manque de données de récupération chez certains sujets. Nos résultats ont démontré que, tel que décrit chez les patients avec MCAS et fonction ventriculaire préservée<sup>64-67</sup>, les patients avec IC symptomatique démontrent un retard significatif dans la RFc. Par ailleurs, nos résultats ont démontré qu'un traitement chronique avec  $\beta$ -bloqueurs n'a eu que peu d'impact sur la RFc<sup>326</sup>. Les mécanismes expliquant l'absence d'amélioration demeurent spéculatifs. Un de ces mécanismes pourrait



être expliqué par la réduction de la Fc maximale. En effet, l'impact d'une faible Fc maximale induite par le traitement avec  $\beta$ -bloqueur a été démontré par Desai et al. chez des sujets sains et des patients avec MCAS avec fonction ventriculaire préservée<sup>327</sup>. Ces auteurs ont démontré que les  $\beta$ -bloqueurs compromettaient significativement la RFc. En effet, le degré de détérioration de la RFc relié au traitement avec  $\beta$ -bloqueur était proportionnel à l'incompétence chronotropique. Ceci suggère que, malgré l'amélioration de la fonction ventriculaire et le ralentissement de la progression de la maladie, les  $\beta$ -bloqueurs ne semblent pas améliorer la balance entre les systèmes sympathique et parasympathique durant les 3 premières minutes suivant un test d'effort maximal. Dans cette étude, le pourcentage de la RFc atteinte, corrigée par la Fc de réserve était semblable pour les sujets sains que pour les patients avec IC<sup>327</sup>. Cette observation suggère que la Fc maximale semble le facteur le plus important de la RFc. Cependant, une réelle amélioration de l'équilibre autonome et de la RFc médiée par une thérapie par  $\beta$ -bloqueur a pu être masquée par la diminution de la Fc de réserve. Nous avons effectivement observé que lorsque nous regardions la récupération post-effort en fonction de la Fc de réserve, la différence entre les sujets contrôles et les patients n'était plus significative<sup>326</sup>. Malgré que cette étude apporte des résultats intéressants sur la compréhension de la balance sympatho-vagale chez les patients avec IC, d'autres études seront nécessaires afin de réellement associer le rôle de chacun de ces systèmes,  $SN\Sigma$  et  $SNP\Sigma$ , sur la récupération chronotrope en post-effort. En effet, d'autres méthodes d'évaluation du système vagal pourraient être intéressantes à effectuer afin de tenter d'expliquer ce phénomène plus en profondeur.

Le troisième système fortement affecté en IC est évidemment le SRAA<sup>1</sup>. Notre troisième et dernière étude clinique évaluait l'impact de la double suppression de l'angiotensine sur la tolérance à l'effort maximal et sous-

maximal ainsi que l'activité neurohumorale chez une population de patients souffrants de défaillance cardiaque symptomatique. Ce triple blocage par IECA, BRA et un  $\beta$ -bloqueur a été conduit afin de déterminer l'impact d'une double suppression de l'angiotensine combinée à un blocage  $\beta$ -adrénergique sur la capacité à l'effort maximal et sous-maximal. Ces investigations étaient essentielles afin de fournir des données mécanistiques nécessaires à l'interprétation des résultats des grandes études cliniques telles VAL-HeFT (n=4644)<sup>317</sup>, CHARM-Added (n=2548)<sup>316</sup>, RESOLVD (n=441)<sup>294</sup>, et plus récemment, VALIANT (post-IM, n= 4885 dans le groupe combinaison BRA + IECA)<sup>328</sup>. Tel qu'observé dans notre première étude sur l'absence d'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la capacité maximale, il n'y a eu que peu de modifications de la capacité d'effort maximal avec l'addition d'un BRA. Toutefois, il y a eu amélioration de la performance à l'effort sous-maximal avec une augmentation de la durée d'effort de 26% (p=0,018) chez les patients recevant la combinaison d'un IECA et d'un BRA. Une telle amélioration a été observée sans aucun changement significatif au niveau des paramètres hémodynamiques au repos ou encore de l'activation neurohumorale au repos ou à l'effort<sup>230</sup>. Ces résultats suggèrent donc que l'impact d'un triple blocage avec un IECA, un BRA et un  $\beta$ -bloqueur semblerait bénéfique chez plusieurs patients souffrant de défaillance cardiaque. Ceci pourrait expliquer, en partie, les observations des grandes études cliniques observant cette combinaison sur l'issue clinique de ces patients<sup>294;316;317;328</sup>. Une augmentation de la tolérance à l'effort sous-maximal pourrait avoir un impact significatif sur la qualité de vie de ces patients ainsi que sur leur habileté à effectuer des activités de la vie quotidienne. Cependant, il n'est pas encore clair à savoir quels patients bénéficieraient davantage de cette combinaison.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que, tel que rapporté dans notre première étude, nous avons observé une certaine variabilité

interindividuelle à l'effort conséquemment à l'addition du BRA. De récentes recherches suggèrent que ces variabilités pourraient avoir une composante génétique<sup>329-331</sup>. Effectivement, en lien avec la variabilité interindividuelle observée suite au traitement avec  $\beta$ -bloqueurs, McNamara et coll. ont suggéré une interaction potentielle entre le génotype de l'ECA et la thérapie avec  $\beta$ -bloqueurs chez des patients avec IC<sup>329</sup>. Par ailleurs, Abraham et coll. ont récemment observé que les patients défaillants cardiaques, possédant le génotype DD de l'ECA (*ACE DD genotype*), démontraient une  $VO_2 \text{ pic}$  significativement diminuée, ainsi qu'une concentration d'All plasmatique augmentée, suggérant que ce génotype pouvait avoir un lien avec la diminution de la tolérance à l'effort, et ce, possiblement via une fonction pulmonaire altérée<sup>330</sup>. Cependant, ces explications ne sont que spéculatives et les implications d'études ultérieures à ce sujet pourraient être de grande importance pour la compréhension de la limitation à l'effort chez ces patients, ainsi que sur le ciblage thérapeutique.

Dans le cadre des études cliniques présentées dans cette thèse, nous avons suggéré l'importance ainsi que le rôle de l'épreuve d'effort sous-maximal à charge constante chez des patients avec IC. Un tel type d'évaluation avait été utilisé chez les patients coronariens âgés<sup>222</sup>. En effet, Ades et coll. avaient observé que le protocole d'évaluation sous-maximal semblait plus sensible à détecter l'amélioration induite par une intervention en comparaison avec un test maximal. Ils ont observé une amélioration de 19% de la capacité maximale, mesurée par la  $VO_2 \text{ pic}$ , mais l'amélioration de l'endurance sous-maximale, établie à 70% de la  $VO_2 \text{ pic}$ , était d'autant plus grande, avec 40% d'amélioration de la durée sous-maximale<sup>222</sup>. Quelques études avaient investigué ce type d'évaluation chez les patients souffrant de défaillance cardiaque<sup>226;248</sup>, cependant d'autres études étaient nécessaires dans un but de pouvoir, ultimement, standardiser ce type de protocole d'effort.

Encore relativement peu connu en milieu clinique, ce type d'évaluation démontre des avantages intéressants en comparaison aux épreuves d'effort dit maximal. Un autre test d'effort très bien connu est le test de marche de 6 minutes. Récemment, Olsson et coll. ont investigué l'utilité du test de marche de 6 minutes comme mesure d'efficacité d'un traitement chez les patients avec IC lors d'une méta-analyse<sup>332</sup>. Suite à leurs analyses, ils ont conclu que le test de marche n'a pas réussi à détecter les changements apportés par des interventions pharmacologiques. Ils suggèrent qu'une meilleure standardisation des tests serait utile et que les résultats du test de marche de 6 minutes concordent avec le changement des symptômes. Ils ont également mentionné que ce type de test pourrait être bénéfique pour les patients avec IC sévère, car il serait le reflet de la capacité maximale.

À l'intérieur de nos projets de recherche, en accord avec les études précédemment citées<sup>172;222;223;228;333</sup>, nous avons observé une meilleure sensibilité de détection de l'impact de la thérapie lorsque nous avons évalué l'endurance à l'effort<sup>229;230</sup>. Comme suggéré par Olsson et coll.<sup>332</sup>, il aurait été intéressant de pouvoir corrélérer les résultats d'effort sous-maximaux obtenus à l'intérieur de nos projets avec les résultats de test de marche de 6 minutes pour comparer la sensibilité de ces deux tests. Malheureusement, nous n'avons pas les données nécessaires pour ces analyses. Par contre, Larsen et coll. ont comparé le test d'effort maximal, le test de marche de 6 minutes et un test d'endurance pour évaluer l'effet de l'entraînement physique chez les patients avec IC<sup>172</sup>. Dans cette étude, la charge de travail du test d'endurance à charge constante était établie à 85% de la Fc maximale atteinte durant le test maximal. Ils n'ont vu aucune amélioration de la  $VO_2$  pic suite à l'intervention, cependant, le test de marche de 6 minutes, ainsi que l'endurance à l'effort étaient significativement améliorés<sup>172</sup>. Par ailleurs, durant le test d'endurance sur

tapis roulant, ils ont évalué les concentrations de lactate et ils ont observé une diminution significative de lactate circulant, mesuré par la région sous la courbe (*area under the curve*) des concentrations de lactate suite à l'intervention<sup>172</sup>. Les conclusions de ces chercheurs est que l'évaluation la plus sensible des effets de l'intervention semble être les concentrations de lactate combiné à l'évaluation de la distance de marche lors d'un test d'endurance sur tapis roulant, ce test semble être plus intéressant et plus sensible pour détecter l'effet d'une thérapie chez cette population<sup>172</sup>.

Les raisons exactes pour une plus grande sensibilité des épreuves d'effort dites sous-maximal demeurent largement inconnues. Par ailleurs, la tolérance à l'effort d'endurance sollicite des composantes centrales, soit cardiopulmonaires ainsi que musculaires et vasculaires périphériques. Ces dernières sont vraisemblablement sensibles à l'impact de l'entraînement ou encore d'une intervention pharmacologique ciblée au niveau des systèmes autonomiques ou rénine-angiotensine. Ce type d'évaluation est aussi vraisemblablement relié de façon plus étroite à la performance à compléter les activités de la vie quotidienne<sup>172;223;228;333</sup>.

Nos travaux cliniques représentent donc un cheminement logique dans la compréhension des mécanismes de la dysrégulation autonome chez les patients souffrants de défaillance cardiaque. Ces travaux ont également permis de caractériser, de valider et d'utiliser une nouvelle technique d'évaluation sous-maximale chez les patients souffrants de défaillance cardiaque. Nos conclusions sont congruentes avec les observations d'Ades chez les patients coronariens âgés<sup>222</sup>. Ce type d'évaluation à l'effort est en cours de validation chez une large cohorte de patients défaillants cardiaques dans le cadre de l'étude EARTH évaluant l'impact de la resynchronisation cardiaque sur la capacité fonctionnelle.

## Conclusion

L'IC est un problème de santé grandissant dans la société d'aujourd'hui. En raison de l'amélioration des traitements, l'espérance de vie des patients défailants cardiaque est augmentée, dont la prévalence grandissante est le reflet. L'amélioration des techniques d'évaluation des traitements est nécessaire pour détecter les changements induits par ces thérapies émergentes.

Nos recherches avaient pour but de valider une de ces techniques d'évaluation, soit l'évaluation à l'effort sous-maximal dans l'évaluation de l'impact de traitements chez cette population. Par ailleurs, un second objectif était d'explorer la régulation autonome durant l'effort et en récupération ainsi que d'explorer l'impact d'un environnement pro-adrénergique, le froid, sur la tolérance à l'effort des patients insuffisant cardiaque versus les sujets contrôles. De plus, nos recherches visaient à investiguer l'effet de la modulation soutenue du système adrénergique et du système rénine-angiotensine, par un triple blocage incluant les  $\beta$ -bloqueurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ainsi que les bloqueurs des récepteurs AT1 à l'angiotensine, sur les paramètres hémodynamiques de repos et d'effort chez les patients avec IC modéré en comparaison avec des sujets contrôles.

Tout d'abord, dans le but de valider une technique d'évaluation à l'effort, nous avons utilisé une technique d'évaluation de l'endurance à l'effort des patients tout au long de nos travaux. En raison de la qualité des traitements maintenant disponibles pour les patients défailants cardiaque, les effets des nouvelles molécules sur la limitation à l'effort est difficile à détecter. Depuis quelques années, plusieurs chercheurs ont développé le test d'effort sous-maximal spécialement élaboré pour cette population. Ce test semble plus sensible, d'ailleurs, nous l'avons démontré à l'intérieur de

nos recherches. De plus, l'évaluation sous-maximale est d'avantage reliée à la capacité des patients d'effectuer des activités de la vie quotidienne que le test maximal. Malheureusement, malgré l'utilisation grandissante sur ce type d'évaluation, il existe un manque de standardisation dans la méthodologie permettant à ces tests une sensibilité suffisante pour détecter les changements apportés par ces traitements dans les études multicentriques.

Par ailleurs, nos travaux nous ont permis d'explorer la régulation autonome au repos et durant l'effort dans un environnement à température ambiante et au froid, chez des patients avec IC en comparaison avec des sujets sains appariés pour l'âge. Ceci nous a permis de démontrer que le froid confère un effet pro-adrénergique en stimulant la libération de noradrénaline circulante de façon plus importante qu'à température ambiante chez les patients avec IC. Ces résultats démontrent également qu'un blocage  $\beta$ -adrénergique permet l'atténuation de l'impact du froid chez cette population et améliore l'endurance à l'effort, par une augmentation de la durée lors d'une épreuve d'effort sous-maximal.

Suite à la caractérisation des anomalies de la RFc, nous avons comparé la réponse sympato-vagale, via la RFc, chez les patients avec IC en comparaison avec des sujets contrôles. Les résultats nous ont démontré que la RFc des patients était diminuée, supposant ainsi un déséquilibre des systèmes sympathique et parasympathique, connue sous le terme incompetence chronotrope. Nos résultats démontrent également qu'un traitement visant l'atténuation du système sympathique, par les  $\beta$ -bloqueurs, n'apporte pas de bénéfices pour la régulation de la RFc.

L'étude de la double suppression de l'All sur la capacité à effectuer un effort maximal et sous-maximal nous a démontré que la combinaison de

IECA et de BRA, additionné à un  $\beta$ -bloqueur permettait une amélioration de l'endurance à l'effort chez les patients avec IC modéré. Aucun changement sur la capacité d'effort maximal n'a été détecté.

Tout ces résultats sont congruents et nous permettent de confirmer la sensibilité accrue du test d'effort sous-maximal à charge constante chez cette population, pour détecter l'impact d'une thérapie pharmacologique. Nos recherches sont donc en accord avec les résultats antécédents démontrant que l'impact d'une intervention, que ce soit pharmacologique ou par l'entraînement physique, était plus facilement détectable via ce type d'évaluation en comparaison avec les tests d'effort maximaux.



## Perspectives

À la lumière des observations faites à l'intérieur de nos projets, plusieurs questions ont émergé quant aux raisons expliquant les résultats obtenus. Parmi ces questions, nous nous sommes arrêtés sur les raisons pouvant expliquer le délai de la récupération de la Fc suite à un effort maximal progressif chez la population avec IC. Tel qu'observé par d'autres chercheurs, les patients avec IC démontrent un déclin moindre de la récupération de la Fc mesurée durant les premières 120 secondes post-effort en comparaison avec des sujets sains pairés pour l'âge<sup>322</sup>.

Ce même groupe a également étudié une autre population, soit des athlètes<sup>322</sup>. Ils ont évalué plusieurs intervalles de récupération de la fréquence cardiaque chez leurs sujets, tel que la récupération suite à un effort 1) au maximum de l'effort, 2) au seuil ventilatoire, 3) au seuil ventilatoire avec l'administration d'un bloqueur du système sympathique, le propranolol, 4) au seuil ventilatoire avec l'administration d'un antagoniste du système vagal, l'atropine, 5) au seuil ventilatoire avec l'administration des deux agents (atropine + propranolol) et également, 6) à 50% du seuil ventilatoire<sup>322</sup>.

Leurs observations étaient que chez ces sujets, la RFc à 30 secondes et celle à 120 post-effort étaient significativement ralenti par l'administration d'atropine, indiquant que la RFc à 30 secondes ainsi qu'à 2 minutes post-effort était influencée par l'activation vagale. Par ailleurs, la RFc à 30 secondes était presque inchangée par l'intensité de l'effort effectué ainsi que le blocage du système sympathique. Toutefois, à 2 minutes post-effort, la RFc semblait dépendante de l'activité sympathique et de l'intensité de l'effort effectué. Ces résultats suggèrent donc qu'à 30 secondes de récupération, le système vagal est prédominant et est indépendant de l'activation sympathique<sup>322</sup>.

Nous pourrions spéculer que la raison pourquoi nous n'avons pas observé de changements sur la récupération de la Fc suite à un effort maximal chez les patients suite au traitement avec  $\beta$ -bloqueurs était du au fait que l'intervalle de récupération utilisé était trop court et que la RFc à ce point n'était pas dépendante de l'activité sympathique, mais bien de l'activité vagale. D'où l'absence d'effet des  $\beta$ -bloqueurs. Cependant, en raison de tous les facteurs influençant la limitation à l'effort chez ces patients, il est impossible d'extrapoler les résultats effectués chez des sujets sains. L'évaluation de ces paramètres pourraient nous donner des explications quant au déséquilibre sympatho-vagal de cette population. Par ailleurs, pour rendre ces résultats encore plus intéressants sur la compréhension de ce phénomène, nous pourrions également additionner ces paramètres à évaluer avec l'évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque pour faire une deuxième évaluation du système vagal chez ces patients.

## Bibliographie

1. Zipes D, Libby P, Bonow R et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*, Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2005.
2. C.E.Augustin. *Cardiologie du Praticien* 3e Edition. 241-282. 2000.
3. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al., (2001) *Circulation* 104: 2996-3007
4. Cleland JG, Khand A, Clark A (2001), The heart failure epidemic: exactly how big is it?, *Eur.Heart J.* 22: 623-626
5. Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, Heckman GA, Howlett JG, Ignaszewski A, Johnstone DE, Jong P, McKelvie RS, Moe GW, Parker JD, Rao V, Ross HJ, Sequeira EJ, Svendsen AM, Teo K, Tsuyuki RT, White M (2006), Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management, *Can.J.Cardiol.* 22: 23-45
6. Lee DS, Johansen H, Gong Y, Hall RE, Tu JV, Cox JL (2004), Regional outcomes of heart failure in Canada, *Can.J.Cardiol.* 20: 599-607
7. Anonymous.American Heart Association, *Heart and Stroke Statistics-2004 Update.* 2003.
8. DeFrances CJ, Podgornik MN (2006), 2004 National Hospital Discharge Survey, *Adv.Data* 1-19
9. Graves EJ (1990), 1988 summary: National Hospital Discharge Survey, *Adv.Data* 1-11
10. O'Connell JB, Bristow MR (1994), Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach, *J.Heart Lung Transplant.* 13: S107-S112
11. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC, Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P (2006), Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart

Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Circulation* 113: e85-151

12. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993), The epidemiology of heart failure: the Framingham Study, *J.Am.Coll.Cardiol.* 22: 6A-13A
13. Chow CM, Donovan L, Manuel D, Johansen H, Tu JV (2005), Regional variation in self-reported heart disease prevalence in Canada, *Can.J.Cardiol.* 21: 1265-1271
14. Zile MR, Brutsaert DL (2002), New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function, *Circulation* 1387
15. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D (1999), Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort, *J.Am.Coll.Cardiol.* 33: 1948-1955
16. Katz DL *Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management* 138, 2001.
17. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guilloffe M, . (1993), Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators, *JAMA* 270: 1702-1707
18. Wasserman K, Hanson J, Sue D et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*, Baltimore: Wippincott, Williams & Wilkins, 2001.
19. Wasserman K (1982), Dyspnea on exertion. Is it the heart or the lungs?, *JAMA* 248: 2039-2043
20. Solal AC, Gourgon R (1991), Assessment of exercise tolerance in chronic congestive heart failure, *Am.J.Cardiol.* 67: 36C-40C
21. Braunwald E, Bristow MR (2000), Congestive heart failure: fifty years of progress, *Circulation* 102: IV14-IV23
22. Vatner SF, Pagani M (1976), Cardiovascular adjustments to exercise: hemodynamics and mechanisms, *Prog.Cardiovasc.Dis.* 19: 91-108
23. Kasper DL, Harrison TR *Harrison's principles of internal medicine*, New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2005:1301-1494.

24. William F. Ganong. Review of Medical Physiology 20th Edition. 2001.  
Ref Type: Report
25. Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH *Mechanisms of contraction of the normal and failing heart*, Boston: Little, Brown, 1976.
26. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR (1989), Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure, *Circulation* 80: 769-781
27. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM (1991), Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure, *Circulation* 84: 1589-1596
28. Spinale FG, de GM, Whitebread S, Hebbar L, Clair MJ, Melton DM, Krombach RS, Mukherjee R, Iannini JP, SJ O (1997), Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: I. Effects on left ventricular performance and neurohormonal systems 255, *Circulation* 96: 2385-2396
29. CHIDSEY CA, HARRISON DC, Braunwald E (1962), Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure, *N.Engl.J.Med.* 267: 650-654
30. Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche SM, Cohn JN (1982), Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure, *Am.J.Cardiol.* 49: 1152-1156
31. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Dewar E, Lambert G (1988), Norepinephrine spillover to plasma during steady-state supine bicycle exercise. Comparison of patients with congestive heart failure and normal subjects, *Circulation* 78: 516-521
32. Kinugawa T, Ogino K, Kitamura H, Miyakoda H, Saitoh M, Hasegawa J, Kotake H, Mashiba H (1991), Response of sympathetic nervous system activity to exercise in patients with congestive heart failure, *Eur.J.Clin.Invest* 21: 542-547
33. Kirlin PC, Grekin R, Das S, Ballor E, Johnson T, Pitt B (1986), Neurohumoral activation during exercise in congestive heart failure, *Am.J.Med.* 81: 623-629

34. Rajfer SI, Nemanich JW, Shurman AJ, Rossen JD (1987), Metabolic responses to exercise in patients with heart failure, *Circulation* 76: VI46-VI53
35. Bristow MR (2000), beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure, *Circulation* 101: 558-569
36. Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand JL (2001), Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium  
197, *Circulation* 103: 1649-1655
37. White M, Yanowitz F, Gilbert EM, Larrabee P, O'Connell JB, Anderson JL, Renlund D, Mealey P, Abraham WT, Bristow MR (1995), Role of beta-adrenergic receptor downregulation in the peak exercise response in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am.J.Cardiol.* 76: 1271-1276
38. Welsh RC, Warburton DE, Humen DP, Taylor DA, McGavock J, Haykowsky MJ (2005), Prolonged strenuous exercise alters the cardiovascular response to dobutamine stimulation in male athletes, *J.Physiol* 569: 325-330
39. Grassi G, Esler M (1999), How to assess sympathetic activity in humans, *J.Hypertens.* 17: 719-734
40. Westheim A, Os I, Thaulow E, Kjeldsen SE, Eritsland J, Eide IK (1992), Haemodynamic and neurohumoral effects of cold pressor test in severe heart failure, *Clin.Physiol* 12: 95-106
41. Oren RM, Roach PJ, Schobel HP, Berg WJ, Ferguson DW (1991), Sympathetic responses of patients with congestive heart failure to cold pressor stimulus, *Am.J.Cardiol.* 67: 993-1001
42. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Human energy expenditure during rest and physical activity. *Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance.* 1996;151-164.
43. Juneau M, Larivee L, White M (2002), Cold temperature impairs maximal exercise performance in patients with heart failure: attenuation by acute ACE inhibitor therapy  
132, *Can.J.Cardiol.* 18: 981-986
44. Epstein SE, Stampfer M, Beiser GD, Goldstein RE, Braunwald E (1969), Effects of a reduction in environmental temperature on the circulatory response to exercise in man. Implications concerning angina pectoris, *N.Engl.J.Med.* 280: 7-11

45. Juneau M, Johnstone M, Dempsey E, Waters DD (1989), Exercise-induced myocardial ischemia in a cold environment. Effect of antianginal medications, *Circulation* 79: 1015-1020
46. Marchant B, Donaldson G, Mridha K, Scarborough M, Timmis AD (1994), Mechanisms of cold intolerance in patients with angina, *J.Am.Coll.Cardiol.* 23: 630-636
47. Kopin IJ (1985), Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance, *Pharmacol.Rev.* 37: 333-364
48. Hjemdahl P (1984), Inter-laboratory comparison of plasma catecholamine determinations using several different assays, *Acta Physiol Scand.Suppl* 527: 43-54
49. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG (1979), Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves, *Physiol Rev.* 59: 919-957
50. Esler MD, Wallin G, Dorward PK, Eisenhofer G, Westerman R, Meredith I, Lambert G, Cox HS, Jennings G (1991), Effects of desipramine on sympathetic nerve firing and norepinephrine spillover to plasma in humans, *Am.J.Physiol* 260: R817-R823
51. Wallin BG, Burke D, Gandevia SC (1992), Coherence between the sympathetic drives to relaxed and contracting muscles of different limbs of human subjects, *J.Physiol* 455: 219-233
52. Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, Jennings G (1992), Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans, *J.Physiol* 453: 45-58
53. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, Lambert G (1988), Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover, *Hypertension* 11: 3-20
54. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G (1998), Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure, *Hypertension* 31: 64-67
55. McAllen RM, Spyer KM (1978), The baroreceptor input to cardiac vagal motoneurons, *J.Physiol* 282: 365-374
56. Aumont MC, Himbert D, Czitrom D (1995), [Baroreflexes and congestive heart failure], *Arch.Mal Coeur Vaiss.* 88: 555-558

57. Yasumura Y, Kohno H, Shimizu H, Umeno T, Takaki H, Yamagishi M, Goto Y, Miyatake K (1997), Usefulness of low doses of atropine to quantify the vagal stimulus-response relation in patients with congestive heart failure, *Am.J.Cardiol.* 80: 1459-1463
58. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ (1985), Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis, *Am.J.Physiol* 249: H867-H875
59. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ (1992), Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function, *Br.Heart J.* 67: 482-485
60. Szabo BM, van Veldhuisen DJ, Brouwer J, Haaksma J, Lie KI (1995), Relation between severity of disease and impairment of heart rate variability parameters in patients with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease, *Am.J.Cardiol.* 76: 713-716
61. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C (1989), Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure, *Am.J.Cardiol.* 64: 1162-1167
62. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ (1988), Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis, *Am.J.Cardiol.* 61: 1292-1299
63. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ (1998), Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators, *Lancet* 351: 478-484
64. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, Do D, Myers J (2001), Heart rate recovery: validation and methodologic issues  
249, *J.Am.Coll.Cardiol.* 38: 1980-1987
65. Diaz LA, Brunken RC, Blackstone EH, Snader CE, Lauer MS (2001), Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease, *J.Am.Coll.Cardiol.* 37: 1558-1564
66. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS (1999), Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality, *N.Engl.J.Med.* 341: 1351-1357



67. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS (2000), Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort, *Ann.Intern.Med.* 132: 552-555
68. Fadel PJ, Ogoh S, Watenpaugh DE, Wasmund W, Olivencia-Yurvati A, Smith ML, Raven PB (2001), Carotid baroreflex regulation of sympathetic nerve activity during dynamic exercise in humans  
88, *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 280: H1383-H1390
69. Papelier Y, Escourrou P, Gauthier JP, Rowell LB (1994), Carotid baroreflex control of blood pressure and heart rate in men during dynamic exercise  
220, *J.Appl.Physiol* 77: 502-506
70. Potts JT, Shi XR, Raven PB (1993), Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans  
235, *Am.J.Physiol* 265: H1928-H1938
71. Rowell LB, O'Leary DS (1990), Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes,  
*J.Appl.Physiol* 69: 407-418
72. McIlveen SA, Hayes SG, Kaufman MP (2001), Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex  
180, *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 280: H1454-H1463
73. Kim JK, Augustyniak RA, Sala-Mercado JA, Hammond RL, Ansoorge EJ, Rossi NF, O'Leary DS (2004), Heart failure alters the strength and mechanisms of arterial baroreflex pressor responses during dynamic exercise, *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 287: H1682-H1688
74. Olivier NB, Stephenson RB (1993), Characterization of baroreflex impairment in conscious dogs with pacing-induced heart failure  
210, *Am.J.Physiol* 265: R1132-R1140
75. Wang W, Chen JS, Zucker IH (1991), Carotid sinus baroreceptor reflex in dogs with experimental heart failure  
273, *Circ.Res.* 68: 1294-1301
76. Wilson JR, Lanocce V, Frey MJ, Ferraro N (1990), Arterial baroreceptor control of peripheral vascular resistance in experimental heart failure  
285, *Am.Heart J.* 119: 1122-1130

77. Creager MA, Creager SJ (1994), Arterial baroreflex regulation of blood pressure in patients with congestive heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* 23: 401-405
78. Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R (1995), Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure, *Br.Heart J.* 73: 517-522
79. Opie LH, Gersh BJ *Drugs for the Heart*, Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 2001.
80. Murray RK *Harper's illustrated biochemistry*, New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2003.
81. McLeod AA, Brown JE, Kuhn C, Kitchell BB, Sedor FA, Williams RS, Shand DG (1983), Differentiation of hemodynamic, humoral and metabolic responses to beta 1- and beta 2-adrenergic stimulation in man using atenolol and propranolol 183, *Circulation* 67: 1076-1084
82. Hosenpud JD *eal Congestive Heart Failure: pathophysiology, diagnosis, and compréhensive approach to management.* 125, Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2000.
83. Peterson RC, Dunlap ME (2002), Angiotensin II receptor blockers in the treatment of heart failure, *Congest.Heart Fail.* 8: 246-250
84. Kokkonen JO, Lindstedt KA, Kovanen PT (2003), Role for chymase in heart failure: angiotensin II-dependent or -independent mechanisms?, *Circulation* 107: 2522-2524
85. Wu Q, Kuo HC, Deng GG (2005), Serine proteases and cardiac function, *Biochim.Biophys.Acta* 1751: 82-94
86. Siragy HM, de GM, Carey RM (2000), Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats 252, *Hypertension* 35: 1074-1077
87. Maeda S, Iemitsu M, Jesmin S, Miyauchi T (2005), Acute exercise causes an enhancement of tissue renin-angiotensin system in the kidney in rats, *Acta Physiol Scand.* 185: 79-86
88. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *The endocrine System and Exercise. Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance.* 4th ed ed. 1996;357-388.
89. Leon AS, Pettinger WA, Saviano MA (1973), Enhancement of serum renin activity by exercise in the rat, *Med.Sci.Sports* 5: 40-43

90. Tidgren B, Hjemdahl P, Theodorsson E, Nussberger J (1991), Renal neurohormonal and vascular responses to dynamic exercise in humans, *J.Appl.Physiol* 70: 2279-2286
91. Stebbins CL, Symons JD (1995), Role of angiotensin II in hemodynamic responses to dynamic exercise in miniswine, *J.Appl.Physiol* 78: 185-190
92. Izawa T, Morikawa M, Inoue M, Mizuta T, Yamashita H, Ohno H, Komabayashi T (1995), Acute or chronic exercise alters angiotensin II-induced contraction of rat aorta, *Jpn.J.Physiol* 45: 1093-1100
93. Kinugawa T, Ogino K, Kitamura H, Saitoh M, Omodani H, Osaki S, Hisatome I, Miyakoda H (1996), Catecholamines, renin-angiotensin-aldosterone system, and atrial natriuretic peptide at rest and during submaximal exercise in patients with congestive heart failure, *Am.J.Med.Sci.* 312: 110-117
94. Kato M, Kinugawa T, Omodani H, Osaki S, Ahmmed GU, Ogino K, Hisatome I, Miyakoda H, Thames MD (1996), Responses of plasma norepinephrine and renin-angiotensin-aldosterone system to dynamic exercise in patients with congestive heart failure, *J.Card Fail.* 2: 103-110
95. Miura S, Ideishi M, Sakai T, Motoyama M, Kinoshita A, Sasaguri M, Tanaka H, Shindo M, Arakawa K (1994), Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans 194, *J.Hypertens.* 12: 1177-1181
96. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA (1998), Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system, *Hypertension* 32: 387-392
97. Schrier RW, Abraham WT (1999), Hormones and hemodynamics in heart failure 244, *N.Engl.J.Med.* 341: 577-585
98. Packer M (1992), The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure 216, *J.Am.Coll.Cardiol.* 20: 248-254
99. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, Strom JA, Jondeau G, Galvao M, Solomon S, Nikolic SD, Forman R, LeJemtel TH (1992), Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* 19: 918-925

100. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR (1990), Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure, *Circulation* 81: 518-527
101. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988), A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells 291, *Nature* 332: 411-415
102. Luscher TF, Barton M (2000), Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs 169, *Circulation* 102: 2434-2440
103. de Groote P., Millaire A, Racadot A, Decoulx E, Ducloux G (1995), Plasma levels of endothelin-1 at rest and after exercise in patients with moderate congestive heart failure, *Int.J.Cardiol.* 51: 267-272
104. Fang ZY, Marwick TH (2002), Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent?, *Am.Heart J.* 143: 383-390
105. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ (1992), Plasma endothelin in chronic heart failure, *Circulation* 85: 1374-1379
106. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, Heublein DM, Kao PC, Edwards WD, Burnett JC, Jr. (1994), Endothelin in human congestive heart failure 278, *Circulation* 89: 1580-1586
107. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, Wada A, Maeda Y, Maeda K, Kinoshita M (1995), Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure 266, *Am.J.Cardiol.* 76: 803-808
108. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Heinz G, Maurer G (1996), Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure 214, *J.Am.Coll.Cardiol.* 27: 633-641
109. Cody RJ (1992), The potential role of endothelin as a vasoconstrictor substance in congestive heart failure, *Eur.Heart J.* 13: 1573-1578

110. Moe GW, Rouleau JL, Charbonneau L, Proulx G, Arnold JM, Hall C, de CJ, Barr A, Sirois P, Packer M (2000), Neurohormonal activation in severe heart failure: relations to patient death and the effect of treatment with flosequinan, *Am.Heart J.* 139: 587-595
111. Katz SD, Krum H, Khan T, Knecht M (1996), Exercise-induced vasodilation in forearm circulation of normal subjects and patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived nitric oxide, *J.Am.Coll.Cardiol.* 28: 585-590
112. Krum H, Goldsmith R, Wilshire-Clement M, Miller M, Packer M (1995), Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure, *Am.J.Cardiol.* 75: 1282-1283
113. Krum H, Gu A, Wilshire-Clement M, Sackner-Bernstein J, Goldsmith R, Medina N, Yushak M, Miller M, Packer M (1996), Changes in plasma endothelin-1 levels reflect clinical response to beta-blockade in chronic heart failure, *Am.Heart J.* 131: 337-341
114. Genth-Zotz S, Zotz RJ, Cobaugh M, van Veldhuisen DJ, Netzer T, Meyer J, Darius H (1998), Changes of neurohumoral parameters and endothelin-1 in response to exercise in patients with mild to moderate congestive heart failure  
100, *Int.J.Cardiol.* 66: 137-142
115. Ishikawa S, Miyauchi T, Ueno M, Sagawa K, Sakai S, Ushinohama H, Kado H, Sunagawa H, Goto K, Sugishita Y, Honda S (1998), Abnormal neurohumoral responses to exercise in patients with heart disease: inhibition of an increase in endothelin-1 production during exercise  
127, *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 31 Suppl 1: S406-S411
116. Yousufuddin M, Shamim W, Chambers JS, Henein M, Amin FR, Anker SD, Kemp M, Hooper J, Coats AJ (2000), Superiority of endothelin-1 over norepinephrine in exercise-induced alterations of the conduit artery tone of the non-exercised arm in patients with chronic heart failure  
292, *Int.J.Cardiol.* 73: 15-25
117. Yousufuddin M, Henein MY, Flather M, Wang D, Shamim W, O'Sullivan C, Kemp M, Kazzam E, Banner NR, Amrani M, Coats AJ (2001), Incremental importance of peak-exercise plasma levels of endothelin-1 and natriuretic peptides in chronic heart failure  
293, *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 38: 468-473
118. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Tomikura Y, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C (2003), Interleukin-6 and tumor necrosis

factor-alpha levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure, *Int.J.Cardiol.* 87: 83-90

119. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD, . (1995), Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure, *Circulation* 92: 1499-1506
120. Krum H, Goldsmith R, Wilshire-Clement M, Miller M, Packer M (1995), Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure, *Am.J.Cardiol.* 75: 1282-1283
121. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C (2003), Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure, *J.Card Fail.* 9: 318-324
122. O'Callaghan D, Gaine SP (2004), Bosentan: a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension, *Int.J.Clin.Pract.* 58: 69-73
123. Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, Fuchtbauer EM, Dohrmann U, Beyersdorf F, Radicke D, Holubarsch CJ (2000), Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length 280, *Circulation* 102: 3074-3079
124. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aass H, Espevik T, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L (1999), Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy 27, *Am.J.Cardiol.* 83: 376-382
125. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M (1990), Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure 161, *N.Engl.J.Med.* 323: 236-241
126. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, McTiernan C (2000), The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* 35: 537-544
127. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN (2001), The cytokine response to physical activity and training 196, *Sports Med.* 31: 115-144

128. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L (2000), Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation  
222, *Physiol Rev.* 80: 1055-1081
129. Wollert KC, Drexler H (2001), The role of interleukin-6 in the failing heart  
289, *Heart Fail.Rev.* 6: 95-103
130. Chance B, Sies H, Boveris A (1979), Hydroperoxide metabolism in mammalian organs  
51, *Physiol Rev.* 59: 527-605
131. Halliwell B, Gatteridge JMC *Free radicals in biology and medicine.*, Oxford: Oxford University Press, 1989.
132. Jewett SL, Eddy LJ, Hochstein P (1989), Is the autoxidation of catecholamines involved in ischemia-reperfusion injury?  
130, *Free Radic.Biol.Med.* 6: 185-188
133. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H, Mihara K, Miyazaki M, Ohe T, Namba M (1998), Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II  
203, *Circulation* 98: 794-799
134. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT (2002), Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress  
261, *Am.J.Pathol.* 161: 1773-1781
135. Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Yamamoto T, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M (2001), Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy  
267, *J.Am.Coll.Cardiol.* 37: 2086-2092
136. Das UN (2000), Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction  
72, *Mol.Cell Biochem.* 215: 145-152
137. Freeman LM, Brown DJ, Rush JE (1999), Assessment of degree of oxidative stress and antioxidant concentrations in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy  
98, *J.Am.Vet.Med.Assoc.* 215: 644-646

138. de Leeuw PW, Kroon AA (1998), Hypertension and the development of heart failure, *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 32 Suppl 1: S9-15
139. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P (2005), Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview  
176, *J.Chromatogr.B Analyt.Technol.Biomed.Life Sci.* 827: 65-75
140. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L (1982), Free radicals and tissue damage produced by exercise  
73, *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 107: 1198-1205
141. Kanter MM, Lesmes GR, Kaminsky LA, Ham-Saeger J, Nequin ND (1988), Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase changes following an eighty kilometer race. Relationship to lipid peroxidation  
135, *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 57: 60-63
142. Kanter MM, Nolte LA, Holloszy JO (1993), Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise  
136, *J.Appl.Physiol* 74: 965-969
143. Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN (1987), Are indices of free radical damage related to exercise intensity  
166, *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 56: 313-316
144. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N, Yoshida N, Imaizumi T (1998), Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure, *Am.Heart J.* 135: 115-120
145. Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M (1991), Oxygen free radicals and congestive heart failure  
34, *Br.Heart J.* 65: 245-248
146. Kajiyama K, Koga Y, Tsuji Y et al. Increased plasma lipid peroxide in patients with congestive heart failure.  
133. In: Yasuda H KHe ed. *New aspects in the treatment of failing heart.* 1992;162-165.
147. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, Smith WE, Dargie HJ (1993), Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans, *Eur.Heart J.* 14: 1493-1498
148. Vatner SF (1988), Reduced subendocardial myocardial perfusion as one mechanism for congestive heart failure  
270, *Am.J.Cardiol.* 62: 94E-98E



149. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N (1984), Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle  
283, *Circulation* 69: 1079-1087
150. Sawyer DB, Colucci WS (1999), Molecular and cellular events in myocardial hypertrophy and failure. In Colucci WS (ed): *Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*. Philadelphia, *Current Medicine* 4.1-4.20
151. Jaski BE *Basics of heart failure : a problem solving approach*, Boston, Mass. ; London : Kluwer Academic, 2000.
152. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett JC, Jr., Cruickshank JM, Devereux RB, Giles TD, Korsgaard N, Leier CV, . (1992), Remodeling and reparation of the cardiovascular system, *J.Am.Coll.Cardiol.* 20: 3-16
153. Grossman et al (1993), *Perspectives in Cardiovascular Research*. New York, Raven Press, *Myocardial Hypertrophy and Failure 7*:
154. Colucci WS (1997), Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure, *Am.J.Cardiol.* 80: 15L-25L
155. Matsumoto AY, Arteaga E, Ianni BM, Braga AM, Buck PC, Mady C (2005), Relationships among exercise capacity, hypertrophy, and left ventricular diastolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy, *Am.Heart J.* 150: 144-149
156. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, Dinh H, Franciosa JA (1984), Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure, *Am J Cardiol* 54: 596-599
157. Bengtsson W, Litchfield RL, Marcus ML (1980), Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction, *Circulation* 61: 955-959
158. Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M (1979), Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization, *Am J Med* 67: 460-466
159. Franciosa JA, Park M, Levine TB (1981), Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure, *Am J Cardiol* 47: 33-39

160. Franciosa JA, Baker BJ, Seth L (1985), Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure, *Am Heart J* 110: 807-813
161. Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN (1982), Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure, *Am.Heart J.* 104: 725-731
162. Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, Coleman RE, Cobb FR (1983), Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction, *Am J Cardiol* 51: 52-60
163. Metra M, Raddino R, Dei CL, Visioli O (1990), Assessment of peak oxygen consumption, lactate and ventilatory thresholds and correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic congestive heart failure, *Am J Cardiol* 65: 1127-1133
164. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP (1982), Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure, *Circulation* 65: 1213-1223
165. Sharma B, Goodwin JF, Raphael MJ, Steiner RE, Rainbow RG, Taylor SH (1976), Left ventricular angiography on exercise. A new method of assessing left ventricular function in ischaemic heart disease  
246, *Br.Heart J.* 38: 59-70
166. Caldwell JH, Stewart DK, Dodge HT, Frimer M, Kennedy JW (1978), Left ventricular volume during maximal supine exercise: a study using metallic epicardial markers  
49, *Circulation* 58: 732-738
167. Finch CA, Lenfant C (1972), Oxygen transport in man  
93, *N.Engl.J.Med.* 286: 407-415
168. Uhley HN, Leeds SE, Sampson JJ, Friedman M (1967), Right duct lymph flow in experimental heart failure following acute elevation of left atrial pressure  
268, *Circ.Res.* 20: 306-310
169. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR (1991), Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure, *Circulation* 83: 778-786

170. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E (1995), Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association 71, *Circulation* 92: 3593-3612
171. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S (2001), Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure, *Am.Heart J.* 142: 698-703
172. Larsen AI, Aarsland T, Kristiansen M, Haugland A, Dickstein K (2001), Assessing the effect of exercise training in men with heart failure; comparison of maximal, submaximal and endurance exercise protocols, *Eur.Heart J.* 22: 684-692
173. Tavazzi L (2003), Heart rate as a therapeutic target in heart failure, *Eur Heart Journal Supplements* 5 Suppl G: G15-G18
174. MITCHELL JH, SPROULE BJ, CHAPMAN CB (1958), The physiological meaning of the maximal oxygen intake test, *J.Clin.Invest* 37: 538-547
175. American College of Sports Medicine, Roitman JL, Herridge M et al. *ACSM's resource manual for Guidelines for exercise testing and prescription*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
176. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ (2003), Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention 228, *Circulation* 107: 1210-1225
177. Lakatta EG (1993), Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age, *Physiol Rev.* 73: 413-467
178. Dehn MM, Mullin CB (1977), Physiologic effects and importance of exercise in patients with coronary artery disease, *J.Cardiovasc.Med.* 2: 365-387
179. Karvonen MJ, KENTALA E, MUSTALA O (1957), The effects of training on heart rate; a longitudinal study, *Ann.Med.Exp.Biol.Fenn.* 35: 307-315
180. Balady GJ, Berra K, Golding L et al. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. American College of Sport Medicine* 29, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

181. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA (2006), Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure, *Am.Heart J.* 151: 851-13
182. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D (1996), Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study  
158, *Circulation* 93: 1520-1526
183. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS (2000), Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG  
205, *JAMA* 284: 1392-1398
184. TAYLOR HL, BUSKIRK E, HENSCHEL A (1955), Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance, *J.Appl.Physiol* 8: 73-80
185. ISSEKUTZ B, Jr., RODAHL K (1961), Respiratory quotient during exercise, *J.Appl.Physiol* 16: 606-610
186. STRAND I (1960), Aerobic work capacity in men and women with special reference to age, *Acta Physiol Scand.Suppl* 49: 1-92
187. West JB *Respiratory physiology--the essentials*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
188. Weber KT, Janicki JS (1985), Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure, *Am.J.Cardiol.* 55: 22A-31A
189. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ (1997), Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure, *J Am Coll.Cardiol* 29: 1585-1590
190. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, Sperfeld A, Glaser S (2000), Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact, *Circulation* 101: 2803-2809
191. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, Florea V, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD (2001), Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis, *Circulation* 103: 967-972

192. Poon CS (2001), Possible mechanism of augmented exercise hyperpnea in congestive heart failure, *Circulation* 104: E131
193. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR (1988), Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities, *Circulation* 77: 552-559
194. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S (1992), Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure, *Circulation* 86: 909-918
195. Metra M, Dei CL, Panina G, Visioli O (1992), Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics, *Am.J.Cardiol.* 70: 622-628
196. Myers J, Salleh A, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, Froelicher VF (1992), Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure, *Am.Heart J.* 124: 710-719
197. Rubin SA, Brown HV (1984), Ventilation and gas exchange during exercise in severe chronic heart failure  
241, *Am.Rev.Respir.Dis.* 129: S63-S64
198. Buller NP, Poole-Wilson PA (1990), Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure, *Br.Heart J.* 63: 281-283
199. Rubin SA, Brown HV, Swan HJ (1982), Arterial oxygenation and arterial oxygen transport in chronic myocardial failure at rest, during exercise and after hydralazine treatment  
240, *Circulation* 66: 143-148
200. Davies SW, Emery TM, Watling MI, Wannamethee G, Lipkin DP (1991), A critical threshold of exercise capacity in the ventilatory response to exercise in heart failure  
74, *Br.Heart J.* 65: 179-183
201. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ (1996), Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery,  
*J.Am.Coll.Cardiol.* 28: 1092-1102
202. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G (1963), EXERCISING TESTING IN ADULT NORMAL SUBJECTS AND CARDIAC PATIENTS, *Pediatrics* 32: SUPPL-56

203. Bruce RA (1971), Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation, *Ann.Clin.Res.* 3: 323-332
204. Naughton J, Balke B, NAGLE F (1964), REFINEMENTS IN METHOD OF EVALUATION AND PHYSICAL CONDITIONING BEFORE AND AFTER MYOCARDIAL INFARCTION, *Am.J.Cardiol.* 14: 837-843
205. Balke B, WARE RW (1959), An experimental study of physical fitness of Air Force personnel, *U.S.Armed.Forces.Med.J.* 10: 675-688
206. Balke B (1963), A SIMPLE FIELD TEST FOR THE ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS. REP 63-6, *Rep.Civ.Aeromed.Res.Inst.US.* 53: 1-8
207. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D (1973), Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease, *Am.Heart J.* 85: 546-562
208. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF (1991), Comparison of the ramp versus standard exercise protocols, *J.Am.Coll.Cardiol.* 17: 1334-1342
209. Myers J, Bellin D (2000), Ramp exercise protocols for clinical and cardiopulmonary exercise testing, *Sports Med.* 30: 23-29
210. Tamesis B, Stelken A, Byers S, Shaw L, Younis L, Miller DD, Chaitman BR (1993), Comparison of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot and modified Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot versus Bruce and Cornell exercise protocols, *Am.J.Cardiol.* 72: 715-720
211. Webster MW, Sharpe DN (1989), Exercise testing in angina pectoris: the importance of protocol design in clinical trials, *Am.Heart J.* 117: 505-508
212. Redwood DR, Rosing DR, Goldstein RE, Beiser GD, Epstein SE (1971), Importance of the design of an exercise protocol in the evaluation of patients with angina pectoris, *Circulation* 43: 618-628
213. Panza JA, Quyyumi AA, Diodati JG, Callahan TS, Epstein SE (1991), Prediction of the frequency and duration of ambulatory myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease by determination of the ischemic threshold from exercise testing: importance of the exercise protocol, *J.Am.Coll.Cardiol.* 17: 657-663

214. Myers J, Do D, Herbert W, Ribisl P, Froelicher VF (1994), A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data, *Am.J.Cardiol.* 73: 591-596
215. Porszasz J, Casaburi R, Somfay A, Woodhouse LJ, Whipp BJ (2003), A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade  
234, *Med.Sci.Sports Exerc.* 35: 1596-1603
216. Porszasz J, Casaburi R, Somfay A, Woodhouse LJ, Whipp BJ (2003), A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade, *Med.Sci.Sports Exerc.* 35: 1596-1603
217. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, Fallen EL, Taylor DW (1984), Effect of encouragement on walking test performance, *Thorax* 39: 818-822
218. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Lavatelli A, Giordano A (1997), Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device, *Am Heart J* 134: 203-206
219. Foray A, Williams D, Reemtsma K, Oz M, Mancini D (1996), Assessment of submaximal exercise capacity in patients with left ventricular assist devices, *Circulation* 94: II222-II226
220. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, Hartley H, Hamilton MA, Walden J, Lem V, Eagen-Bengsten E (1999), The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival, *Am.Heart J.* 138: 618-624
221. Ingle L, Goode K, Rigby AS, Cleland JG, Clark AL (2006), Predicting peak oxygen uptake from 6-min walk test performance in male patients with left ventricular systolic dysfunction, *Eur.J.Heart Fail.* 8: 198-202
222. Ades PA, Waldmann ML, Poehlman ET, Gray P, Horton ED, Horton ES, LeWinter MM (1993), Exercise conditioning in older coronary patients. Submaximal lactate response and endurance capacity, *Circulation* 88: 572-577
223. Metra M, Nodari S, Raccagni D, Garbellini M, Boldi E, Bontempi L, Gaiti M, Dei CL (1998), Maximal and submaximal exercise testing in heart failure, *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 32 Suppl 1: S36-S45
224. Narang R, Swedberg K, Cleland JG (1996), What is the ideal study design for evaluation of treatment for heart failure? Insights from

trials assessing the effect of ACE inhibitors on exercise capacity, *Eur.Heart J.* 17: 120-134

225. Smith RF, Johnson G, Ziesche S, Bhat G, Blankenship K, Cohn JN (1993), Functional capacity in heart failure. Comparison of methods for assessment and their relation to other indexes of heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group, *Circulation* 87: VI88-VI93
226. Wolfel EE (1998), Effects of ACE inhibitor therapy on quality of life in patients with heart failure, *Pharmacotherapy* 18: 1323-1334
227. Rickli H, Kiowski W, Brehm M, Weilenmann D, Schalcher C, Bernheim A, Oechslin E, Brunner-La Rocca HP (2003), Combining low-intensity and maximal exercise test results improves prognostic prediction in chronic heart failure, *J Am Coll. Cardiol* 42: 116-122
228. Dickstein K (1998), Negative exercise trials in heart failure: result or design?, *Eur.Heart J.* 19: 1747-1749
229. Blanchet M, Ducharme A, Racine N, Rouleau JL, Tardif JC, Juneau M, Marquis J, Larivee L, Nigam A, Fortier A, White M (2003), Effects of cold exposure on submaximal exercise performance and adrenergic activation in patients with congestive heart failure and the effects of beta-adrenergic blockade (carvedilol or metoprolol), *Am.J.Cardiol.* 92: 548-553
230. Blanchet SRDCTSLDCW (2005), Effects of ACE inhibitor plus irbesartan on maximal and submaximal exercise capacity and neurohumoral activation in patients with congestive heart failure, *Am Heart J*
231. Fisher ML, Plotnick GD, Peters RW, Carliner NH (1986), Beta-blockers in congestive cardiomyopathy. Conceptual advance or contraindication?, *Am.J.Med.* 80: 59-66
232. Anonymous (1999), The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial, *Lancet* 353: 9-13
233. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N (1996), Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators, *Circulation* 94: 2807-2816
234. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R, Uretsky BF, Bowers JA, Sackner-



- Bernstein JD, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA (1996), Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group, *Circulation* 94: 2800-2806
235. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, Lopez-Sendon J, Sharpe N (2004), Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy, *Circulation* 109: 201-206
236. Hash TW, Prisant LM (1997), Beta-blocker use in systolic heart failure and dilated cardiomyopathy, *J.Clin.Pharmacol.* 37: 7-19
237. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996), The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group  
218, *N.Engl.J.Med.* 334: 1349-1355
238. Eichhorn EJ, Bristow MR (1997), Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure, *Am.J.Cardiol.* 79: 794-798
239. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ (2005), Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology, *Eur.Heart J.* 26: 1115-1140
240. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B (2005), ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society, *Circulation* 112: e154-e235

241. Anonymous (1997), Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, *Lancet* 349: 375-380
242. Anonymous (1999), Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 353: 2001-2007
243. Arumanayagam M, Chan S, Tong S, Sanderson JE (2001), Antioxidant properties of carvedilol and metoprolol in heart failure: a double-blind randomized controlled trial, *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 37: 48-54
244. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, Mortara A, Pinna GD, Cobelli F (2000), Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol, *Am.Heart J.* 139: 596-608
245. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM (1985), Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Circulation* 72: 536-546
246. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett SK, Hamilton BP (1994), Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial, *J.Am.Coll.Cardiol.* 23: 943-950
247. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR (1996), Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart, *Circulation* 94: 2817-2825
248. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei CL (1994), Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *J.Am.Coll.Cardiol.* 24: 1678-1687
249. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei CL (2000), 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* 102: 546-551

250. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F (2000), Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* 36: 1612-1618
251. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR (1995), Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study, *J.Am.Coll.Cardiol.* 25: 1225-1231
252. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH (1996), Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise, *Circulation* 94: 2793-2799
253. Sanderson JE, Chan SK, Yip G, Yeung LY, Chan KW, Raymond K, Woo KS (1999), Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol, *J.Am.Coll.Cardiol.* 34: 1522-1528
254. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A (1993), Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group, *Lancet* 342: 1441-1446
255. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P (2000), Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group  
122, *JAMA* 283: 1295-1302
256. Fowler MB (1997), Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure, *Am.J.Cardiol.* 80: 55L-58L
257. Newton GE, Azevedo ER, Parker JD (1999), Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2-receptor agonist: a human in vivo study, *Circulation* 99: 2402-2407

258. Newton GE, Parker JD (1996), Acute effects of beta 1-selective and nonselective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure, *Circulation* 94: 353-358
259. Bristow MR, Roden RL, Lowes BD, Gilbert EM, Eichhorn EJ (1998), The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure, *Clin.Cardiol.* 21: 13-13
260. Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al-Hesayen A, Schofield A, Allan R, Kelly S, Newton GE, Floras JS, Parker JD (2001), Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity, *Circulation* 104: 2194-2199
261. Metra M, Dei CL, Cleland JG (2006), Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of beta-blockers: when differences may matter, *J.Card Fail.* 12: 177-181
262. Anonymous (1994), A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees, *Circulation* 90: 1765-1773
263. Hjalmarson A, Kneider M, Waagstein F (1997), The role of beta-blockers in left ventricular dysfunction and heart failure, *Drugs* 54: 501-510
264. Eichhorn EJ, Bristow MR (2001), The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial, *Curr.Control Trials Cardiovasc.Med.* 2: 20-23
265. Abdulla J, Kober L, Christensen E, Torp-Pedersen C (2005), Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure - A meta-analysis, *Eur.J.Heart Fail.*
266. Anonymous (1995), Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, *Circulation* 92: 212-218
267. Goldstein S, Kennedy HL, Hall C, Anderson JL, Gheorghide M, Gottlieb S, Jessup M, Karlsberg RP, Friday G, Haskell L (1999), Metoprolol CR/XL in patients with heart failure: A pilot study examining the tolerability, safety, and effect on left ventricular ejection fraction, *Am.Heart J.* 138: 1158-1165

268. Kaye DM, Johnston L, Vaddadi G, Brunner-LaRocca H, Jennings GL, Esler MD (2001), Mechanisms of carvedilol action in human congestive heart failure, *Hypertension* 37: 1216-1221
269. Nemanich JW, Veith RC, Abrass IB, Stratton JR (1990), Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy, *Am.J.Cardiol.* 66: 843-848
270. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Bontempi L, Boldi E, Cas LD (2000), A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure, *Am.Heart J.* 139: 511-521
271. Guazzi M, Agostoni PG (2000), Monitoring gas exchange during a constant work rate exercise in patients with left ventricular dysfunction treated with carvedilol, *Am.J.Cardiol.* 85: 660-4, A10
272. Guazzi M, Maltagliati A, Tamborini G, Celeste F, Pepi M, Muratori M, Berti M, Guazzi MD (2000), How the left and right sides of the heart, as well as pulmonary venous drainage, adapt to an increasing degree of head-up tilting in hypertrophic cardiomyopathy: differences from the normal heart 110, *J.Am.Coll.Cardiol.* 36: 185-193
273. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, Eng C (1999), Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure, *Circulation* 99: 2645-2651
274. Guazzi M, Agostoni P, Maturri M, Pontone G, Guazzi MD (1999), Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol  
GUAZZI1999, *Am.Heart J.* 138: 460-467
275. Andersson B, Blomstrom-Lundqvist C, Hedner T, Waagstein F (1991), Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* 18: 1059-1066
276. Maack C, Elter T, Nickenig G, LaRosee K, Crivaro M, Stablein A, Wuttke H, Bohm M (2001), Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* 38: 939-946
277. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ (1995), Time course of improvement in left ventricular

function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade, *J.Am.Coll.Cardiol.* 25: 1154-1161

278. Khattar RS, Senior R, Soman P, van der DR, Lahiri A (2001), Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol, *Am.Heart J.* 142: 704-713
279. Clements IP, Miller WL (2001), Effect of metoprolol on rest and exercise left ventricular systolic and diastolic function in idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am.Heart J.* 141: 259
280. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, . (1992), Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators, *Circulation* 86: 431-438
281. Anonymous (1983), A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. Captopril Multicenter Research Group, *J.Am.Coll.Cardiol.* 2: 755-763
282. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, . (1991), A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure, *N.Engl.J.Med.* 325: 303-310
283. Swedberg K, Kjeksus J (1988), Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS), *Am.J.Cardiol.* 62: 60A-66A
284. Anonymous (1991), Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators, *N.Engl.J.Med.* 325: 293-302
285. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A (1993), Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group, *Circulation* 87: VI40-VI48
286. St John SM, Pfeffer MA, Moya L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, Rouleau J, Parker JO, Arnold MO, Sussex B, Braunwald E (1997), Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term

use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial, *Circulation* 96: 3294-3299

287. Torp-Pedersen C, Kober L (1999), Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation 265, *Lancet* 354: 9-12
288. Hall AS, Ball SG (1989), ACE inhibitors after myocardial infarction 112, *Lancet* 2: 1527
289. Cooke GA, Williams SG, Marshall P, Al-Timman JK, Shelbourne J, Wright DJ, Tan LB (2002), A mechanistic investigation of ACE inhibitor dose effects on aerobic exercise capacity in heart failure patients, *Eur.Heart J.* 23: 1360-1368
290. Gundersen T, Swedberg K, Amtorp O, Remes J, Nilsson B (1994), Absence of effect on exercise capacity of 12-weeks treatment with ramipril in patients with moderate congestive heart failure. Ramipril Study Group, *Eur.Heart J.* 15: 1659-1665
291. Hampton JR, Cowley AJ, Wnuk-Wojnar AM (1998), Failure of an ACE inhibitor to improve exercise tolerance. A randomized study of trandolapril. Trandolapril study group, *Eur.Heart J.* 19: 1823-1828
292. Anonymous (1995), Comparison of the effects of cilazapril and captopril versus placebo on exercise testing in chronic heart failure patients: a double-blind, randomized, multicenter trial. The Cilazapril-Captopril Multicenter Group, *Cardiology* 86 Suppl 1: 34-40
293. Magnani B (1988), Converting enzyme inhibition and heart failure, *Am.J.Med.* 84: 87-91
294. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J (1999), Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators, *Circulation* 100: 1056-1064
295. Northridge DB, Rose E, Raftery ED, Lahiri A, Elder AT, Shaw TR, Henderson E, Dargie HJ (1993), A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure, *Eur.Heart J.* 14: 403-409

296. Barabino A, Galbariggi G, Pizzorni C, Lotti G (1991), Comparative effects of long-term therapy with captopril and ibopamine in chronic congestive heart failure in old patients  
31, *Cardiology* 78: 243-256
297. McConnell TR, Menapace FJ, Jr., Hartley LH, Pfeffer MA (1998), Captopril reduces the VE/VCO<sub>2</sub> ratio in myocardial infarction patients with low ejection fraction  
179, *Chest* 114: 1289-1294
298. Blomquist C (1982), Similarity of the hemodynamic responses to static, and dynamic exercise of a small muscle groups, *Circ.Res.* 48: 87
299. Lewis SF, Taylor WF, Graham RM, Pettinger WA, Schutte JE, Blomqvist CG (1983), Cardiovascular responses to exercise as functions of absolute and relative work load, *J.Appl.Physiol* 54: 1314-1323
300. Kasch FW, Phillips WH, Ross WD, Carter JE, Boyer JL (1966), A comparison of maximal oxygen uptake by treadmill and step-test procedures, *J.Appl.Physiol* 21: 1387-1388
301. Coirault C, Hagege A, Chemla D, Fratacci MD, Guerot C, Lecarpentier Y (2001), Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy improves respiratory muscle strength in patients with heart failure  
62, *Chest* 119: 1755-1760
302. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI (1997), Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)  
229, *Lancet* 349: 747-752
303. Bart BA, Ertl G, Held P, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, Michelson EL, Rouleau JL, Warner SL, Swedberg K, Young JB, Yusuf S, Sellers MA, Granger CB, Califf RM, Pfeffer MA (1999), Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry, *Eur.Heart J.* 20: 1182-1190
304. Dicipinigitis PV (2006), Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, *Chest* 129: 169S-173S



305. Israili ZH, Hall WD (1992), Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology, *Ann.Intern.Med.* 117: 234-242
306. Fox AJ, Laloo UG, Belvisi MG, Bernareggi M, Chung KF, Barnes PJ (1996), Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough, *Nat.Med.* 2: 814-817
307. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K (2003), Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial, *Lancet* 362: 772-776
308. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, Ney DE, Makris L, Chang PI (1997), Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators, *J.Am.Coll.Cardiol.* 30: 983-991
309. Dickstein K, Kjekshus J (2002), Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan 80, *Lancet* 360: 752-760
310. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B (2000), Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II, *Lancet* 355: 1582-1587
311. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Munz J, Spacek R, Pethig H, von B, V, George M, Arens H (1999), Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators, *Circulation* 100: 2224-2230
312. Yu G, Liang X, Xie X, Su M, Zhao S (2001), Diverse effects of chronic treatment with losartan, fosinopril, and amlodipine on apoptosis, angiotensin II in the left ventricle of hypertensive rats, *Int.J.Cardiol.* 81: 123-129

313. Wollert KC, Drexler H (1999), The renin-angiotensin system and experimental heart failure, *Cardiovasc.Res.* 43: 838-849
314. Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJ, Mayet J, Piepoli M, Francis DP (2004), Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker), *Int.J.Cardiol.* 93: 105-111
315. Azizi M, Chatellier G, Guyene TT, Murieta-Geoffroy D, Menard J (1995), Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives 28, *Circulation* 92: 825-834
316. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA (2003), Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial, *Lancet* 362: 767-771
317. Cohn JN, Tognoni G (2001), A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure, *N.Engl.J.Med.* 345: 1667-1675
318. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, Afzal R, Young JB, Maggioni AP, Held P, Yusuf S (2003), Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure 182, *Eur.Heart J.* 24: 1727-1734
319. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R, Jondeau G, Olivari MT, Thomas S, Le Jemtel TH (1999), Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure, *Circulation* 99: 990-992
320. Guazzi M, Palermo P, Pontone G, Susini F, Agostoni P (1999), Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure, *Am.J.Cardiol.* 84: 1038-1043
321. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS (1989), Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise, *Am.J.Physiol* 256: H132-H141
322. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T (1994), Vagally mediated heart rate

recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* 24: 1529-1535

323. Walsh JT, Andrews R, Batin PD, Cowley AJ (1995), Haemodynamic and hormonal response to a stream of cooled air, *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 72: 76-80
324. Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, Skardal R, Fagertun H, Wikstrand J, Kjekshus J (2001), Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure - a substudy to the MERIT-HF trial, *Eur.J.Heart Fail.* 3: 463-468
325. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown M, Willard JE, Grayburn PA (1990), Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol, *Circulation* 82: 473-483
326. Racine N, Blanchet M, Ducharme A, Marquis J, Boucher JM, Juneau M, White M (2003), Decreased heart rate recovery after exercise in patients with congestive heart failure: effect of beta-blocker therapy, *J.Card Fail.* 9: 296-302
327. Desai MY, De IP-A, Mannting F (2001), Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of an abnormal chronotropic response, *Am.J.Cardiol.* 87: 1164-1169
328. McMurray J, Solomon S, Pieper K, Reed S, Rouleau J, Velazquez E, White H, Howlett J, Swedberg K, Maggioni A, Kober L, Van de WF, Califf R, Pfeffer M (2006), The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT), *J.Am.Coll.Cardiol.* 47: 726-733
329. McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, Palmer A, Wang JJ, MacGowan GA, Murali S, Rosenblum WD, London B, Feldman AM (2001), Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure, *Circulation* 103: 1644-1648
330. Abraham MR, Olson LJ, Joyner MJ, Turner ST, Beck KC, Johnson BD (2002), Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure, *Circulation* 106: 1794-1799

331. Iwanaga Y, Nishi I, Ono K, Takagi S, Tsutsumi Y, Ozaki M, Noguchi T, Takaki H, Iwai N, Nonogi H, Goto Y (2005), Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction, *Circ.J.* 69: 1315-1319
332. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JG (2005), Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review, *Eur.Heart J.* 26: 778-793
333. Clark AL, Cleland JG (2001), How do you measure exercise capacity in chronic heart failure?, *Eur.Heart J.* 22: 627-628

## Annexes

### Annexe i. Exemples de questions pour prédire la capacité à l'effort

Exemples de questions proposées par le Veterans Specific Activity Questionnaire

---

Faites une ligne sous les activités que vous pouvez faire quotidiennement avec un minimum de symptômes, tels l'essoufflement, la douleur thoracique ou la fatigue :

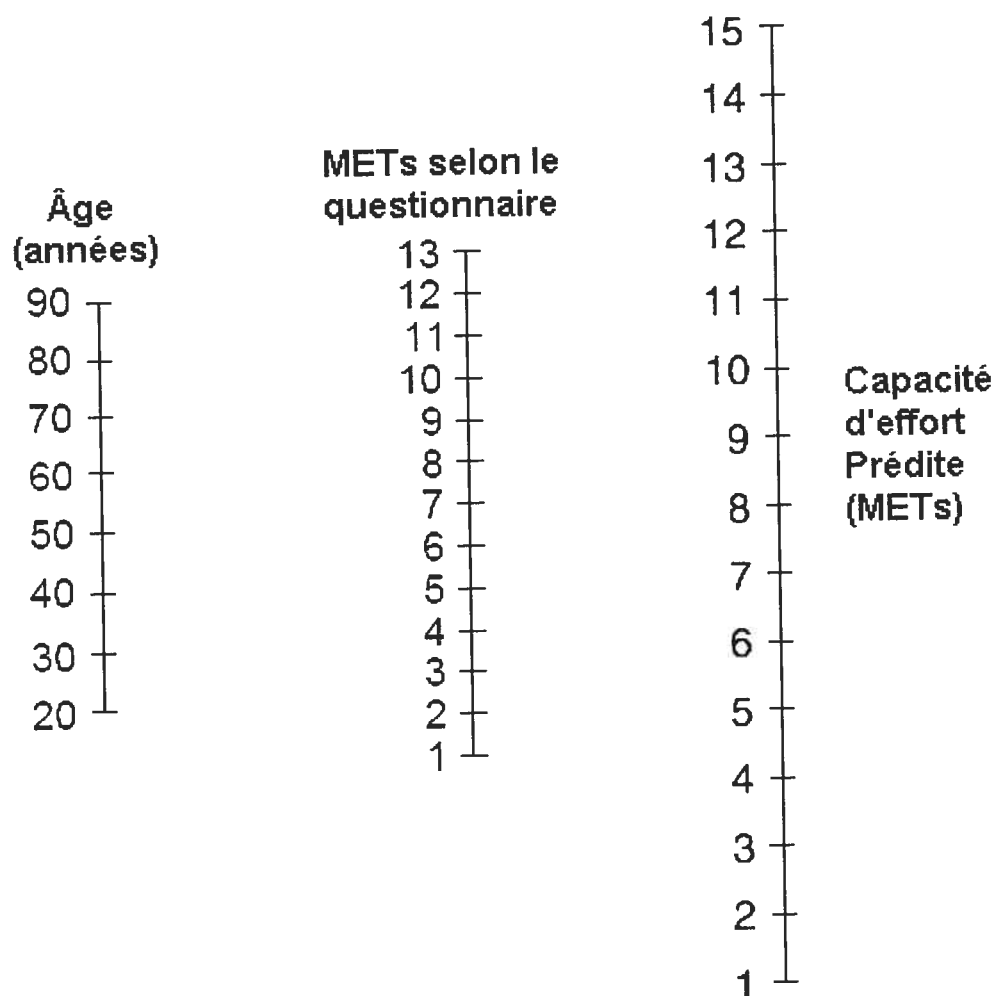
- 2 METs    Prendre une douche  
             Marcher 8 pas
  - 4 METs    Jardinage léger (ex. racler les feuilles...)
  - 7 METs    Travaux paysagers intenses (ex. pelleter de la terre...)  
             Jouer au tennis (en simple)  
             Transporter 60 lb (27 kg)
- 

**METs = Équivalents métabolique (1 MET = 3,5 ml O<sub>2</sub>/kg/min)**

---

Traduit de Myers J, Do D, Herbert W, et al. Anomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. Am J Cardiol 1994; 73: 591-6

## Annexe ii. Nomogramme pour prédire la capacité à l'effort



Traduit de Myers J, Do D, Herbert W, et al. Anomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. Am J Cardiol 1994; 73: 591-6