

Université de Montréal

**Comparaison de la performance à l'exercice de patients souffrant
d'insuffisance cardiaque sévère à une épreuve d'effort maximal, une
épreuve sous-maximale et un test de marche**

Par

Julie Graham

Département de Kinésiologie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en Sciences de l'activité physique

Avril 2011

© Julie Graham, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Comparaison de la performance à l'exercice maximal versus sous-maximal des
patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère

Présenté par :
Julie Graham

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Yan Burelle
Président-rapporteur

Dr. Michel White
directeur de recherche

Dr. Bernard Thibault
codirecteur

Jonathan Tremblay
membre du jury

Résumé en français

L'insuffisance cardiaque est une pathologie provoquant une diminution importante des capacités fonctionnelles des patients ainsi qu'une diminution drastique de la qualité de vie. L'évaluation des capacités fonctionnelles est généralement effectuée par une épreuve d'effort maximal. Cependant pour plusieurs patients, cet effort est difficile à compléter. Les objectifs de l'étude présentée dans ce mémoire sont : (1) valider trois méthodes d'évaluation de la capacité fonctionnelle et aérobie des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque avec un complexe QRS élargi; (2) chercher à établir le profil des patients démontrant une meilleure tolérance à l'exercice malgré une consommation maximale d'oxygène identique; et (3) démontrer les conséquences de la présence et de la magnitude de l'asynchronisme cardiaque dans la capacité fonctionnelle et la tolérance à l'exercice. Tous les sujets ont été soumis à un test de marche de six minutes, un test d'endurance à charge constante sur tapis roulant et à une épreuve d'effort maximal avec mesure d'échanges gazeux à la bouche. Les résultats ont montré une association significative entre les épreuves maximale et plus spécifiquement sous-maximale. De plus, une meilleure tolérance à l'exercice serait associée significativement à une plus grande masse du ventricule gauche. Finalement, les résultats de notre étude n'ont pas montré d'effet d'un asynchronisme cardiaque sur la performance à l'effort tel qu'évalué par nos protocoles.

Mots clés : Insuffisance cardiaque, asynchronisme cardiaque, épreuve d'effort, tolérance à l'exercice, capacité fonctionnelle, capacité aérobie.

Abstract

Heart failure is a pathology that significantly decreases functional capacity and life quality. Maximal cardiopulmonary exercise testing is usually used to evaluate the functional capacity. However, the intensity of this test is very high and difficult to complete for some patients. The objectives of the study presented in this master are: (1) to validate three different protocols that evaluate functional and aerobic capacity for patients with congestive heart failure and presenting a large QRS complex; (2) to establish the characteristics of the patients that demonstrate a better exercise tolerance despite an identical aerobic capacity; (3) to identify the consequences of the presence and the magnitude of cardiac asynchrony on the exercise tolerance and the functional capacity. All patients underwent a six minute walk test, an endurance exercise test on treadmill and also a maximal cardiopulmonary test. The results show a significant association between all tests, more importantly between submaximal tests. Also, patients with better exercise tolerance demonstrate a left ventricular mass increased compared to low exercise tolerance patients. Finally, there is no significant effect of cardiac asynchrony on exercise tolerance examined by our protocols.

Key words: Congestive heart failure, cardiac asynchronism, exercise testing, exercise tolerance, functional capacity, aerobic capacity.

Table des matières

<i>Résumé en français</i>	<i>III</i>
<i>Abstract</i>	<i>IV</i>
<i>Table des matières</i>	<i>V</i>
<i>Listes des figures</i>	<i>VII</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>IX</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>X</i>
<i>Remerciements</i>	<i>XI</i>
Chapitre 1 – Revue de littérature	1
1.1 Description de la pathologie.....	1
1.2 Épidémiologie	2
1.3 Causes	4
1.4 Symptômes et signes de la maladie	6
1.5 Pathophysiologie.....	8
Chapitre 2 – Mécanisme de l’intolérance à l’effort chez le patient insuffisant cardiaque	24
2.1 Composante centrale.....	27
2.2 Anomalies périphériques	29
2.2.1 Hypoperfusion des muscles squelettiques	29
2.2.2 Déconditionnement des muscles squelettiques	30
2.2.3 Pathophysiologie de la dyspnée.....	32
Chapitre 3 – Traitements	37
3.1 Prévention de la maladie et la modification des habitudes de vie	37
3.1.1 Habitudes alimentaires.....	37
3.1.2 Habitudes d’activité physique	38
3.2 Traitements pharmacologiques.....	40
3.2.1 Inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine II (IECA).....	40
3.2.2 Antagonistes des récepteurs à l’angiotensine (ARA).....	41
3.2.2 β - bloqueurs	42
3.2.3 Diurétique et digoxine	44
3.3 Thérapie par défibrillateurs et resynchronisation cardiaque	47
3.3.1 Défibrillateur cardiaque implantable (DCI)	49
3.3.2 La resynchronisation cardiaque	49
Chapitre 4 – Évaluation de la capacité fonctionnelle par épreuves d’effort	55
4.1- Protocoles d’effort et utilisation	58
4.1.1 Protocole progressif en paliers	58
4.1.2 - Les protocoles progressifs en rampe.....	62

4.1.3 Autres protocoles.....	64
4.2.3 - Paramètres ventilatoires obtenus par mesure directe	66
4.2.3. Fréquence cardiaque de récupération.....	73
Chapitre 5 – Résumé et objectifs de l'étude.....	83
Chapitre 6 – Méthodologie.....	89
6.1 Sujets	89
6.2 Protocole expérimental	90
Chapitre 7 – Résultats	94
Chapitre 8 – Discussion.....	107
Bibliographie.....	115
Annexes.....	126
Annexe A – Formulaire de prise de données pour les tests d'effort.....	126

Listes des figures

<i>Figure 1.2 – Régulation de la fréquence cardiaque</i>	12
<i>Figure 1.3 – Système rénine-angiotensine aldostérone</i>	14
<i>Figure 1.4a – Loi de Starling – Effet de la longueur du sarcomère sur la force tensionnelle développée</i>	15
<i>Figure 1.4b – La force développée par le sarcomère avec une concentration similaire en calcium selon la longueur d'étirement</i>	16
<i>Figure 1.5 - La force totale développée en fonction de la longueur d'étirement du muscle chez les insuffisants cardiaques versus les sujets normaux</i>	18
<i>Figure 1.6 – Remodelage ventriculaire</i>	20
<i>Figure 1.7 – Mécanismes contribuant à l'hypertrophie</i>	22
<i>Figure 2.1 – Modèle multi-systémique de l'exercice</i>	25
<i>Figure 2.2 – Représentation graphique des éléments centraux et périphériques affectant la consommation d'oxygène chez l'humain</i>	27
<i>Figure 2.3 – Évolutions de plusieurs paramètres cardiaques à l'effort chez les insuffisants cardiaques comparés à des sujets sains</i>	35
<i>Figure 2.4 – Évolutions de plusieurs paramètres ventilatoires à l'effort chez les insuffisants cardiaques comparés à des sujets sains</i>	36
<i>Figure 3.1 – Voies d'action des IECA et des ARA</i>	41
<i>Figure 3.2 – Algorithme des traitements pour l'insuffisance cardiaque</i>	46
<i>Figure 3.3 – Largeur du QRS et taux de survie</i>	48
<i>Figure 4.1 – Différents protocoles progressifs en paliers</i>	61
<i>Figure 4.2 – Comparaison des protocoles en rampe et des protocoles en paliers</i>	64
<i>Figure 4.3 - Corrélation entre la distance parcourue au test de marche de six minutes et a) le statut fonctionnel du NYHA et b) le risque de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques dans l'étude SOLVD</i>	65
<i>Figure 4.4 – Courbe de consommation d'oxygène</i>	69
<i>Figure 4.5 – Fréquence cardiaque à l'effort</i>	73
<i>Figure 4.6 – Taux de survie basée sur une fréquence cardiaque de récupération anormale ainsi qu'un résultat anormal au tapis roulant</i>	75
<i>Figure 4.7 – Fréquence cardiaque de récupération et pronostic de mortalité sur 5 ans</i>	76
<i>Figure 4.8 - Fréquence cardiaque de récupération et taux de survie chez sujets insuffisants cardiaques</i>	77
<i>Figure 4.9 – Figures représentant la cinétique ventilatoire</i>	80
<i>Figure 4.10 – Efficacité ventilatoire et pronostic de survie chez les insuffisants cardiaques</i>	82

<i>Figure 5.1 – Le ventricule gauche.....</i>	<i>84</i>
<i>Figure 6.1 – Protocoles des tests à l’effort.....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 7.1 – Corrélation entre la VO_{2peak}, la durée du test d’endurance.....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 7.2 – Corrélation entre la VO_{2peak} et la distance marchée au test de six minutes.....</i>	<i>96</i>
<i>Figure 7.3 - Corrélation entre la distance marchée au test de six minutes et la durée du test d’endurance sous-maximale.....</i>	<i>97</i>
<i>Figure 7.4 – Comparaison de la VO_{2peak} des sujets ayant une durée d’effort au test d’endurance ≥ 25 comparé à < 25 minutes.....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 7.5 – Comparaison de la distance marchée au test de marche de six minutes des sujets ayant une durée d’effort au test d’endurance ≥ 25 comparé à < 25 minutes.....</i>	<i>101</i>
<i>Figure 7.6 - Comparaison de la VO_{2peak} des sujets se retrouvant sous et au-dessus de la médiane pour les quatre paramètres mesurant l’asynchronisme.....</i>	<i>103</i>
<i>Figure 7.7 - Comparaison de la distance marchée au test de six minutes des sujets se retrouvant sous et au-dessus de la médiane pour les quatre paramètres mesurant l’asynchronisme.....</i>	<i>104</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1.1 – Classification de l’insuffisance cardiaque selon les anomalies structurales (AHA) ou selon la sévérité des symptômes touchant la capacité fonctionnelle (NYHA)</i>	<i>4</i>
<i>Tableau 1.2 – Facteurs de risque et causes de l’insuffisance cardiaque</i>	<i>6</i>
<i>Tableau 1.3 – Signes et symptômes de l’insuffisance cardiaque selon la Société canadienne de cardiologie</i>	<i>7</i>
<i>Tableau 1.4 – Symptômes majeurs et mineurs selon Braunwald</i>	<i>8</i>
<i>(adapté de Braunwald 2008 [8])</i>	<i>8</i>
<i>Tableau 3.1 – Asynchronisme cardiaque</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 3.2 – Études sur les effets de la resynchronisation cardiaque</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 4.1 – Paramètres cardio-respiratoires</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 5.1 – Étude EARTH</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 6.1 – Caractéristiques cliniques de la population de l’étude</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 6.2 – Augmentation de la charge dans le test d’effort en rampe</i>	<i>93</i>
<i>Tableau 7.1 – Variables d’effort des trois tests</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 7.2 – Caractéristiques cliniques des sujets selon la durée du test d’endurance sous-maximale</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 7.3 – Corrélation entre les trois tests pour les sujets ayant une durée d’effort test d’endurance sous-maximale ≥ 25 minutes</i>	<i>102</i>
<i>Tableau 7.4 – Paramètres d’effort classés selon l’importance de l’asynchronisme cardiaque</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 7.5 – Corrélations entre les tests d’effort selon l’ampleur de l’asynchronisme cardiaque</i>	<i>106</i>

Liste des abréviations

6MWT	= 6 minutes walk test
(A-V)O ₂	= différence artério-veineuse en oxygène
AHA	= American Heart Association
AOP	= délai aorto-pulmonaire
ARA	= antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
ATP	= adénosine triphosphate
CaO ₂	= contenu artériel en oxygène
CHI	= indice de synchronisme de contraction du ventricule gauche
CvO ₂	= contenu veineux en oxygène
DCI	= défibrillateur cardiaque implantable
Dintra	= délai intraventriculaire au niveau du segment basal
FEVG	= fraction d'éjection du ventricule gauche
FC	= fréquence cardiaque
IC	= insuffisance cardiaque
IECA	= inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
NE	= noradrénaline
NYHA	= New York Heart Association
PCO ₂	= pression partielle du dioxyde de carbone
Q	= débit cardiaque
QR	= quotient respiratoire
RER	= ratio d'échanges gazeux
SNS	= système nerveux sympathique
VE	= volume ventilatoire
VES	= volume d'éjection systolique
VE/VCO ₂	= équivalent ventilatoire du dioxyde de carbone
VE/VO ₂	= équivalent ventilatoire de l'oxygène
VCO ₂	= production de dioxyde de carbone
VO ₂	= consommation d'oxygène
VTDVG	= volume télédiastolique du ventricule gauche
VTSVG	= volume télésystolique du ventricule gauche

Remerciements

L'accomplissement de ce mémoire représente une grande réalisation pour moi. Une réalisation qui m'a demandé énormément d'effort. Je voudrais remercier plusieurs personnes importantes qui m'ont supportée, encouragée et épaulée dans ce travail.

Merci maman pour tes encouragements et ta bonne écoute dans les moments plus difficiles.

Merci Martin et Laurence pour avoir été là pour moi pendant mes découragements lors de ma rédaction.

Merci à toute l'équipe de recherche de l'Institut de Cardiologie de m'avoir aidée tous les jours.

Merci, principalement, à Michel White pour m'avoir encadrée, encouragée et appuyée dans mon travail et mes décisions. Je suis très heureuse d'avoir pu réaliser ma maîtrise sous votre supervision. Votre expérience et votre passion m'ont énormément motivée.

Finalement, merci au Dr. Thibault de m'avoir permis de travailler sur un beau et grand projet et d'avoir été présent pour moi aux moments opportuns.

Chapitre 1 – Revue de littérature

1.1 Description de la pathologie

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique complexe décrit comme une incapacité du cœur à maintenir un débit sanguin suffisant afin de répondre aux besoins des tissus et organes corporels[1]. La diminution du débit cardiaque peut résulter d'une baisse de l'efficacité de la contraction ou de la relaxation ventriculaire gauche (Figure 1.1). Dans la première situation nommée insuffisance cardiaque systolique, le ventricule n'arrive pas à se contracter suffisamment. Par conséquent, la fraction d'éjection est diminuée de manière importante. À l'opposé, le ventricule peut avoir de la difficulté à se relaxer ou s'étirer suffisamment pour permettre un bon remplissage. Dans ce cas, le débit cardiaque est également diminué sans toutefois que la fraction d'éjection le soit. Ce type d'insuffisance cardiaque est plus fréquent chez les personnes âgées principalement les femmes âgées souffrant de diabète. Dans les deux cas, il y a maintien du débit cardiaque au repos mais incapacité à augmenter suite à une augmentation de la demande.

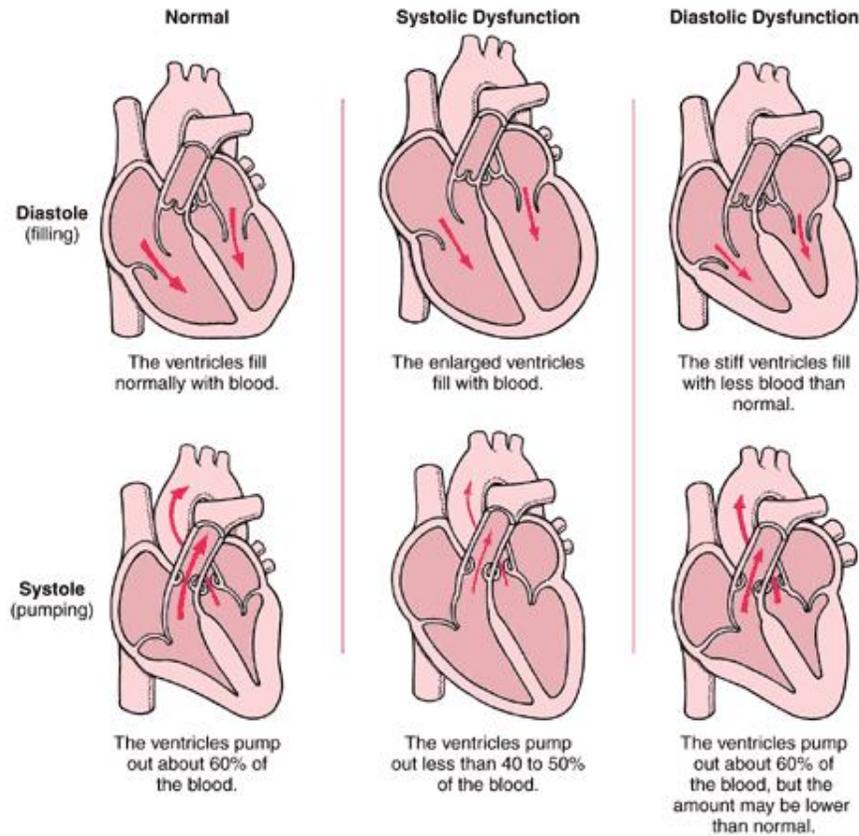


Figure 1.1 – Insuffisance cardiaque systolique versus diastolique

Les figures du haut montrent la phase de diastole chez une personne saine (à gauche), avec une dysfonction systolique (au centre) et avec une dysfonction diastolique (à droite). La ligne du bas illustre la phase de contraction, la systole pour ces trois types de personnes. Tirée de www.americanheart.org

1.2 Épidémiologie

L'insuffisance cardiaque est une pathologie qui touche 15 millions de personnes dans l'ensemble des pays industrialisés dont approximativement 5 millions aux États-Unis et 400 000 au Canada[2, 3]. La prévalence de cette pathologie est de 2-3% et atteint 8-20% chez les personnes âgées de 70 à 80 ans[4, 5]. L'insuffisance

cardiaque est une maladie qui survient principalement chez les personnes âgées de plus de 65 ans. En effet, la moyenne d'âge des patients est d'environ 75 ans[5]. Les coûts associés aux traitements et à l'hospitalisation de ces patients sont énormes. Ils ont été évalués à presque 10 millions de dollars en 2007 aux États-Unis[6]. Ces coûts représentent le double des coûts reliés au diagnostic et traitement du cancer.

Pour faciliter la classification et l'évaluation des patients atteints de cette pathologie, plusieurs classifications ont été établies. Les deux classifications les plus utilisées sont celles de la *New York Heart Association (NYHA)* basée sur les symptômes et la tolérance à l'effort du patient ou celle de *l'American Heart Association(AHA)* basée sur les stades de changements structurels du cœur associés à la gravité des symptômes (tableau 1.1).

ACC / AHA		NYHA	
Stades de l'insuffisance cardiaque basés sur la structure et les dommages au cœur		Sévérité de l'insuffisance cardiaque basée sur les symptômes et la capacité fonctionnelle	
Stade A	À haut risque de développer de l'insuffisance cardiaque. Aucune anomalie fonctionnelle ou structurelle identifiée; pas de signe ni de symptôme.	Classe I	Aucune limitation dans les activités physiques. Les activités physiques habituelles ne causent pas de fatigue, de palpitation ou de dyspnée.
Stade B	Maladie structurelle du cœur identifiée qui est fortement liée au développement d'insuffisance cardiaque mais sans signe ni symptôme.	Classe II	Légère limitation dans les activités physiques. Confortable au repos mais les activités habituelles amènent de la fatigue, des palpitations et de la dyspnée.
Stade C	Insuffisance cardiaque symptomatique avec la maladie structurale du cœur sous-jacente.	Classe III	Limitations marquées dans les activités physiques. Confortable au repos mais les activités physiques de faible intensité résultent en fatigue, palpitations et dyspnée.
Stade D	Maladie structurelle du cœur avancée et symptômes marqués d'insuffisance cardiaque au repos malgré un traitement médical optimal.	Classe IV	Tous les types d'activité physique créés un inconfort. Symptômes surviennent au repos.
<small>ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; NYHA = New York Heart Association Hunt et SA. <i>Circulation</i> 2005; 112: 182S-185S The Criteria of New York Heart Association and Criteria of Diagnostic of Disease of Heart and Great Vessels, 9th edition, Little Brown & Co, 1994, p.253- 256.</small>			

Tableau 1.1 – Classification de l'insuffisance cardiaque selon les anomalies structurales (AHA) ou selon la sévérité des symptômes touchant la capacité fonctionnelle (NYHA)

1.3 Causes

L'insuffisance cardiaque résulte de causes multiples. Plusieurs conditions peuvent évoluer et, éventuellement, créer une insuffisance du myocarde de type systolique et diastolique. Ces conditions peuvent être classées en six catégories : (1) l'insuffisance reliée à une anomalie du myocarde. Ces anomalies peuvent survenir

suite à d'une perte de myocytes (ex : infarctus du myocarde), d'une incoordination de la contraction (ex : bloc de branche gauche), d'une diminution de la force de contraction de causes investiguées (ex : cardiomyopathie) ou de la désorientation des cellules (ex : hypertrophie); (2) l'insuffisance principalement reliée à l'augmentation de la post-charge (hypertension); (3) l'insuffisance reliée à une anomalie valvulaire régurgitante ou sténotique; (4) l'insuffisance causée par une arythmie cardiaque persistante telle la tachycardie supra-ventriculaire; (5) l'insuffisance causée par une anomalie du péricarde ou suite à un épanchement pleural important; (6) finalement, une insuffisance reliée à des anomalies congénitales (ex : maladie d'Elstein)[1]. L'insuffisance cardiaque demeure un syndrome complexe dans lequel de multiples causes et mécanismes maladaptatifs sont impliqués.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés ayant un rôle dans l'apparition de l'insuffisance cardiaque (tableau 1.2). Le facteur de risque le plus important est une tension artérielle élevée. L'hypertension non traitée sur une longue durée peut entraîner de l'insuffisance cardiaque. Également, d'autres facteurs de risque tel que le sexe masculin, l'âge avancé, inactivité physique, le surpoids, le diabète, le tabagisme peuvent contribuer à l'apparition d'insuffisance cardiaque[3].

Facteurs de risque	Causes	
<ul style="list-style-type: none"> - HTA - sexe - âge - sédentarité - surpoids - tabagisme 	- anomalies intrinsèques du myocarde : Infarctus du myocarde Bloc de branche gauche Cardiomyopathies Hypertrophie cardiaque	
	- HTA	
	- anomalie valvulaire	
	- arythmie cardiaque	
	- anomalie du péricarde	
	- épanchement pleural	
-anomalie congénitale		

Tableau 1.2 – Facteurs de risque et causes de l’insuffisance cardiaque

1.4 Symptômes et signes de la maladie

Les trois symptômes caractéristiques de l’insuffisance cardiaque sont la dyspnée, la fatigue et l’intolérance à l’exercice. Dans les premiers stades de l’insuffisance cardiaque, la dyspnée est présente à l’effort seulement. L’évolution et la progression de la pathologie sont caractérisées par l’apparition de la dyspnée lors d’un effort léger ou au repos. Le principal mécanisme expliquant la dyspnée est la congestion pulmonaire. L’accumulation de liquide interstitiel ou intra-alvéolaire dans les alvéoles stimule les récepteurs juxtacapillaires J et produit une augmentation de la fréquence respiratoire. Une adaptabilité pulmonaire anormale, une augmentation de la résistance dans les voies aériennes, une fatigue des muscles respiratoires et/ou du diaphragme et la présence d’anémie peuvent également causer le phénomène de dyspnée retrouvé dans l’insuffisance cardiaque. Également, la fatigue et la dyspnée limitent la tolérance à l’effort des patients insuffisants cardiaques. La fatigue est expliquée par la diminution du débit cardiaque, par la

présence d'anomalies des muscles squelettiques ainsi que par d'autres facteurs de comorbidité comme l'anémie. Bien que ces trois symptômes soient présents dans la pathologie, ils peuvent également se retrouver chez des personnes obèses ou âgées. Par conséquent, les symptômes d'essoufflement et de fatigue ne permettent pas, à eux seuls, de diagnostiquer avec certitude l'insuffisance cardiaque. L'histoire clinique du patient est essentielle pour déterminer les facteurs de risque qui pourraient aider à diagnostiquer l'insuffisance cardiaque. Les signes objectifs de la maladie doivent être présents. La Société Canadienne de cardiologie présente les symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque sous forme de signes/symptômes typiques ou atypiques (tableau 1.3)[7]. Braunwald et al. présentent la pathologie sous forme de symptômes majeurs et mineurs (tableau 1.4)[8]. En plus des trois symptômes principaux présentés ci-dessus, Braunwald inclut aussi l'orthopnée, la dyspnée nocturne, l'oedème pulmonaire et des chevilles et la cachexie dans les symptômes majeurs présents dans la pathologie de l'insuffisance cardiaque.

Typique	Atypique
Dyspnée	Problèmes cognitifs
Orthopnée	Nausée
Dyspnée paroxysmale	Anorexie
Fatigue	Inconfort abdominal
Intolérance à l'effort	Oligurie
Toux	Sensation de congestion au niveau du cou
Gain de poids	Cyanose
Distension abdominale	
Nycturie	
Extrémités froides	
Oedème des membres inférieurs	

Tableau 1.3 – Signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque selon la Société canadienne de cardiologie

(adapté de Arnold 2006 [7])

Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
Dyspnée	Perte de poids
Orthopée	Toux
Œdème des chevilles	Nycturie
Œdème pulmonaire	Cyanose périphérique
Fatigue	Dépression
Intolérance à l'exercice	
Cachexie	

Tableau 1.4 – Symptômes majeurs et mineurs selon Braunwald

(adapté de Braunwald 2008 [8])

1.5 Pathophysiologie

La survie chez l'humain est basée sur le principe que les besoins en oxygène doivent être comblés. Ce principe est a été décrit par l'équation de Fick : $VO_2 = Q \times a-v(O_2)$ où VO_2 représente les besoins en oxygène, Q le débit cardiaque et $a-v(O_2)$ la différence artério-veineuse en oxygène. Par conséquent, le volume de sang qui est éjecté et qui circule dans l'organisme ainsi que la capacité des tissus à utiliser l'oxygène présent dans le sang sont deux facteurs principaux jouant sur la capacité du corps à répondre aux besoins de l'organisme en oxygène. Comme décrite précédemment, l'insuffisance cardiaque est une condition pathologique qui résulte en une diminution du débit cardiaque (Q). Le débit cardiaque est influencé par d'autres paramètres en suivant l'équation suivante : $Q = VES \times Fc$ où VES représente le volume d'éjection systolique et Fc la fréquence cardiaque. Pour faire varier le débit cardiaque, il suffit de varier soit le volume d'éjection systolique, soit

la fréquence cardiaque. Par conséquent, lorsque le débit cardiaque est diminué comme chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'organisme doit s'adapter et compenser afin de restaurer un débit cardiaque normal. La diminution du débit cardiaque peut-être relié à une diminution de la contractilité cardiaque (insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée) ou encore par diminution des volumes reliée à une diminution de compliance du ventricule gauche (insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche préservée)

L'adaptation de l'organisme se fait grâce à quatre mécanismes compensatoires principaux : (1) l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité du ventricule relié largement à l'action du système nerveux sympathique; (2) la vasoconstriction artérielle (3) l'augmentation de la précharge causant une réponse selon la loi de Frank-Starling; (4) l'hypertrophie ventriculaire et le remodelage.

(1) Augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité

La fréquence cardiaque est influencée principalement par le système autonome : sympathique et parasympathique. La stimulation du système sympathique augmente le rythme cardiaque ainsi que la force de contraction du cœur tandis que le système parasympathique diminue la fréquence et la contractilité cardiaque. Le rythme cardiaque est déterminé par l'équilibre entre l'effet excitateur du système sympathique et l'effet inhibiteur du système parasympathique.

Le système autonome reçoit de l'information de différents récepteurs et ajuste la fréquence cardiaque afin de maintenir un débit cardiaque constant. Parmi ces récepteurs, nous retrouvons les barorécepteurs, les chémorécepteurs et les métaborécepteurs.

Les barorécepteurs se trouvent dans la paroi de la crosse de l'aorte, du sinus carotidien, des carotides internes et externes ainsi que dans les grosses artères du cou et du thorax. Les barorécepteurs réagissent aux variations dans la pression sanguine. Leur activation vient inhiber la vasoconstriction et vient réduire la fréquence cardiaque en réduisant l'activité sympathique cardiaque.

Les chémorécepteurs se trouvent aussi dans la crosse de l'aorte ainsi que dans l'embranchement des artères carotides communes. Ces récepteurs réagissent aux modifications dans la concentration en oxygène artériel, en dioxyde de carbone et en ions H^+ . Lors de ces changements, les chémorécepteurs stimulent le système sympathique afin d'augmenter le rythme cardiaque.

Les métaborécepteurs se trouvent dans l'interstitium du muscle squelettique et ont deux rôles principaux. Premièrement, les métaborécepteurs transmettent les informations nociceptives du muscle vers le système nerveux central. Deuxièmement, les décharges afférentes des métaborécepteurs musculaires entraînent par voie réflexe une activation cardiovasculaire et respiratoire[9, 10].

La figure 1.2 montre l'importance des deux systèmes entre un sujet sain et un sujet insuffisant cardiaque. Le système sympathique des sujets sains (A) reçoit des influx nerveux inhibiteurs de la part des barorécepteurs artériels et cardio-pulmonaires. Chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque (B), le système sympathique est activé via les influx nerveux excitateurs des barorécepteurs et des chémorécepteurs artériels. L'activation du système sympathique permet la libération d'un neurotransmetteur, la noradrénaline(NE), ce qui crée une hausse de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction artérielle. En suivant l'équation décrite précédemment, l'augmentation de la fréquence cardiaque permet de maintenir un débit cardiaque constant malgré une baisse du volume d'éjection systolique.

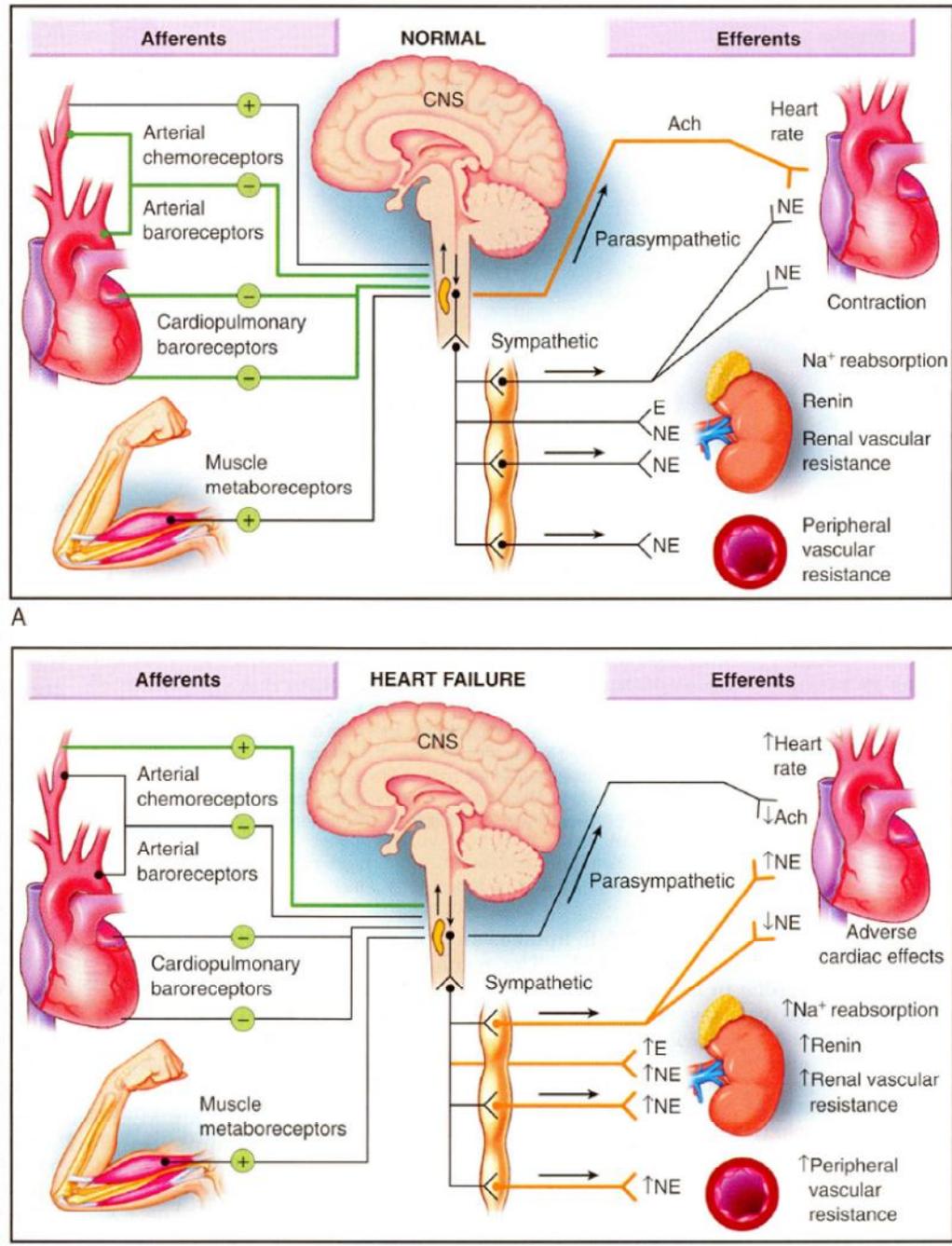


Figure 1.2 – Régulation de la fréquence cardiaque

La figure du haut montre l'activité sympathique et parasympathique d'un sujet sain comparé à un sujet atteint d'insuffisance cardiaque dans la figure du bas. Le système sympathique est inhibé et le parasympathique activé chez le sujet sain et l'inverse chez le sujet atteint. Tirée de Floras [8, 11]

(2) La vasoconstriction

La vasoconstriction dans la condition pathologique de l'insuffisance cardiaque permet de garder le sang dans les régions de l'organisme qui sont vitales (cerveau, rein, cœur). Le sang est redistribué principalement aux circulations coronarienne et cérébrale. La vasoconstriction permet aussi de maintenir une pression sanguine suffisante pour transférer l'oxygène et les nutriments de la circulation aux tissus. Les principales hormones assurant ce rôle sont la noradrénaline, l'angiotensine II, endothéline-1 et l'arginine-vasopressine. La noradrénaline et l'angiotensine II ont été discutées précédemment. L'endothéline-1 est libérée par l'endothélium vasculaire et se trouve augmentée chez les insuffisants cardiaques. L'arginine-vasopressine est une hormone hypophysaire qui permet de réguler l'osmolarité plasmatique et la réabsorption d'eau au niveau des reins.

(3) L'augmentation de la précharge

La précharge ou le volume télédiastolique (VTDVG) représente le volume de sang se trouvant dans le ventricule gauche à la fin de la diastole. La précharge est influencée par la durée de la systole et par le retour veineux. L'accélération de la fréquence cardiaque mentionnée précédemment comme mécanisme compensatoire limite l'augmentation de la durée de la systole. Par conséquent, la précharge est augmentée par la modification du retour veineux via l'augmentation du volume sanguin.

L'insuffisance cardiaque amène une diminution de la perfusion rénale causée par la baisse du débit cardiaque et par la redistribution du sang aux organes

vitaux. Le système rénal interprète cette hypoperfusion comme un volume sanguin insuffisant et stimule la rétention d'eau et de sodium. Également, le SNS activé favorise la libération de la rénine. L'activation du système rénine-angiotensine aldostérone stimule aussi la rétention hydrique et sodique en suivant le schéma suivant :

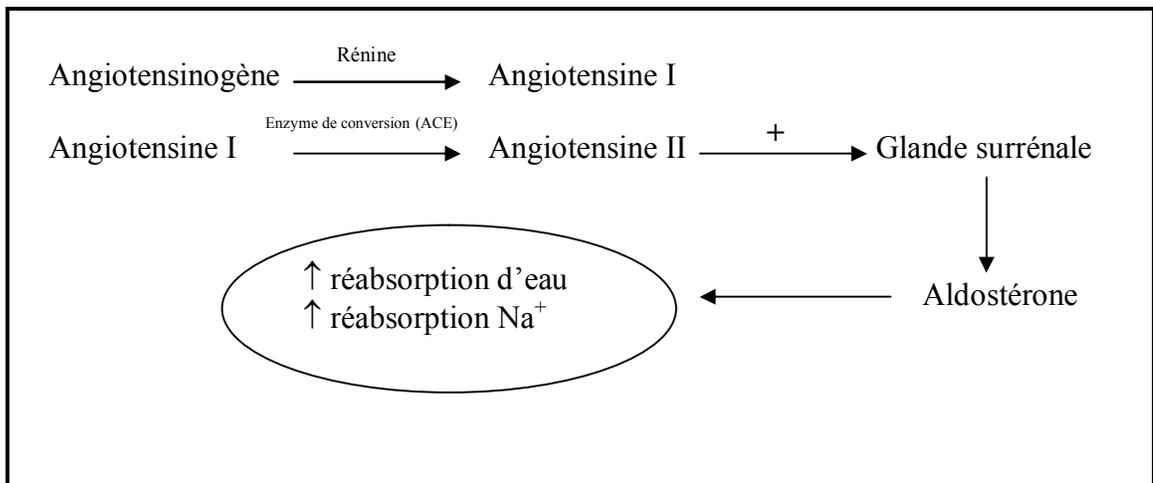


Figure 1.3 – Système rénine-angiotensine aldostérone

Ceci mène à une augmentation du volume sanguin et du retour veineux. Cette augmentation du volume sanguin permet d'augmenter le volume télédiastolique du ventricule gauche ou la précharge.

La loi de Frank-Starling stipule que les sarcomères des fibres musculaires doivent présenter une longueur optimale d'étirement afin de développer une force maximale. L'étirement de la fibre musculaire permet à plus de têtes de myosine de s'accrocher aux filaments d'actine. Ces liaisons représentent le concept fondamental de la contraction musculaire. Plus il y a de liaisons, plus la force de

contraction est élevée. La figure 1.4a représente la relation entre la longueur du sarcomère et la force engendrée. La longueur optimale serait aux alentours de $2,22\mu\text{m}$. La figure 1.4b montre que pour la même concentration de calcium dans le sarcomère, un sarcomère ayant une longueur de $2,15\mu\text{m}$ développe environ quatre fois plus de force qu'un sarcomère de $1,65\mu\text{m}$. Le calcium s'attache à la troponine, protéine des filaments minces. Ceci permet l'interaction entre les filaments minces et épais du sarcomère pour débiter une contraction. Une plus grande quantité de calcium libéré par le réticulum sarcoplasmique de la fibre musculaire mobilise plus de filaments et permet davantage d'interaction entre ceux-ci.

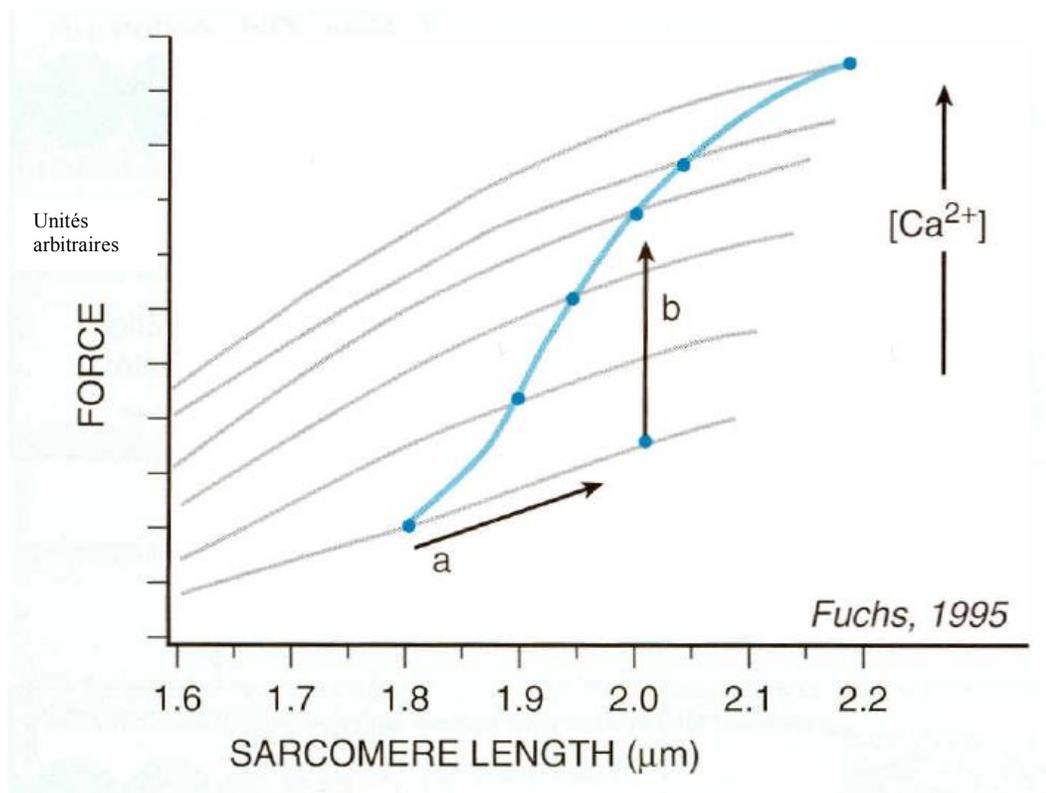


Figure 1.4a – Loi de Starling – Effet de la longueur du sarcomère sur la force tensionnelle développée

La longueur du sarcomère a une influence sur la force de la contraction. L'augmentation de la longueur du sarcomère va engendrer une augmentation de la force de contraction. Tiré de Holubasch et al. [12]

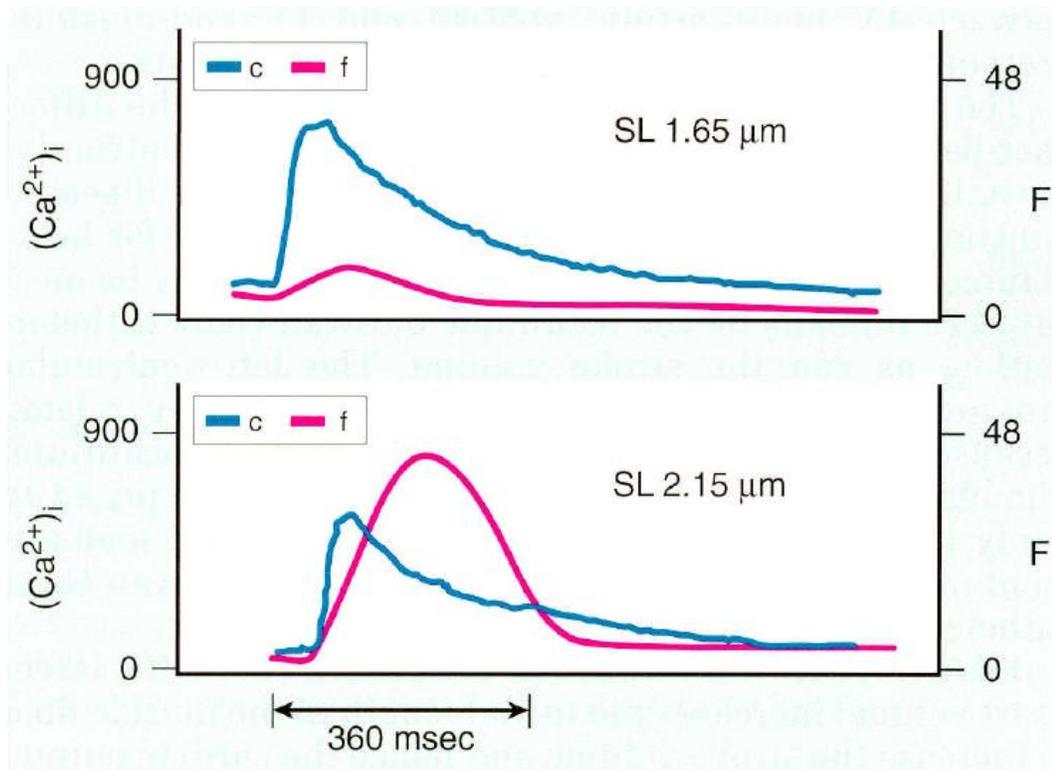
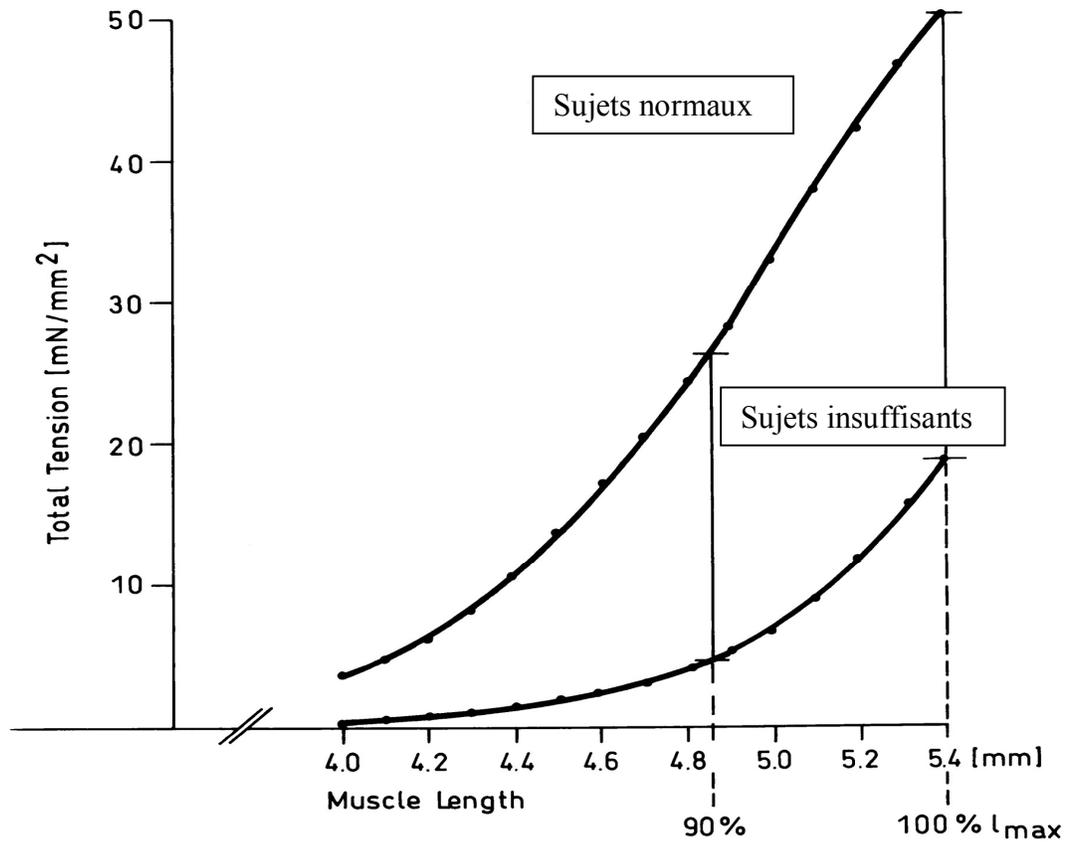


Figure 1.4b – La force développée par le sarcomère avec une concentration similaire en calcium selon la longueur d'étirement

La courbe c représente la libération du calcium dans le sarcomère. La courbe f montre la force qui est déployée par le muscle suite à la libération du calcium. SL décrit la longueur du sarcomère. À une longueur de sarcomère de $1.65\mu\text{m}$, une force libération de calcium produit une faible augmentation de la force. À une longueur de sarcomère de $2.65\mu\text{m}$, une plus faible libération de calcium engendre une grande force de contraction. Tiré de Braunwald et al. [8]

Dans un contexte d'une contraction cardiaque, l'augmentation du volume télédiastolique du VG (VTDVG) étire les sarcomères du ventricule gauche ce qui augmente leur force de contraction. Le volume d'éjection systolique est, par conséquent, augmenté. Chez un sujet défaillant cardiaque, l'augmentation de la précharge et de la force de contraction est un des premiers mécanismes développés afin de maintenir un débit cardiaque stable. Cependant à long terme, le cœur de l'insuffisant cardiaque se fatigue. L'augmentation de la précharge ne permet plus d'augmenter la force de contraction car le cœur est déjà sollicité au maximum. La loi de Starling est anormale en insuffisance cardiaque. En effet, il y a rapidement atteinte de la tension maximale développée suite à l'absence d'augmentation de la tension malgré l'augmentation de la longueur des sarcomères. La figure 1.5 compare la force développée par un cœur insuffisant versus un cœur normal pour une longueur d'étirement du muscle cardiaque.



Holubarsch, C. et al. Circulation 1996;94:683-689

Figure 1.5 - La force totale développée en fonction de la longueur d'étirement du muscle chez les insuffisants cardiaques versus les sujets normaux

Pour une même longueur d'étirement du muscle, la force tensionnelle développée par le sujet insuffisant cardiaque est inférieure au sujet sain. Tirée de Holubarsch 1996 [12]

(4) Le remodelage ventriculaire

L'insuffisance cardiaque mène un remodelage des deux ventricules. Le remodelage rassemble l'ensemble des changements dans les cellules myocardiques

(grosueur, forme, fonction) et de la matrice extracellulaire qui viennent affecter la fonction du cœur. Le remodelage est initié vraisemblablement par une suractivation d'hormones telles que l'angiotensine II, la noradrénaline, endotheline-1, l'aldostérone ainsi que des cytokines inflammatoires (surtout le facteur de nécrose tumoral- α). Il y a destruction des myocytes par des phénomènes de nécrose et d'apoptose. Ces agents mentionnés plus haut favorisent la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène fibreux. Le myocarde devient alors fibrosé et rigide ce qui détériore sa fonction contractile. Plusieurs autres mécanismes biologiques et physiologiques sont impliqués dans le remodelage ventriculaire. La figure 1.6 résume les principaux mécanismes.

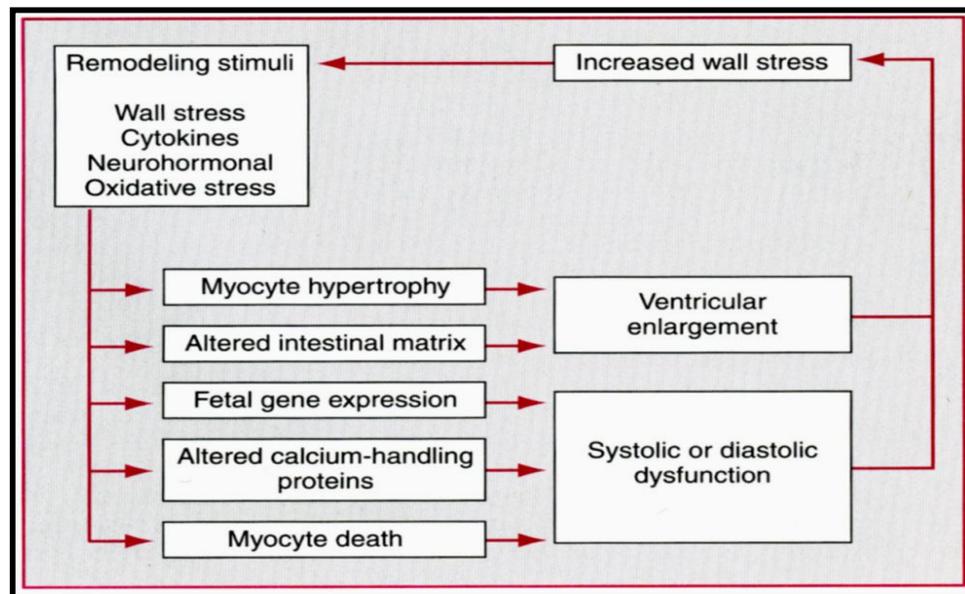


Figure 1.6 – Remodelage ventriculaire

Le remodelage survient suite à des stimuli tels le stress mural, la présence de cytokine, le stress oxydatif et des stimuli neurohormonaux. Le remodelage crée une hypertrophie des myocytes, une altération de la matrice intestinale, modification de l'expression de gènes, une altération de la liaison calcium-protéine et la mort de myocytes. Ces modifications entraînent un élargissement ventriculaire et une dysfonction systolique ou diastolique. Tiré de Braunwald et al. [8]

Le remodelage cardiaque inclut aussi le phénomène d'hypertrophie du ventricule. L'hypertrophie ventriculaire est décrite comme l'augmentation de la masse musculaire du ventricule causée par la perte des cellules myocardiques suite à un processus de nécrose ou d'apoptose et par la réponse à des mécanismes de compensation. Cette hypertrophie est nécessaire afin de compenser et de maintenir les fonctions contractiles du cœur pour répondre à la demande. Il existe deux types

d'hypertrophie : concentrique et excentrique (figure 1.7). L'hypertrophie concentrique survient suite à une surcharge de pression créée par l'hypertension et par la vasoconstriction soutenue.

En effet, la vasoconstriction périphérique et l'hypertension artérielle augmentent le travail cardiaque en augmentant la résistance à l'éjection systolique. Par conséquent, l'hypertension et les mécanismes de vasoconstriction viennent augmenter la post-charge. Donc, le cœur a besoin d'une plus grande force pour éjecter le sang dans l'organisme.

L'hypertrophie concentrique amène une augmentation de l'épaisseur de la paroi ventriculaire sans ou avec peu d'élargissement de la cavité. L'hypertrophie excentrique, principalement retrouvée chez les insuffisants cardiaques, survient en réponse à une surcharge volumique dans le ventricule gauche ce qui augmente la pression murale lors de la diastole.

La surcharge volumique est créée par l'augmentation du volume sanguin circulant suite à l'activation du système rénine-angiotensine. L'augmentation du volume sanguin vient augmenter la pré-charge. Le cœur travaille davantage car il doit pousser une plus grande quantité de sang dans l'organisme.

Ce type d'hypertrophie crée un allongement des myocytes produisant un élargissement de la cavité ventriculaire avec une légère augmentation de l'épaisseur des parois. L'agrandissement de la cavité augmente l'énergie nécessaire pour

augmenter la pression dans les parois du ventricule et éjecter le sang. La Loi de Laplace stipule que plus la cavité du cœur est grande, plus la force nécessaire pour développer une pression donnée est élevée[13]. Par conséquent, l'hypertrophie excentrique éjecte plus de sang mais ceci se fait aux dépens d'un coût énergétique plus élevé.

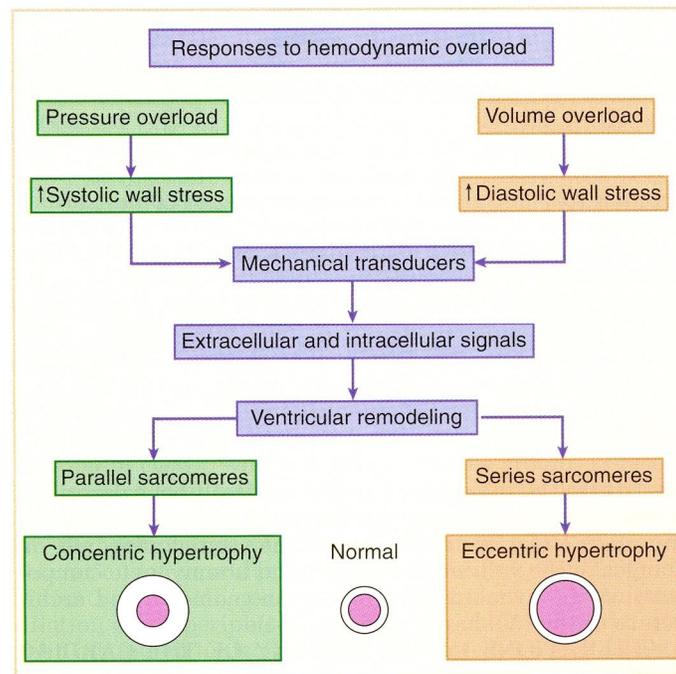


Figure 1.7 – Mécanismes contribuant à l'hypertrophie

Des changements hémodynamiques tels d'augmentation du stress mural systolique ou diastolique en raison d'une augmentation de la pression ou du volume sanguin engendrent un mécanisme de remodelage ventriculaire. L'hypertrophie peut se faire par l'ajout de sarcomères parallèle (hypertrophie concentrique) ou par l'ajout de sarcomères en série (hypertrophie excentrique). Tiré de Braunwald et al. [8]

L'ensemble des mécanismes compensatoires permet de rétablir à court terme le débit cardiaque. Cependant, l'activation prolongée de ces mécanismes compensatoires à long terme détériore la condition cardiaque et aggrave la pathologie.

Chapitre 2 – Mécanisme de l'intolérance à l'effort chez le patient insuffisant cardiaque

La capacité à réaliser un effort physique demande la contribution non seulement du système cardiaque et circulatoire mais également, du système ventilatoire et du fonctionnement musculaire. En effet, l'activité physique nécessite l'interaction de plusieurs mécanismes pour répondre à l'augmentation des besoins en énergie de l'organisme. Wasserman[14] a schématisé et illustré l'interdépendance de chacun des entités et systèmes ainsi que le rôle de diverses conditions médicales sur les systèmes (figure 2.1).

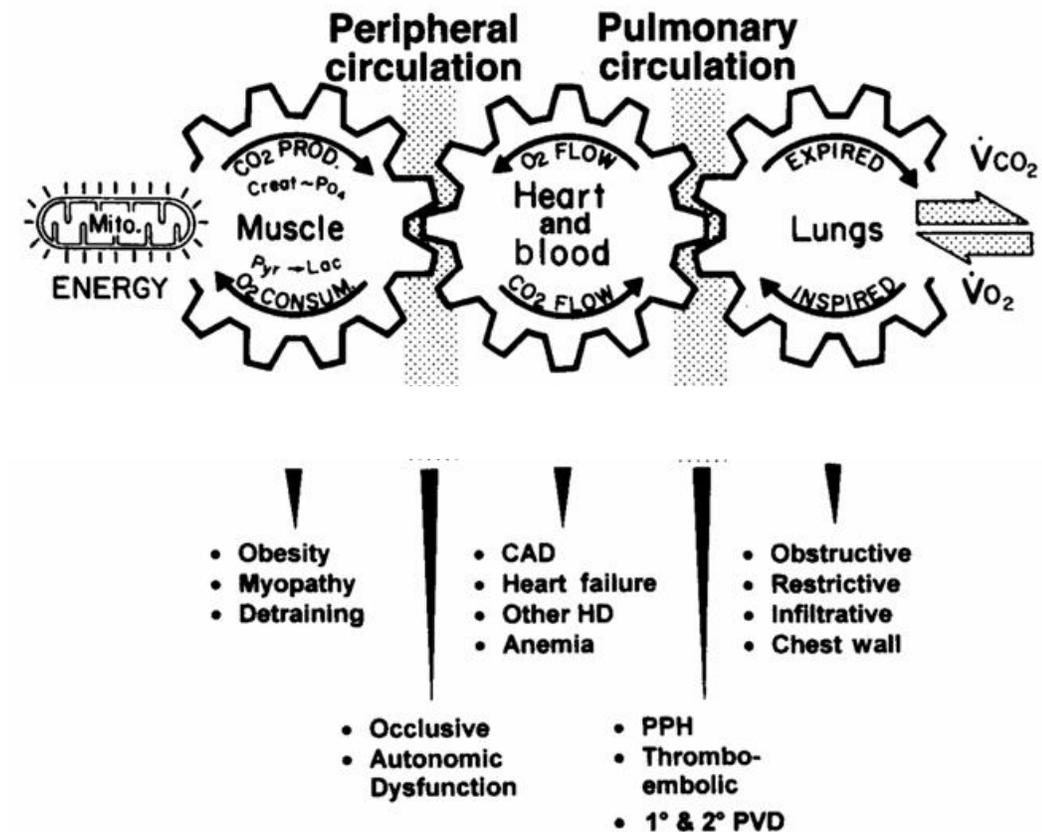


Figure 2.1 – Modèle multi-systémique de l'exercice

La production d'énergie par la mitochondrie dépend du bon fonctionnement des poumons, du cœur, des muscles et de la circulation pulmonaire et périphérique. Une dysfonction dans un des systèmes va compromettre la production d'énergie par la mitochondrie. Plusieurs pathologies peuvent affecter l'engrenage comme l'obésité, le déconditionnement, les maladies pulmonaires et cardiaques. Tiré de Wasserman et al. [14]

Un trouble au niveau de la circulation ou des fonctions pulmonaires va affecter de façon significative la capacité à réaliser un effort physique qu'un trouble

cardiaque ou une dysfonction musculaire. Par conséquent, la capacité à l'exercice dépend de la réserve dans chacun des systèmes de même que leur interdépendance.

L'intolérance à l'exercice est une conséquence prédominante définissant même l'insuffisance cardiaque, celle-ci étant associée à une fatigue excessive et une dyspnée marquée. Les études sur l'insuffisance cardiaque et l'exercice ont démontré que les sujets atteints d'insuffisance avaient une VO_{2peak} moyenne de 8-21 mL/kg.min, ce qui équivaut à environ 50% de la VO_{2peak} d'un sujet sain[15]. Une faible VO_{2peak} démontre une incapacité à réaliser les activités de la vie quotidienne demandant un certain effort physique. Par conséquent, la qualité de vie de ces patients est très affectée.

La diminution de la capacité aérobie peut être expliquée en analysant les paramètres affectant la consommation d'oxygène. La consommation d'oxygène est expliquée par l'équation de Fick[14] : $VO_2 = Q \times (A-V)O_2$, où Q représente le débit cardiaque et (A-V)O₂ la différence artério-veineuse en oxygène. Par conséquent, la consommation d'oxygène varie selon une composante centrale (Q) et une composante périphérique (A-V). Ces deux composantes sont elles-mêmes affectées par d'autres éléments tel qu'illustrés dans la figure 2.2. Ces deux composantes sont affectées de façon significative chez le patient porteur d'IC

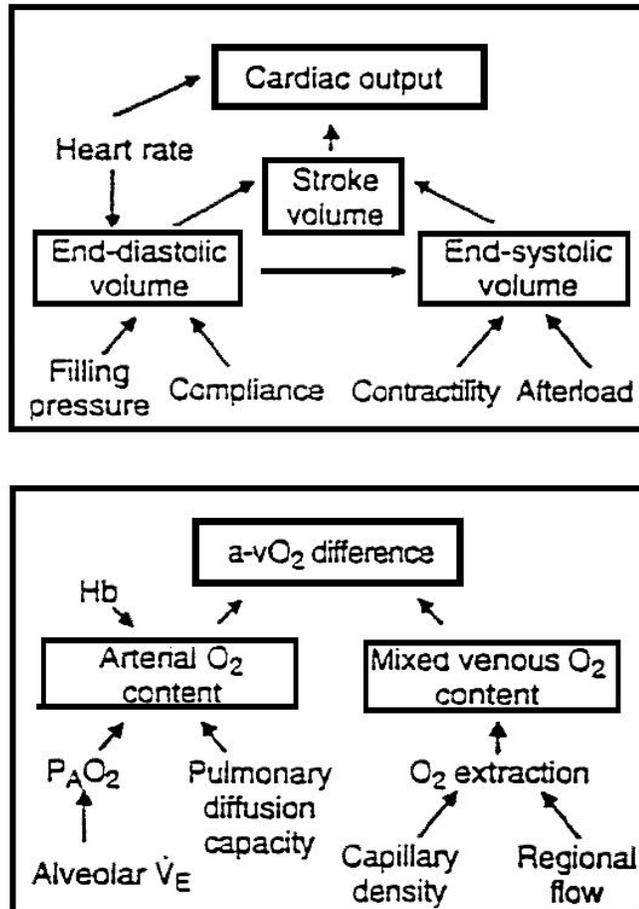


Figure 2.2 – Représentation graphique des éléments centraux et périphériques affectant la consommation d'oxygène chez l'humain

(Tiré de Myers 1996 [16])

2.1 Composante centrale

Par définition, l'insuffisance cardiaque par cause systolique ou diastolique crée une diminution du débit cardiaque. En effet, les études ont démontré que le débit cardiaque était diminué d'environ 40% chez les insuffisants cardiaques symptomatiques comparé aux sujets sains dépendant de la sévérité de la maladie et de la comorbidité associée telle l'anémie ou le diabète[17, 18]. Cette diminution

peut être le résultat soit d'une diminution du volume d'éjection systolique et/ou d'une baisse de la fréquence cardiaque à l'exercice comme le montre l'équation suivante : $Q = VES \times Fc$. Ainsi, la diminution du débit cardiaque dans la pathologie de l'insuffisance cardiaque provient principalement d'une baisse du volume d'éjection systolique mais aussi d'une fréquence cardiaque diminuée. En effet, le volume d'éjection systolique est diminué de 40 à 50% chez les sujets atteints comparé aux sujets sains [17, 18]. Ce trouble est causé soit par une incapacité à augmenter le volume télédiastolique du ventricule gauche pour l'insuffisance cardiaque diastolique ou l'incapacité à diminuer le volume télésystolique du ventricule gauche pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée. En plus d'un changement dans le volume d'éjection systolique, plusieurs études ont récemment montré une altération significative de la fréquence cardiaque à l'effort relié à la diminution des récepteurs β_1 -adrénergiques expliquant l'incompétence chronotrope [18, 19].

Les aspects hémodynamiques centraux ne semblent pas expliquer complètement l'intolérance à l'effort chez ces patients. Les études ayant normalisé le débit cardiaque à l'aide de médicaments ou d'interventions n'ont pas observé d'amélioration significative de la tolérance à l'effort de façon consistante [20, 21]. Également, il est maintenant bien démontré que la mesure des fonctions cardiaques, principalement la fraction d'éjection, ne corrèle pas avec la tolérance à l'effort [22-24]. Conséquemment, les facteurs périphériques et pulmonaires occupaient une

place prédominante dans l'explication de l'intolérance à l'exercice chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

2.2 Anomalies périphériques

La masse musculaire, la concentration d'enzymes oxydatives, le contenu en substrat, le type de fibres musculaires, l'activation adrénergique, la livraison de l'oxygène aux tissus sont des déterminants influençant le choix du métabolisme à utiliser pour fournir l'énergie aux muscles[25]. Également, la redistribution du volume sanguin des viscères vers les muscles lors d'un effort physique est un mécanisme physiologique d'adaptation afin de permettre de répondre à une demande accrue en oxygène des muscles. La plupart de ces paramètres se trouvent affectés négativement chez les insuffisants cardiaques. Deux phénomènes importants surviennent chez les patients insuffisants cardiaques : une hypoperfusion des muscles squelettiques ainsi qu'un déconditionnement musculaire. Il s'en suit des modifications structurales et fonctionnelles significatives au niveau périphérique.

2.2.1 Hypoperfusion des muscles squelettiques

Les muscles squelettiques sont affectés de façon significative par la diminution du débit cardiaque dans la pathologie de l'insuffisance cardiaque. En plus de cette incapacité à augmenter le débit cardiaque, la vasodilatation des artérioles au niveau musculaire ainsi que la diminution de la résistance vasculaire

en réponse à un effort physique ne s'effectuent pas efficacement dans cette condition [20, 23, 26, 27]. En effet, la stimulation sympathique et l'activation du système rénine-angiotensine viennent augmenter la rétention d'eau et de sodium. À long terme, une forte concentration de sodium dans le sang vient diminuer la capacité élastique vasculaire. Donc, les artérioles peuvent plus difficilement s'agrandir et se rapetisser à la demande. Également, la libération de certains agents vasodilatateurs dans l'endothélium vasculaire tel oxyde nitrite, endothéline et la prostaglandine sont diminués chez les sujets insuffisants ce qui diminue d'autant plus la vasodilatation.

Par conséquent, les mécanismes compensatoires permettant de maintenir un débit cardiaque constant amènent des aspects négatifs importants qui affectent la vascularisation musculaire. [28]. De plus, il existe vraisemblablement un remodelage au niveau des artérioles de résistance structurelle.

2.2.2 Déconditionnement des muscles squelettiques

Le déconditionnement musculaire n'est pas un phénomène uniquement relié à l'insuffisance cardiaque ou aux pathologies cardiaques. Le déconditionnement musculaire survient chez toute personne qui, pour une période prolongée, devient complètement sédentaire (ex : alitement prolongé). Ce n'est alors pas surprenant d'observer chez les sujets insuffisants cardiaques un déconditionnement ainsi qu'une atrophie musculaire puisque ceux-ci sont très souvent peu actifs dû à leur condition. Ce déconditionnement se décrit comme une atrophie des muscles,

principalement dans les fibres de type I[29]. Ce changement de distribution dans les types de fibres musculaires a été observé dans d'autres études. Sullivan et al. ont étudié l'histologie musculaire du vaste latéral chez des sujets insuffisants cardiaques versus des sujets normaux. Les résultats montrent un pourcentage réduit de fibres de type I chez les insuffisants cardiaques ($36\pm 7\%$ versus $52\pm 22\%$) ainsi qu'un pourcentage augmenté des fibres rapides de type IIb ($24\pm 9\%$ versus $11\pm 12\%$). La capillarité dans les fibres de type I et IIa était diminuée chez les patients. Également, cette étude a observé, par résonance magnétique, une diminution de la capillarité dans les fibres de type I et IIa et une présence accrue d'eau et de gras dans les muscles[28]. La présence d'eau et de gras amène l'hypothèse que l'atrophie musculaire observable visuellement est vraisemblablement sous-estimée comparé à l'état réel du muscle. La présence d'eau et de gras diminue la présence de fibres musculaires actives. Aussi, le métabolisme aérobie du muscle est affecté négativement par ce déconditionnement musculaire. Le volume et le nombre de mitochondries ainsi que la concentration des enzymes oxydatives sont diminués dans les muscles des patients souffrant d'insuffisance cardiaque [28]. En ayant une diminution des mitochondries, l'organisme est moins en mesure d'utiliser le système aérobie pour fournir de l'énergie à l'organisme. La chaîne respiratoire, une étape importante dans l'oxydation des substrats en énergie, se situe dans les membranes internes des mitochondries. La diminution du nombre de mitochondries limite l'oxydation de la synthèse d'ATP par le système aérobie.[30]

2.2.3 Pathophysiologie de la dyspnée

L'intolérance à l'exercice est caractérisée par une fatigue précoce et une hyperpnée [31, 32]. L'hyperpnée survient suite à la stimulation des récepteurs sensoriels qui activent la ventilation situés dans plusieurs organes [33, 34]. Les récepteurs pouvant créer une hyperpnée sont les barorécepteurs vasculaires dans les oreillettes, dans les artères pulmonaires qui sont stimulés par l'augmentation de la pression; les chémorécepteurs qui répondent à une hausse de la pression partielle de dioxyde de carbone et à une augmentation de l'acidité; les mécanorécepteurs des muscles squelettiques et les muscles de la respiration réagissant aux mouvements et à l'étirement du complexe tendineux de Golgi; finalement les propriocepteurs situés dans le réseau vasculaire des poumons qui entrent en action suite à l'étirement des vaisseaux sanguins pulmonaires[34]. L'ensemble de ces récepteurs, lorsque stimulés, provoquent un phénomène d'hyperpnée.

Premièrement, lors d'un exercice demandant un effort physique, la ventilation augmente pour répondre à la hausse des besoins en oxygène. Pour ce faire, plus d'alvéoles sont recrutées pour les échanges gazeux. Également, une augmentation du débit cardiaque est nécessaire pour amener du sang aux lits capillaires pulmonaires irriguant les nouveaux alvéoles recrutés. Les lobes pulmonaires supérieurs sont légèrement moins bien perfusés que les lobes inférieurs dû à la gravité. Cela crée un déséquilibre naturel entre la perfusion et la ventilation dans les voies aériennes supérieures. Ce déséquilibre est amplifié

chez les insuffisants cardiaques dû à leur difficulté d'augmenter le débit cardiaque. Par conséquent, la pression qu'exerce le sang sur les capillaires dans les voies aériennes inférieures est augmentée ce qui les rend plus susceptible de développer un œdème interstitiel et une baisse de l'adaptabilité pulmonaire (c'est-à-dire la capacité du poumon à se modifier aisément suivant les changements) limitant les échanges gazeux dans ces alvéoles. Ce phénomène produit à nouveau un déséquilibre dans la perfusion-ventilation et crée une vasoconstriction dans ces vaisseaux puisque le sang n'arrive pas à être oxygéné de manière optimale. Il y a augmentation des anomalies ventilation/perfusion. Le volume mort physiologique augmente suite à la fermeture de ces alvéoles [33, 35, 36].

Deuxièmement, les changements hémodynamiques pulmonaires produisent des modifications dans le parenchyme pulmonaire. Une hypertrophie de la média des artères, artérioles et veines pulmonaires est observée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque[33]. Également, la congestion vasculaire chronique retrouvée chez ces patients amène un élargissement des capillaires alvéolaires, un recrutement de fibroblastes et de l'œdème au niveau des alvéoles. La pathologie de l'insuffisance cardiaque est aussi très souvent associée à d'autres pathologies pulmonaires telle la maladie pulmonaire chronique qui constitue à augmenter les symptômes de dyspnée.

Troisièmement, l'adaptabilité pulmonaire joue aussi un rôle dans la présence d'une dyspnée accrue chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. En effet, les changements histologiques et la présence d'œdème augmentent la rigidité des

poumons[37]. L'effort nécessaire pour créer l'entrée d'air dans les poumons est supérieur ce qui augmente la demande en oxygène. Également, les changements et l'œdème diminuent la capacité de diffusion des gaz dans les alvéoles[38, 39]. Les échanges gazeux se font moins bien et contribuent aussi à perturber la ventilation.

Finalement, la dyspnée peut résulter d'une incapacité des muscles respiratoires de répondre à la demande. Cette incapacité peut être causée par une faiblesse des muscles, un manque d'endurance ou une ischémie [40, 41]. La limitation de l'augmentation du débit cardiaque à l'effort produit une ischémie dans les muscles de la respiration et nécessite le recrutement des muscles accessoires plus rapidement[40]. Par conséquent, une plus grande masse musculaire est impliquée pour la respiration ce qui augmente la demande en oxygène et ainsi crée une dyspnée exagérée.

Sullivan et al. ont montré la réponse respiratoire et cardiaque chez des sujets sains et des sujets insuffisants cardiaques [18, 42]. La figure 2.3 montre les paramètres cardiaques et la figure 2.4 illustre les paramètres ventilatoires.

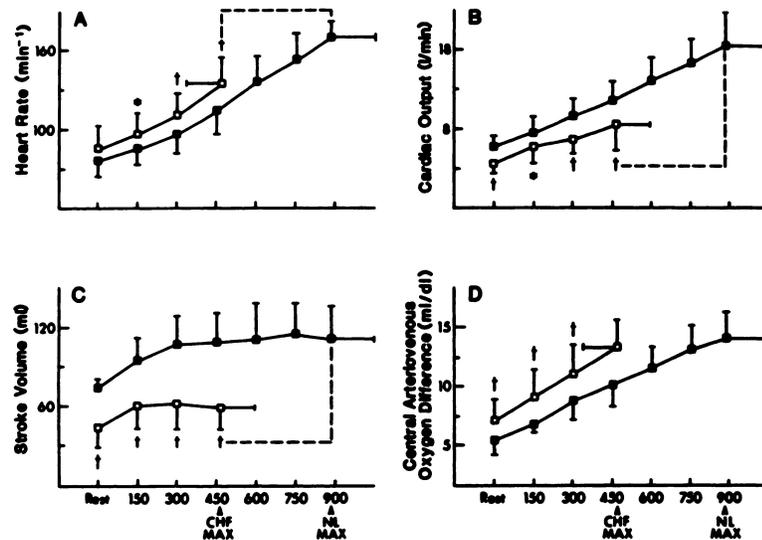


Figure 2.3 – Évolutions de plusieurs paramètres cardiaques à l'effort chez les insuffisants cardiaques comparés à des sujets sains

Les points blancs représentent les sujets insuffisants cardiaques, les points noirs les sujets sains. A) la fréquence cardiaque est plus élevée chez les sujets insuffisants et la fréquence maximale atteinte est inférieure à celle atteinte par les sujets sains. B) Le débit cardiaque des sujets atteints n'augmente que très peu à l'effort comparé à une augmentation importante chez les sujets sains. C) Le volume d'éjection augmente légèrement entre le repos et le début de l'effort chez les patients. Le volume reste stable malgré la hausse de la charge de travail. Chez les sujets sains, l'augmentation entre le repos et l'effort est marquée et se stabilise par la suite. D) La différence artériovoineuse augmente au cours du test chez l'ensemble des sujets. Les patients montrent une différence artériovoineuse supérieure aux sujets sains pour la même charge de travail. Tirée de Sullivan 1992[42]

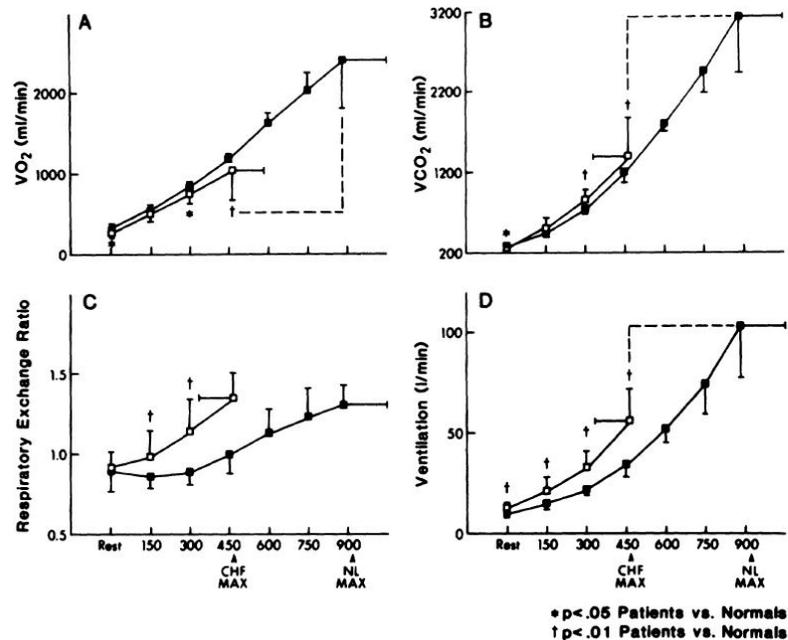


Figure 2.4 – Évolutions de plusieurs paramètres ventilatoires à l'effort chez les insuffisants cardiaques comparés à des sujets sains

Les points blancs représentent les sujets insuffisants cardiaques. Les points noirs les sujets sains. A)B) La consommation maximale d'oxygène (VO_2) et le volume d'éjection de dioxyde de carbone (VCO_2) des sujets insuffisants suivent la même progression que les sujets sains mais le $\text{VO}_{2\text{peak}}$ et le $\text{VCO}_{2\text{peak}}$ est beaucoup plus faible que ceux des sujets sains. C) En raison de l'atteinte des capacités maximales plus rapidement chez les sujets atteints, le ratio d'échange gazeux (RER) progresse plus rapidement vers un maximum d'environ 1.1- 1.5 similaire aux sujets sains. D) La ventilation des sujets atteints à l'effort suit celle des sujets sains mais est limitée à un niveau inférieur à celle des sujets sains. Tirée de Sullivan 1992 [42]

Chapitre 3 – Traitements

Le traitement de l'insuffisance cardiaque est multifacette. En effet, il comporte trois principaux aspects : (1) la prévention de la maladie et la modification des habitudes de vie de l'insuffisant cardiaque c'est-à-dire le traitement non-pharmacologique, (2) les traitements pharmacologiques et (3) les appareils implantables. Ces traitements ont pour but d'améliorer la qualité de vie des patients, de diminuer les symptômes, de diminuer le taux d'hospitalisation, de ralentir la progression de la maladie et finalement de prolonger la vie[43, 44].

3.1 Prévention de la maladie et la modification des habitudes de vie

La prévention des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque implique la modification des habitudes alimentaires et habitudes de vie et l'adoption d'un mode de vie actif. Ces modifications tendent à réduire ou à éliminer les facteurs de risques tels le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète ainsi que la sédentarité.

3.1.1 Habitudes alimentaires

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent modifier leurs habitudes alimentaires afin de s'adapter aux restrictions de sodium (<2-3g/jour ou <1-2g/jour pour l'insuffisance cardiaque sévère) et de liquide (< 1.5-2L/jour)[44]. Une forte consommation de sel et de liquide chez les patients insuffisants cardiaques augmente grandement les risques de développer un œdème pulmonaire.

En effet, puisque le cœur des insuffisants cardiaques est incapable d'avoir un débit suffisant pour répondre aux besoins de l'organisme, le surplus du volume sanguin engendré par la prise de liquide ou de sodium va s'accumuler dans la circulation pulmonaire et augmenter la pression dans les vaisseaux sanguins de cette région. L'augmentation de la pression dans ces vaisseaux va engendrer un déplacement de sang des vaisseaux vers les alvéoles pulmonaires et provoque un œdème pulmonaire[43, 45]. Également, une modification de l'alimentation visant à réduire le surplus de poids, réduire le tabagisme et à limiter la consommation d'alcool et de caféine permet de diminuer les facteurs de risque associés au diabète, à la haute tension artérielle ou au syndrome métabolique. La caféine augmente la fréquence cardiaque et ajoute une surcharge au myocarde qui est déjà affaibli chez les insuffisants cardiaques[46].

3.1.2 Habitudes d'activité physique

Au début des années 1980, l'activité physique était strictement proscrite pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Ces mentalités ont bien changé depuis ces années. Maintenant, l'activité physique fait partie du traitement et de la réadaptation de ces patients. Une multitude d'études ont été réalisées sur ce sujet afin de démontrer, premièrement, la sécurité de la pratique d'activité physique chez cette clientèle et, deuxièmement, les bienfaits qu'elle peut apporter sur la capacité de travail de même que sur les fonctions musculaires chez les patients.

En effet, la pratique régulière d'activité physique chez les sujets insuffisants stables mène à une diminution du taux de mortalité, du taux de mort subite ainsi que du taux d'évènements divers tel que l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou l'apparition d'arythmies cardiaques [47, 48]. Une étude importante, HF-ACTION, a démontré que la pratique d'activité physique régulière chez ces patients améliorerait le statut de santé dans les trois premiers mois. Après les trois premiers mois, l'état de santé restait stable. Cette étude comprend 2331 patients insuffisants cardiaques suivis en moyenne durant 2,5 années [49, 50]. Notons que la compliance était très basse après 3 mois pouvant expliquer les résultats non significatifs. D'autres investigations ont démontré que le nombre d'admissions à l'hôpital de patients insuffisants cardiaques est réduit chez les sujets pratiquant régulièrement une activité physique comparé aux sujets sédentaires [47, 48]. Également, un entraînement aérobie et musculaire chez ces patients permet d'améliorer la tolérance à l'effort en augmentant la capacité à l'exercice, la quantité de travail réalisée avant l'épuisement ainsi qu'en diminuant les symptômes de fatigue et de dyspnée[48, 51-53]. Les études ont aussi montré une augmentation de la consommation d'oxygène maximale, une augmentation du seuil ventilatoire, une réduction de l'accumulation de lactate sanguin pour la même intensité de travail, une amélioration de la fonction endothéliale ainsi qu'un renversement de l'atrophie musculaire suite à un entraînement physique[48, 51, 53]. Par conséquent, la pratique régulière d'activité physique permet d'augmenter la qualité de vie et de diminuer la mortalité des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque[52].

3.2 Traitements pharmacologiques

Dans cette section, le rôle des agents principaux du traitement de la maladie est présenté. Les agents présentés sont les modulateurs de l'angiotensine II incluant : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine, les β -bloqueurs, la digoxine ainsi que les diurétiques[43].

3.2.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IECA)

Les IECA produisent une dilation artérielle et veineuse qui permet de diminuer la pré-charge et la post-charge. Les IECA inhibent la formation de l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur. De plus, l'angiotensine II stimule la libération d'aldostérone qui augmente la rétention d'eau. En bloquant la formation d'angiotensine II, les IECA bloquent aussi la libération d'aldostérone. De plus, les IECA diminuent la dégradation de la bradykinine.[43]La bradykinine joue plusieurs rôles dans le fonctionnement du système cardiovasculaire. Chez les insuffisants cardiaques, une hausse de la bradykinine a un effet anti-remodelage du muscle cardiaque ainsi qu'un effet anti-proliférant des cellules cardiaques. De plus, la bradykinine agit aussi comme vasodilatateur[54]. Les IECA les plus communs pour les insuffisants cardiaques sont le ramipril, le captopril, l'enalapril ainsi que l'accupril[43]. La figure 3.1 illustre les principales voies d'action des IECA.

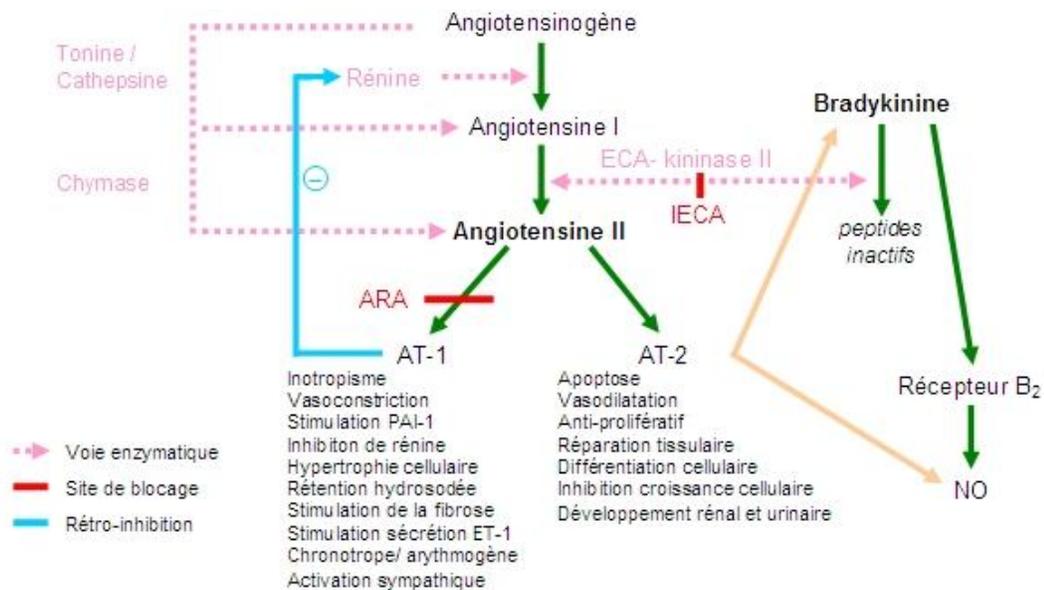


Figure 3.1 – Voies d’action des IECA et des ARA

Les IECA viennent inhiber l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ECA) ce qui empêche la transformation de l’angiotensine I en angiotensine II et la dégradation de la bradykinine en peptides inactives. Les ARA viennent bloquer la conversion de l’angiotensine II en angiotensine-1 (AT-1). Tirée de Burnier 2000 [55]

3.2.2 Antagonistes des récepteurs à l’angiotensine (ARA)

Les ARA bloquent les effets de l’angiotensine II en agissant directement sur le récepteur (principalement le récepteur de type 1) et non sur sa formation. Les ARA permettent de bloquer l’action de l’angiotensine II lorsque ce dernier est formé par d’autres voies enzymatiques que la voie régulière de conversion de l’angiotensine I en angiotensine II. Les ARA agissent comme vasodilatateur. Les

effets cardioprotecteurs des ARA seraient expliqués par le blocage direct des récepteurs de type AT₁.

Plusieurs études ont montré les bienfaits de la prise d'IECA sur les symptômes et la progression de la pathologie de l'insuffisance cardiaque. Ces études ont observé une diminution de la pression de remplissage du ventricule gauche, une réduction de la taille du ventricule gauche, une diminution du taux d'hospitalisation et finalement une réduction de la mortalité de 20 à 30% chez les patients insuffisants cardiaques [56, 57]. Une amélioration des symptômes est démontrée par une meilleure classe fonctionnelle selon la classification de la *New York Heart Association* et une amélioration de leur qualité de vie. Plusieurs études ont aussi démontré une amélioration de la tolérance à l'effort [58-60]. Il apparaît assez évident que malgré un mode de fonctionnement quelque peu différent, le IECA ou les ARA apporteraient un effet pharmacologique possiblement équivalent chez le patient avec IC

3.2.2 β - bloqueurs

Les trois principaux β -bloqueurs étudiés dans l'insuffisance cardiaque sont le carvedirol, le bisoprolol et le metoprolol. L'action principale de ces médicaments est de bloquer les récepteurs β -adrénergiques cardiaques ce qui diminue l'impact d'une stimulation adrénérge sur le myocarde défaillant. Cet effet se traduit par une baisse de la fréquence cardiaque, une diminution de l'excitabilité et de la

contractilité cardiaque ainsi qu'une diminution de la vitesse de conduction des cellules cardiaques[61]. Les β -bloqueurs en dose trop élevée et augmentée trop rapidement peuvent diminuer la contractilité du cœur et aggraver l'insuffisance cardiaque. Cependant, lorsque la prise du médicament est débutée à faible dose avec une augmentation progressive chez les patients stables, les β -bloqueurs bloquent l'effet néfaste d'une augmentation trop importante de l'activité du système sympathique[43].

Les résultats des études sont concluants sur les bienfaits des β -bloqueurs pour diminuer le taux de mortalité et d'hospitalisation chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. En effet, l'étude MERIT-HF a démontré une diminution de 34% de la mortalité totale, de 41% du taux de mort soudaine et de 49% de mort liée à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque suite à un traitement de bisoprolol[62]. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude COPERNICUS[63]. Les patients traités avec du carvédiol ont démontré une baisse de la mortalité totale de 35% comparée à la prise de placebo [64].

Sur le plan hémodynamique, le traitement aux β -bloqueurs produit une augmentation en absolu de la fraction d'éjection de 5 à 10 unités et produit un renversement du remodelage ventriculaire associé à la pathologie. Ces changements surviennent typiquement après 3 mois de thérapie. En effet, le traitement aux β -bloqueurs mène à une diminution de la masse du ventricule gauche et un changement de la forme du ventricule pour retourner à une forme ovale [65, 66].

Ces agents atténuent de façon significative la progression de l'insuffisance cardiaque.

Également, les β -bloqueurs améliorent la classe fonctionnelle des sujets (NYHA). Les symptômes et la qualité de vie évaluée par des questionnaires ont aussi été améliorés. Il existe une controverse sur l'impact des β -bloqueurs sur la tolérance à l'effort. Généralement, les études utilisant une épreuve de type maximale n'ont pas démontré d'effets favorables sur la tolérance à l'effort. Toutefois, une augmentation de la tolérance à l'exercice a été observée dans certaines études évaluant l'amélioration de la capacité fonctionnelle par test de marche de six minutes ainsi que d'autres protocoles d'exercice de type sous-maximal [66-68].

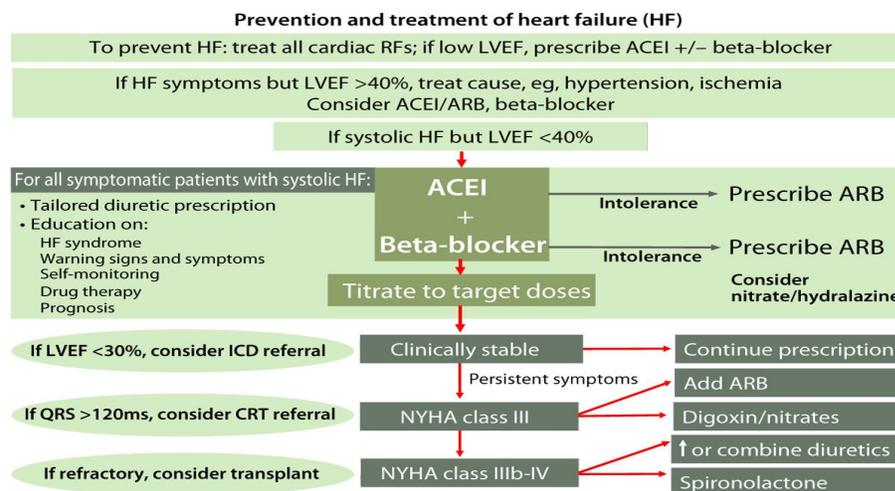
3.2.3 Diurétique et digoxine

Dans la pathologie de l'insuffisance cardiaque, la rétention d'eau et de sodium représente un mécanisme compensatoire important pour préserver le débit cardiaque. Cependant, ce mécanisme amène une congestion systémique et pulmonaire et de l'œdème périphérique. Par conséquent, les diurétiques sont recommandés et très souvent indispensables chez les patients montrant une rétention d'eau importante afin de diminuer l'œdème et la congestion[43]. La majorité des diurétiques éliminent l'eau et les ions (K^+ , Na^+ , Cl^- , H^+). Le potassium(K^+) a une action importante sur la repolarisation de la membrane

cellulaire au niveau cardiaque. Une hypokaliémie peut provoquer des arythmies cardiaques. Pour éviter la baisse de potassium lors de la prise de diurétiques, le traitement pharmacologique inclut un diurétique anti-aldostérone (aussi appelé un diurétique épargneur de potassium comme la spironolactone). Cet agent pharmacologique agit au niveau du tube contourné distal et des canaux collecteurs. Cette région distale du rein assure l'homéostasie du potassium. L'aldostérone stimule la réabsorption de sodium. Cependant, la réabsorption de sodium est couplée avec la sécrétion de potassium et d'ions H^+ . Le diurétique anti-aldostérone inhibe l'action de l'aldostérone à ce niveau. Par conséquent, le potassium est préservé[69]. La spironolactone ou l'eplerenone un nouvel agent anti-aldostérone de nouvelle génération améliore la survie et réduit les hospitalisations chez les patients souffrants d'IC chronique ou après un infarctus [70-73].

Finalement, le traitement pharmacologique standard peut être complété par la digoxine. La digoxine est particulièrement indiquée chez les patients insuffisants cardiaques présentant des troubles de rythme comme la fibrillation auriculaire de même qu'un patient se trouvant dans une classe fonctionnelle de 3 à 4 de la NYHA prenant un IECA et un β -bloqueur. La digoxine augmente la force de contraction du myocarde par son action inhibitrice sur la pompe $Na^+/K^+ATPase$ au niveau de la membrane des myocytes. En réduisant l'activité de cette pompe, la concentration de sodium augmente et déclenche la libération d'ions calcium du réticulum sarcoplasmique. Plus il y a d'ions calcium libérés, plus il y a de liaisons possible pour les têtes de myosine et ainsi générer une plus grande force de contraction. De

plus, la digoxine diminue la fréquence cardiaque par augmentation du tonus vagal [74]. Finalement, la digoxine diminue la conduction des influx nerveux par l'allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculo-ventriculaire[61]. La prise de ce médicament permet une amélioration de la qualité de vie et une augmentation de la tolérance à l'exercice lorsqu'utilisé dans des concentrations sanguines de 0.8-1.2 [75-77]. La digoxine aurait un effet significatif sur la morbidité et mortalité des patients insuffisants cardiaques. De récentes études ont aussi démontré l'impact de la digoxine dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée[43]. La procédure à suivre pour déterminer le traitement pharmacologique adéquat pour le patient tel que suggérée par le groupe d'expert de la Société canadienne de cardiologie (SCC) est résumée dans la figure 3.2.



Arnold JMO, Howlett JG, et al. *Can J Cardiol* 2007;23(1):21-45.

Figure 3.2 – Algorithme des traitements pour l'insuffisance cardiaque

3.3 Thérapie par défibrillateurs et resynchronisation cardiaque

Les patients insuffisants cardiaques présentent souvent de l'asynchronisme dans la contraction inter et intraventriculaire. Ceci est particulièrement fréquent chez les patients présentant un QRS large (>120 msec)[78, 79]. L'asynchronisme n'est pas encore clairement expliqué, plusieurs mécanismes sont potentiellement reliés à ce phénomène les plus importants étant les troubles de conduction et le remodelage ventriculaire. Il existe trois principaux types d'asynchronisme : (1) un délai d'activation entre les oreillettes et les ventricules; (2) l'activation prématurée de certaines zones du ventricule versus d'autres dont l'activation est retardée; (3) l'asynchronisme entre l'activation du ventricule droit et du ventricule gauche (tableau 3.1). L'asynchronisme intraventriculaire et inter-ventriculaire sont principalement retrouvés chez les sujets insuffisants cardiaques et sont surtout causés par le remodelage électrique et structurel des ventricules. Plusieurs types d'appareil sont implantés pour aider le cœur du patient à retrouver un rythme normal. Le rôle du défibrillateur cardiaque implantable et la resynchronisation cardiaque par stimulation bi-ventriculaire seront présentés dans ce chapitre.

Types d'asynchronisme	Exemples
Auriculo-ventriculaire	Dysfonction du nœud auriculo-ventriculaire – allongement du P-R
Interventriculaire	Bloc de branche gauche Élargissement du QRS
Intraventriculaire	Élargissement du QRS

Tableau 3.1 – Asynchronisme cardiaque

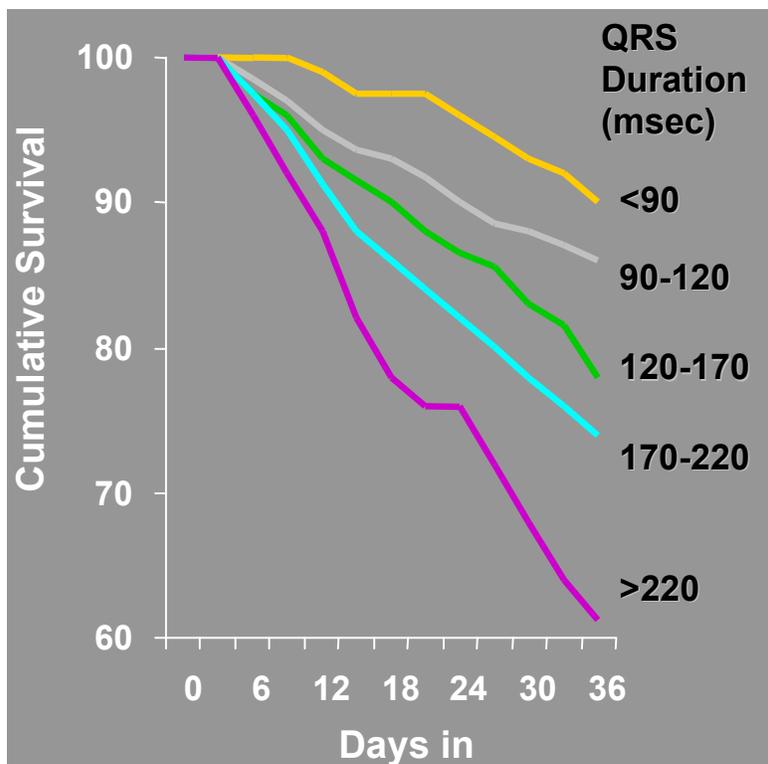


Figure 3.3 – Largeur du QRS et taux de survie

Le taux de survie présenté en pourcentage en fonction du temps en jours de patients ayant une différente largeur de QRS. Plus la largeur du QRS augmente, plus le taux de survie à 36 jours est bas. Tirée de Anderson 1999 [80]

Comme le montre la figure 3.3, la largeur du QRS influence de manière importante le taux de survie du patient. Plus la durée du QRS est longue, plus les risques de mortalité augmentent pour les patients.

3.3.1 Défibrillateur cardiaque implantable (DCI)

Le DCI prévient la mort subite de façon très efficace chez différents groupes de patients [7]. Les patients qui présentent une dysfonction systolique sévère (FEVG <30%) sont les plus à risque de présenter une arythmie ventriculaire maligne[8, 44]. Il est généralement recommandé d'implanter un DCI chez ces patients en prévention primaire, c'est-à-dire avant même qu'ils n'aient présenté un épisode d'arythmie sévère. La prévention primaire se définit comme le traitement des facteurs de risque de la maladie pour diminuer les risques de développement de la maladie. De larges études comme SCD-Heft[81, 82] et MADIT-II[83, 84] ont servi à définir la population à risque et à confirmer l'importance des CDI chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche sévère. On parle de prévention secondaire lorsque le but est de traiter les récurrences chez les patients qui ont déjà présenté une arythmie ventriculaire maligne comme la fibrillation ou la tachycardie ventriculaire.

3.3.2 La resynchronisation cardiaque

La thérapie de resynchronisation vise à corriger l'asynchronisme chez les patients qui présentent une dysfonction ventriculaire gauche sévère, un QRS supérieur à 120 ms et qui sont symptomatiques[8, 44]. Les études récentes MADIT-CR et REVERSE ont démontré le rôle de la resynchronisation chez les patients peu

symptomatiques [84-87]. Les effets sont obtenus par une stimulation bi-ventriculaire synchronisée sur le rythme sinusal du patient et ainsi il est possible de corriger les trois niveaux précédemment décrits d'asynchronisme : auriculo-ventriculaire, inter- et intra-ventriculaire [88-90]. Malgré que cette forme de traitement de l'insuffisance cardiaque soit assez récente (environ 10 ans), de multiples études ont confirmé l'impact positif de la resynchronisation sur les symptômes des patients, sur leur qualité de vie, sur leur tolérance à l'effort [90-93]. La thérapie de resynchronisation améliore aussi la fonction ventriculaire gauche et contribue à diminuer les volumes ventriculaires en plus de diminuer les hospitalisations et même d'améliorer la survie [94, 95]. Il est à noter que ces effets bénéfiques ont été enregistrés en plus de ceux observés avec les différentes formes de traitement médicamenteux.

La resynchronisation a été démontrée pour améliorer la tolérance à l'effort telle que mesurée par le test de marche de six minutes ainsi que, par les tests d'efforts maximaux avec mesure des gaz expiratoires. [92]. De plus, l'étude menée par Aurichio et al. a démontré que la resynchronisation diminue la fréquence cardiaque de repos et augmente la fréquence cardiaque maximale atteinte à l'effort [92, 93]. Les améliorations hémodynamiques découlant de la resynchronisation telle l'augmentation de la fraction d'éjection systolique et du débit cardiaque produiraient une inhibition des barorécepteurs artériels et cardio-pulmonaire ainsi qu'une diminution du tonus sympathique. Ces changements pourraient possiblement renverser la myopathie des muscles squelettiques décrite par ces auteurs par une stimulation chronique du système sympathique, une inflammation

chronique ainsi qu'un déconditionnement et un débit sanguin inadéquat au niveau des muscles squelettiques. Le tableau ci-dessous présente les études importantes effectuées sur la resynchronisation cardiaque.

Author, date and country	Patient group	Outcomes	Key results (placebo vs. CRT)
COMPANION Bristow et al., 2004 N Engl J Med, North American, [2]	<i>n</i> =1520	Primary end point: composite of death or hospitalisation for any cause	Mortality: CRT reduced the composite of time to death or hospitalisation for any cause, 68% vs. 56% (HR 0.81, 95% CI, 0.69–0.96, <i>P</i> <0.05)
	OPT NYHA III–IV	Secondary end points: All-cause mortality	and all-cause mortality by 24% (HR 0.76, 95% CI, 0.58–1.01, <i>P</i> =0.059)
Randomised controlled trial (level 1A)	LVEF ≤35% LVEDD >60 mm		Hospitalisation: CRT reduced death from or hospitalisation for heart failure by 34% (HR 0.66, 95% CI, 0.53–0.87, <i>P</i> <0.002)
	Sinus rhythm QRS ≥120 ms PR ≥150 ms		Functional status: CRT improved 6-min walk distance (1±93 m vs. 40±96, <i>P</i> <0.001), quality of life score Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire improved (–12±23 vs. –25±26 points, <i>P</i> <0.001) and improvement in NYHA symptom class (38% vs. 61%, <i>P</i> <0.001)
	Hospitalisation for heart failure within last 12 months		
	No standard indication for the implantation of a pacemaker		
MUSTIC Cazeau et al., 2001, N Engl J Med, European, [3]	<i>n</i> =48 (67 initially recruited)	Primary end point: 6 min walk test distance	Mortality: All-cause mortality was 7.5% (5/67 patients, 2 deaths occurred pre-randomisation).
	OPT	Secondary endpoints: Quality of life peak Oxygen consumption Heart failure hospitalisations Mortality rate	Non-significant, study under- powered
Randomised controlled trial (level 1A)	NYHA III for >1 month		Hospitalisation: CRT decreased hospitalisations for heart failure by 66% (3 vs. 9 patients, <i>P</i> <0.05)
	LVEF <35% LVEDD >60 mm		Functional status: CRT improved 6 min walk distance by 23% (326±134 m vs. 399±100 m, <i>P</i> <0.001), quality of life score Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire improved by 32%, (29.6 points ±21.3 vs. 43.2±22.8, <i>P</i> <0.001) and peak oxygen consumption (ml/min/kg) improved by 8% (15±4.9 vs. 16.2±4.7, <i>P</i> <0.03)
	Sinus rhythm QRS >150 ms		
	No standard indication for the implantation of a pacemaker		
CARE-HF Cleland et al., 2005, N Engl J Med, European, [4]	<i>n</i> =813	Primary outcome: Composite of time to death from any cause or hospitalisation for major cardiovascular event	Mortality: CRT reduced the composite primary endpoint 55% vs. 39% (HR 0.63, 95% CI, 0.51–0.77, <i>P</i> <0.001) and reduced all- cause mortality 30% vs. 20% (HR 0.64, 95% CI, 0.48–0.85, <i>P</i> <0.002)
	OPT	Secondary outcome: All-cause mortality	
Randomised controlled trial (level 1A)	NYHA III–IV		Hospitalisation: CRT decreased hospitalisations for heart failure 33% vs. 18% (HR 0.48, 95% CI, 0.36–0.64, <i>P</i> <0.001)
	LVEF ≤35%		Functional status: At 90 days CRT improved NYHA class 2.1±1 vs. 2.7±0.9,
	QRS >120 ms QRS 120–149 ms plus echocardiographic evidence of dyssynchrony LVEDD >30 mm/m (height)		
	No standard indication for the		

Author, date and country	Patient group	Outcomes	Key results (placebo vs. CRT)
	implantation of a pacemaker		(HR 0.6, 95% CI, 0.4–0.7, $P < 0.001$) and quality of life score Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire 31 ± 22 vs. 40 ± 22 points, (HR -10, 95% CI, -8 to -12, $P = 0.001$)
MIRACLE Abraham et al., 2002, N Engl J Med, [5]	$n = 453$ OPT	Primary outcome: NYHA class quality of life 6 min walk test distance	Mortality: All-cause mortality 12 vs. 16 deaths, $P = 0.4$
Randomised controlled trial (level 1A)	NYHA III or IV LVEF $\leq 35\%$ LVEDD ≥ 55 mm QRS ≥ 130 ms 6 min walk test ≤ 450 m No standard indication for the implantation of a pacemaker	Secondary outcome: Peak oxygen consumption LV ejection fraction LVEDD time on treadmill Severity of MR QRS duration	Hospitalisation: CRT decreased hospitalisations for heart failure 34 vs. 18, (HR 0.5, 95% CI, 0.28–0.88, $P = 0.02$) Functional status: CRT improved 6 min walk distance (+10 ms vs. +39 m, $P = 0.005$), functional status, improvements of 1 NYHA class were observed in 32% vs. 52% ($P < 0.001$), quality of life score Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire -9 vs. -18 points, $P = 0.001$ and LV ejection fraction (-0.2% vs. +4.6% $P < 0.001$). CRT increased peak oxygen consumption ml/min/kg (+0.2 vs. +1.1, $P < 0.01$)
McAlister et al., 2007, J Am Med Assoc, Canada, [6]	14 RCTs 4420 patients	Efficacy Effectiveness Safety of CRT	Mortality: CRT decreased all-cause mortality by 22% (RR 0.78, 95% CI, 0.67–0.91) and progressive heart failure deaths (RR 0.64, 95% CI, 0.49–0.84)
Systematic review (level 1A)	OPT NYHA III/IV 91% LVEF $\leq 30\%$ QRS > 155 ms		Hospitalisation: CRT decreased hospitalisations for heart failure by 37% (RR 0.63, 95% CI, 0.43–0.93%) Functional status: CRT improved LVEF (weighted mean difference, 3.0%; 95% CI, 0.9%–5.1%), quality of life (weighted mean reduction in Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, 8.0 points; 95% CI, 5.6–10.4 points), and functional status (improvements of ≥ 1 NYHA class were observed in 59% of CRT recipients in the randomised trials, RR 1.55, 95% CI, 1.25–1.92)
Rivero-Ayerza et al., 2006, Eur Heart J, Netherlands, [7]	5 studies, 2371 patients OPT	Impact of CRT on overall mortality and mode of death as compared with optimal pharmacological therapy	Mortality: CRT significantly reduced all-cause mortality by 29% (16.9 vs. 20.7%, OR 0.71, 95% CI, 0.57–0.88) and mortality due to progressive HF by 38% (6.7 vs. 9.7%, OR 0.62, 95% CI, 0.45–0.84). No effect on sudden cardiac death (SCD) was observed with CRT (6.4 vs. 5.9%; OR 1.04, 95% CI, 0.73–1.22)
Meta-analysis (level 1A)	NYHA III/IV LVEF $\leq 35\%$ QRS > 120 ms		
Abdulla et al., 2006, Cardiology, Denmark, [8]	10 Trials 3327 patients	Effect of CRT in patients with left ventricular systolic dysfunction (LVSD)	Mortality: CRT reduced all-cause mortality by 27% (OR 0.73, 95% CI 0.60–0.89, $P = 0.002$)

Author, date and country	Patient group	Outcomes	Key results (placebo vs. CRT)
Meta-analysis (level 1A)	NYHA II–IV LVEF \leq 26% QRS > 120 ms		Hospitalisations: CRT reduced hospitalisation for heart failure by 40% (OR 0.60, 95% CI, 0.45–0.80, $P=0.001$) Functional status: CRT increased peak oxygen consumption by 1.77 ml/kg/min, (95% CI, 0.32–3.22, $P=0.017$), 6 min walk test by 31.7 m (95% CI, –0.21–63.7, $P=0.052$) and improved NYHA class by at least one class (OR 1.52, 95% CI, 1.30–1.77, $P<0.0001$)
McAlister et al., 2004, Ann Intern Med, Canada, [9] Systematic review (level 1A)	9 trials efficacy review, 3216 patients 18 trials safety review, 3701 patients OPT NYHA class III or IV, 85% LVEF \leq 40% QRS > 120 ms	Efficacy and safety of CRT	Mortality: All-cause mortality was reduced by 21% (RR 0.79, CI, 0.66–0.96), reductions in death from progressive heart failure (RR 0.60, CI, 0.36–1.01) Hospitalisations: Heart failure hospitalisations were reduced by 32% (RR 0.68, CI, 0.41–1.12), and in patients NYHA class III/IV RR 0.65 (95% CI, 0.48–0.88) Functional status: CRT improved ejection fraction (weighted mean difference, 0.035 95% CI, 0.015–0.055), quality of life (weighted mean reduction in score on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, 7.6 points CI, 3.8–11.5, and improved NYHA class by at least one class (58% vs. 37%)
Bradley et al., 2003, J Am Med Assoc, USA, [10] Meta-analysis (level 1A)	4 Trials 1634 patients NYHA II–IV Mean LVEF \leq 23% Mean QRS > 158 ms	Impact of CRT on mortality from progressive heart failure	Mortality: CRT reduced death from progressive heart failure by 51% (OR 0.49, 95% CI, 0.25–0.93) and showed a trend toward reducing all-cause mortality (OR 0.77, 95% CI, 0.51–1.18) Hospitalisations: CRT reduced heart failure hospitalisation by 29% (OR 0.71, 95% CI, 0.53–0.96)

Tableau 3.2 – Études sur les effets de la resynchronisation cardiaque

(Tiré de Turley 2008 [96])

Chapitre 4 – Évaluation de la capacité fonctionnelle par épreuves d'effort

L'épreuve d'effort dans un contexte clinique permet de créer un stress sur l'organisme afin de d'évaluer la présence de diverses pathologies incluant l'insuffisance cardiaque et de déterminer l'efficacité de certains traitements autant sur les paramètres hémodynamiques ainsi que sur la capacité aérobie et pulmonaire des sujets. Dans le langage clinique, la capacité aérobie est utilisée pour signifier la puissance aérobie. Le terme capacité aérobie est utilisé dans ce travail. Il a été clairement démontré que les tests d'effort représentent un marqueur pronostique de survie important et un déterminant réaliste de la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque [97-101]. Une méta-analyse récente effectuée par Kodama et al. démontre que l'augmentation de la capacité aérobie d'un METS (unité métabolique représentant un multiple de la dépense énergétique de repos [102, 103] diminue les risques de décès toutes causes confondues et de maladies cardiovasculaires de 13 à 15% chez des sujets sains. Cette étude a aussi souligné l'effet protecteur d'une bonne condition physique (capacité aérobie maximale > 7,9 Mets) [104].

Il existe plusieurs types d'épreuve qui peuvent être subdivisées en épreuve maximale et sous-maximale. L'épreuve maximale consiste à pousser le patient au bout de ses capacités à l'aide d'une épreuve à puissance progressive. Cette épreuve permet de déterminer objectivement la limite du patient à tolérer un effort physique et de déterminer la capacité de l'organisme à réaliser une charge maximale de

travail : la puissance aérobie maximale. Elle sert à évaluer, principalement, la réserve cardio-pulmonaire.

Les épreuves d'effort maximal ont beaucoup été étudiées en insuffisance cardiaque aux fins de stratifications [105-109]. La consommation maximale d'oxygène atteinte durant un test maximal (VO_{2peak}) est un des principaux marqueurs de mortalité [98, 99, 110]. En effet, Zugck et al. [110] ont montré qu'une $VO_{2peak} \leq 10 \text{ mL/kg.min}$ représente un risque de mortalité sur 1 an de 50% versus une $VO_{2peak} \geq 14 \text{ mL/kg/min}$ de 5% chez les sujets insuffisants cardiaques. Les valeurs de VO_{2peak} justifiant la transplantation sont encore incertaines. L'étude réalisée par Myers et al. a conclu qu'il existait une relation linéaire entre la diminution de la consommation d'oxygène entre 10 et 17 ml/kg/min et le taux de survie mesuré sur 1 et 5 ans [99]. Les valeurs de VO_{2peak} considérées dans cette étude sont de 10 mL/kg.min et 17 mL/kg.min. Les résultats obtenus sont similaires à ceux de Zugck. Myers et al. ont trouvé que les sujets ayant une VO_{2peak} inférieure à 10 mL/kg.min ont des risques de mortalité très élevés dans la prochaine année comparés aux sujets ayant une $VO_2 \geq 17 \text{ mL/kg/min}$ [98, 99]. Également, la valeur de VO_{2peak} est aussi utilisée dans le cadre des greffes cardiaques afin de déterminer les candidats prioritaires. À ce sujet, la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire recommande la priorisation des patients ayant une $VO_{2peak} \leq 14 \text{ mL/kg/min}$ chez les sujets intolérants au b-bloquer et une $VO_{2peak} \leq 12 \text{ mL/kg/min}$ chez les sujets prenant des b-bloqueurs [111].

Les épreuves d'effort maximal sont un bon moyen d'évaluer objectivement la capacité fonctionnelle maximale et la tolérance à l'exercice du patient (quantité de travail). Par contre, ces tests par mesure directe sont coûteux, et ne sont pas accessibles à tous. En effet, plusieurs patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère sont incapables de réaliser ces tests à cause de la présence des symptômes tels que l'essoufflement et le déconditionnement important. De plus, une grande controverse existe toujours dans le domaine scientifique sur la possibilité que l'épreuve d'effort maximal ne reflète pas la performance des sujets dans les activités de tous les jours et que ces tests ne soient pas très sensibles aux changements induits par une thérapie[53, 112, 113]. Certains investigateurs suggèrent que les tests maximaux ne permettraient pas de déterminer avec précision l'efficacité d'un traitement.

Les épreuves dites sous-maximales consistent faire travailler le sujet à une charge non maximale afin d'estimer et non de mesurer ses capacités maximales. Ces dernières sont plus rapides à administrer, moins coûteuses et peu demandantes au niveau du personnel qualifié. Puisque l'intensité de ces épreuves est plus faible, s'approchant davantage des activités retrouvées dans la vie des sujets, ces tests sont généralement utilisés pour évaluer l'effet d'une approche thérapeutique sur les capacités fonctionnelles et la qualité de vie du patient. Le test de marche de 6 minutes est le protocole le plus utilisé en milieu hospitalier.

Les tests à l'effort maximal et sous-maximal peuvent être réalisés avec ou sans analyses des gaz expiratoires (directe et indirecte). Cette analyse est

traditionnellement réalisée lors d'épreuve d'effort de type maximal. Elle permet d'obtenir de l'information provenant des gaz expiratoires du sujet telles consommation d'oxygène et production de dioxyde de carbone, seuil ventilatoire, cinétique de la ventilation, équivalents ventilatoires ainsi que le quotient d'échanges gazeux respiratoire (RER). Pour ce faire, le sujet doit porter un embout buccal ou un masque masobuccal étanche qui permet de récolter les gaz expirés. Ces gaz sont analysés en continu à la bouche par thermochimie respiratoire [114]. Les paramètres de la ventilation seront abordés plus loin dans ce chapitre.

4.1- Protocoles d'effort et utilisation

Il existe plusieurs types de protocoles pour permettre de mesurer la capacité aérobie maximale d'un patient. Les deux principaux protocoles utilisés en clinique sont les protocoles progressifs en paliers ou les protocoles en rampe. Ces deux types de protocoles sont expliqués dans cette section.

4.1.1 Protocole progressif en paliers

Les protocoles en paliers produisent une augmentation de la charge à chaque période de temps prédéterminée.

L'organisme nécessite une durée de 2 à 3 minutes pour atteindre un état stable de fonctionnement. Les protocoles en paliers permettent d'atteindre cet état stable. La durée des paliers a une influence importance sur les paramètres obtenus. En

effet, plusieurs études ont démontré qu'un test avec des paliers supérieurs à 3 minutes peut compromettre l'atteinte de la VO_{2max} [115-119]. Également, une autre étude effectuée chez les athlètes (rameurs de niveau élite) montre qu'il n'y a pas de différence dans la VO_{2max} pour des paliers de 60 secondes, 3 minutes et 4 minutes [120]. Cependant, la VO_{2max} de ces mêmes athlètes est inférieure lorsque les paliers atteignent une durée de 5 minutes. La puissance aérobie maximale suit aussi cette tendance. La plupart des études montrent que la puissance aérobie maximale d'athlètes diminue lorsque la durée des paliers augmente de 60 secondes à 5 minutes [121, 122].

Un palier de courte durée permet d'obtenir une valeur de VO_{2max} plus élevée chez les athlètes mais ne permet pas d'atteindre un état d'équilibre dans les concentrations de lactate sanguin. Par conséquent, un test avec des paliers de plus de 3 minutes est plus adéquat afin d'avoir des mesures valides de concentration sanguine de lactate [115]

Finalement, certaines études observent une différence significative du seuil ventilatoire dans des tests où les paliers sont de 60 secondes à 3 minutes [115, 121]. D'autres études ne constatent aucune différence [123, 124].

L'augmentation de la charge à chaque palier peut également influencer le cours du test. L'étude de Buchfuhrer et al. a comparé trois tests progressifs en paliers variant l'augmentation de la charge et la durée du test. Les résultats montrent d'un test de longue durée (□ 17 minutes) avec faible augmentation de la

charge ainsi qu'un test de courte durée (\square 8 minutes) avec forte augmentation de charge produit une VO_{2max} plus faible que le test de durée modérée (8 à 17 minutes) et de charge modérée [116].

Il existe beaucoup de protocoles progressifs en paliers. Le protocole de Bruce est le protocole de ce type le plus connu. Dans ce protocole, la pente et la vitesse augmentent toutes les trois minutes jusqu'à l'atteinte du maximum du sujet. Il existe d'autres protocoles (ex : Balke, Ellestad, Astrand)[125] où la charge de travail augmente différemment de celui de Bruce. La différence se situe au niveau du temps, de la vitesse et de la pente associés à un temps du protocole. La figure 4.1 schématise les principaux protocoles progressifs en paliers.

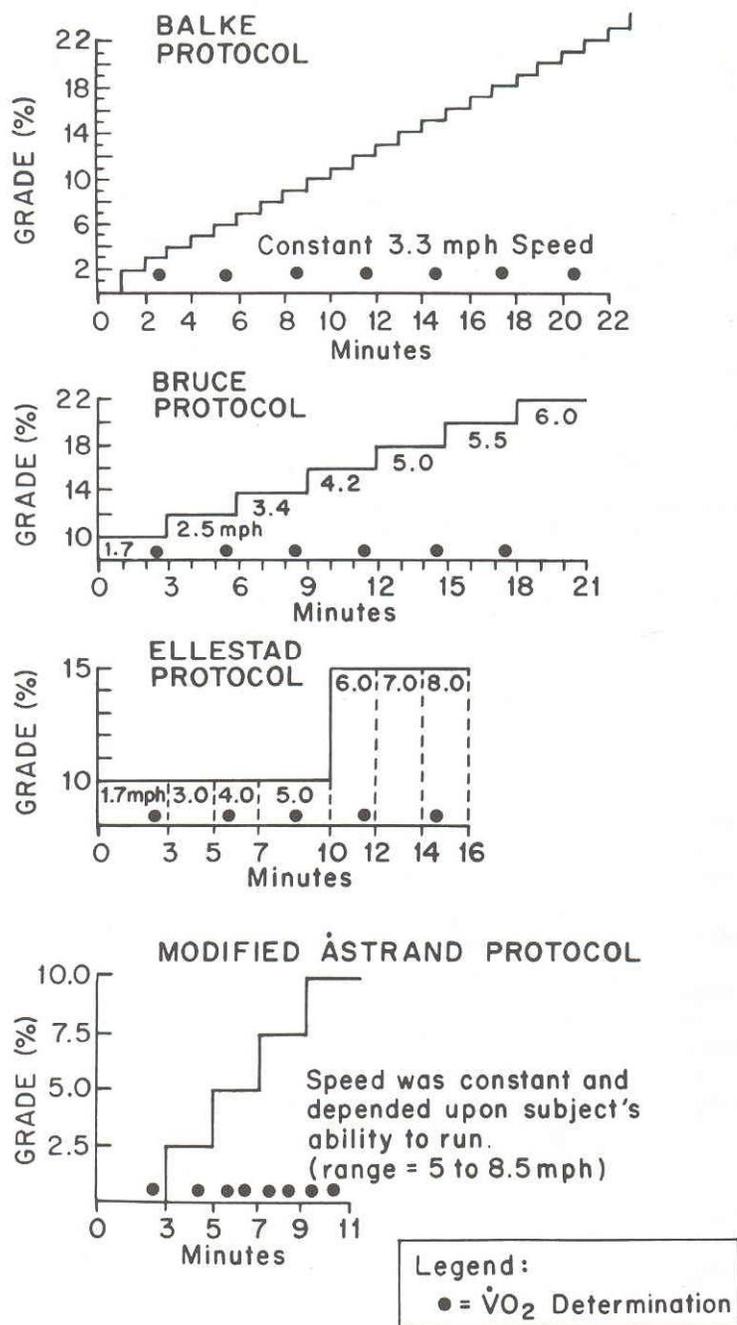


Figure 4.1 – Différents protocoles progressifs en paliers

Tirée de Ellestad 2003[125]

Certains protocoles ont été conçus pour s'adapter à des pathologies. Par exemple, le Centre Epic a créé un protocole pour s'adapter aux patients cardiaques. Dans ce protocole, la vitesse passe de 2mph à 4,25mph et la pente augmente de 0% à 20% par palier de 2 minutes[126].

Des populations symptomatiques comme les insuffisants cardiaques s'adaptent difficilement à un accroissement soudain de la difficulté de l'effort et terminent le test prématurément dû à un essoufflement marqué. Pour cette raison, Naughton a conçu un protocole avec des paliers de 2 minutes où la charge de travail augmente plus lentement. Ce protocole permet aux sujets atteints d'insuffisance cardiaque de compléter le test sans essoufflement important. La fatigue est la principale raison d'arrêt[125].

4.1.2 - Les protocoles progressifs en rampe

Les protocoles de type rampe sont caractérisés par une augmentation graduelle et continue de la charge durant le test. La progression de la charge est déterminée selon le sujet testé. Un protocole rampe 6 signifie qu'il y aura une atteinte de 6 mets en 10 minutes. Cette appellation permet de standardiser les tests de type rampe.

Le test en rampe est personnalisable [127]. En effet, l'augmentation de la charge peut être supérieure pour un individu en bonne forme physique versus plus faible pour un individu très déconditionné. Un questionnaire peut être rempli par le

sujet sur les activités qu'il est en mesure de réaliser à domicile (ex : tondre le gazon, jouer au tennis) afin de classer le sujet et d'ajuster la progression de la charge de travail du test [127]. Les résultats de ce questionnaire, rapporté sur un nomogramme, permettent de déterminer le niveau de difficulté du test de rampe. L'étude de Myers et al. affirme qu'une progression en rampe permet d'éviter une augmentation drastique de la charge de travail, et d'uniformiser les réponses physiologiques et hémodynamiques de l'organisme face au travail [127-129]. Également, un protocole en rampe serait plus fiable pour détecter la présence de maladies coronariennes et pour étudier les effets d'une thérapie.

Le test progressif en rampe ne permet pas d'atteindre un état stable de consommation d'oxygène au cours du test. Par conséquent, lorsque les résultats du test servent à déterminer un pourcentage de travail (ex : 75% du VO_{2max}) pour un entraînement ultérieur, la consommation d'oxygène est surestimée [115].

Chez les sujets insuffisants cardiaques, Myers et al. ont comparé le test en rampe et le test de Bruce (figure 4.2). Les résultats de cette étude montrent que les patients insuffisants cardiaques effectuant un test à l'effort ont une consommation d'oxygène plus faible au test de Bruce qu'au test en rampe [127]. Également, les mesures de consommation d'oxygène des sujets obtenue suite au test en rampe sont plus proche des valeurs prédites que les mesures prises au test de Bruce.

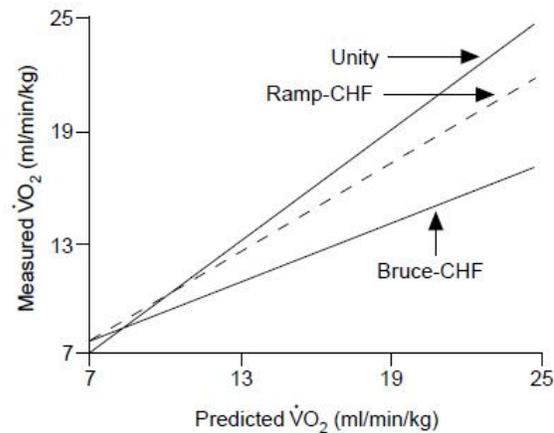


Figure 4.2 – Comparaison des protocoles en rampe et des protocoles en paliers

La consommation d’oxygène mesurée versus prédite de sujets insuffisants cardiaques à un test en rampe et un test de Bruce. La ligne « unity » est atteinte lorsque la consommation d’oxygène prédite est égale à la consommation d’oxygène mesurée. La consommation d’oxygène prédite est déterminée par les équations de régression $y = 0.80x + 2.0$ pour le test de rampe et $y = 0.54x + 3.8$ pour le test de Bruce. Tirée de Myers 1991[129]

4.1.3 Autres protocoles

Il existe d’autres protocoles souvent utilisés en clinique tels le test de marche de six minutes et le test rectangulaire. Le test de marche de six minutes permet de stratifier la sévérité de la maladie cardiaque et la capacité fonctionnelle des sujets. Il présente aussi une corrélation significative entre la distance marchée à ce test, le statut fonctionnel du NYHA et le risque de mortalité (figure 4.3). En recherche clinique, les études sur les maladies cardiaques utilisent le test de six minutes comme critère de sélection des sujets au niveau de la capacité

fonctionnelle. Par contre, la distance marchée par le sujet est influencée par sa motivation intrinsèque et les encouragements de l'administrateur du test. Conséquemment, cette épreuve a été associée à une variance élevée lorsqu'utilisée dans des contextes d'étude multicentriques telle que l'étude RESOLVD [130].

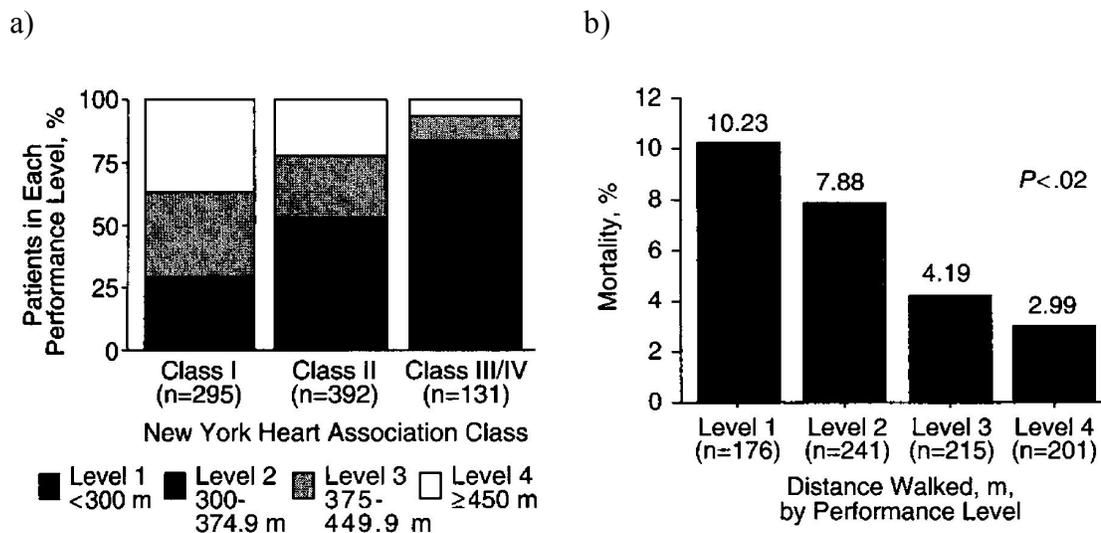


Figure 4.3 - Corrélation entre la distance parcourue au test de marche de six minutes et a) le statut fonctionnel du NYHA et b) le risque de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques dans l'étude SOLVD.

a) L'association entre les classes fonctionnelles du New York Heart Association

(NYHA) et le niveau de performance déterminée avec la distance marchée au test de marche de six minutes. La diminution des capacités fonctionnelles des patients est associée à un niveau de performance plus faible. b) La mortalité exprimée en % en fonction de la distance marchée classée en niveau de performance. Le taux de mortalité diminue avec l'augmentation du niveau de performance. Tirée de Bittner 1993[131]

Le test d'endurance de type rectangulaire, pour sa part, est utilisé pour mesurer l'endurance cardiovasculaire des sujets et montrer la réponse à un traitement. Les résultats à ce test sont souvent comparés à une épreuve maximale pour illustrer les différents aspects de la condition physique d'un patient.

Il existe une variété de protocoles connus pour les tests d'endurance. Plusieurs établissements de santé ont leur protocole « maison ». En effet, pour d'autres études effectuées dans nos laboratoires, notre protocole d'endurance était constitué d'un échauffement de 2 minutes suivi d'un exercice d'une intensité de 70% ou 75% du VO_{2peak} jusqu'à épuisement. Une épreuve maximale était nécessaire préalablement afin de déterminer la vitesse et la pente représentant 70% ou 75% du VO_{2peak} . Ce type d'épreuve a été utilisé pour évaluer les effets d'un traitement avec β -bloqueur de même que l'impact de la suppression de l'angiotensine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Une autre de nos études visant à évaluer l'effet du carvediol ou du metoprolol sur la tolérance à l'exercice et le stress oxydatif chez des sujets insuffisants cardiaques a utilisé un protocole d'endurance maison à une intensité de 65-70% du VO_{2peak} .

4.2.3 - Paramètres ventilatoires obtenus par mesure directe

De nombreux paramètres peuvent être mesurés lors d'une épreuve d'effort maximal. Le tableau 4.1 résume certains paramètres d'intérêt mesurés lors d'épreuve d'effort avec l'analyse des gaz expiratoires.

TABLE 10. MEASUREMENTS DURING CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING

Measurements	Noninvasive	Invasive (ABGs)
External work	WR	
Metabolic gas exchange	$\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, RER, AT	Lactate
Cardiovascular	HR, ECG, BP, O_2 pulse	
Ventilatory	\dot{V}_E , V_T , f_R	
Pulmonary gas exchange	Sp_{O_2} , $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, P_{ETCO_2} , P_{ETCO_2}	Pa_{O_2} , Pa_{CO_2} , $P(A-a)O_2$, V_D/V_T
Acid-base		pH, Pa_{CO_2} , standard HCO_3^-
Symptoms	Dyspnea, fatigue, chest pain	

Definition of abbreviations: ABGs = Arterial blood gases; AT = anaerobic threshold; BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; f_R = respiratory frequency; HR = heart rate; $P(A-a)O_2$ = alveolar-arterial difference for oxygen pressure; Pa_{CO_2} = arterial carbon dioxide pressure; Pa_{O_2} = arterial oxygen pressure; P_{ETCO_2} = end-tidal PCO_2 ; P_{ETCO_2} = end-tidal PO_2 ; RER = respiratory exchange ratio; Sa_{O_2} = arterial oxygen saturation; Sp_{O_2} = arterial oxygen saturation as indicated by pulse oximetry; $\dot{V}CO_2$ = carbon dioxide output; \dot{V}_E = minute ventilation; V_D/V_T = ratio of physiologic dead space to tidal volume; $\dot{V}O_2$ = oxygen uptake; V_T = tidal volume; WR = work rate. Adapted by permission from Reference 28.

Tableau 4.1 – Paramètres cardio-respiratoires

Tiré de ATS/ACCP, Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2003.[132]

4.2.3.1 La consommation maximale d'oxygène

La consommation d'oxygène chez un individu représente la capacité d'utilisation globale des tissus en oxygène. Cette utilisation dépend de plusieurs éléments comme le montre l'équation de Fick ($VO_2 = Q \times (A-V)O_2$). Cette équation peut être développée en utilisant d'autres paramètres influençant la consommation d'oxygène. L'équation est :

$$VO_2 = Fc \times \underbrace{(VTDVG - VTSVG)}_{\text{Volume d'éjection systolique}} \times \underbrace{(CaO_2 - CvO_2)}_{\text{Différence artérioveineuse}}$$

$$\underbrace{Fc \times (VTDVG - VTSVG)}_{\text{Débit cardiaque}}$$

Selon cette équation, la consommation d'oxygène est déterminée dans un premier temps selon le débit cardiaque. Le débit cardiaque est défini par la quantité de sang total éjectée du ventricule gauche par minute (volume d'éjection systolique multiplié par la fréquence cardiaque).

Dans un deuxième temps, la consommation d'oxygène est influencée par la différence artério-veineuse en oxygène. Ce dernier paramètre se traduit par la différence entre le contenu artériel en oxygène (CaO_2) et le contenu veineux en oxygène (CvO_2), la capacité d'extraction des muscles périphériques en oxygène.

L'augmentation de la consommation d'oxygène augmente linéairement avec l'augmentation du travail. La courbe de VO_2 montre deux stades importants : (1) le seuil ventilatoire où la courbe montre un point de déflexion et (2) la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) lorsque la courbe atteint un plateau malgré l'augmentation de la charge de travail. En clinique, il arrive fréquemment que les symptômes de fatigue, d'essoufflement, de douleur ou un manque de motivation vont empêcher le patient d'atteindre ce plateau de consommation d'oxygène [133]. Ceci est fréquent chez les plus grands malades. La consommation maximale (VO_{2peak}) atteinte chez ces patients est utilisée comme estimateur de la VO_{2max} . La consommation maximale d'oxygène peut aussi varier selon l'âge, le sexe, le poids et l'entraînement. Il est souvent exprimé en L/min ou en mL/kg.min. Cette dernière unité est plus adéquate pour comparer des sujets de masse corporelle différente.

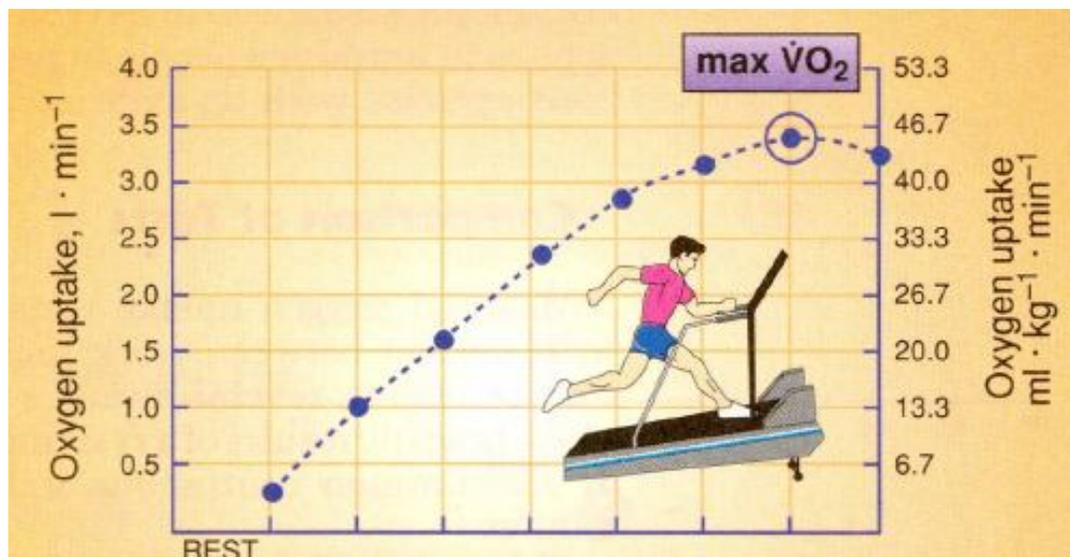


Figure 4.4 – Courbe de consommation d'oxygène

La consommation d'oxygène en litre/minute et en ml/kg x min en fonction de la puissance de travail. Tirée McArdle et al. 1991[134]

Il existe cinq indices qui peuvent permettre au clinicien de déterminer si le sujet a réalisé un effort maximal et que la capacité aérobie est bien maximale [135, 136]

- 1- L'arrêt de l'augmentation de la fréquence cardiaque bien que la charge de travail continue à augmenter.
- 2- L'atteinte d'un plateau de consommation d'oxygène malgré l'augmentation de la charge
- 3- L'atteinte d'un RER > 1,1
- 4- Une concentration de lactate sanguin > 8mmol
- 5- Une perception de l'effort du sujet >17 sur une échelle de 20.

Certains de ces critères peuvent varier selon l'individu. Cependant, une épreuve d'effort où le sujet répond à plusieurs de ces critères peut être considérée comme maximale.

Chez les individus sains, la consommation d'oxygène à l'effort peut augmenter environ dix fois par rapport aux valeurs de base chez des individus sédentaires et environ vingt-trois fois et plus chez des athlètes. Les valeurs moyennes de VO_{2max} pour des sujets sains sédentaires sont de 35mL/kg.min et d'environ 80 mL/kg.min pour des athlètes olympiens[137]. Également, la consommation d'oxygène maximale diminue avec l'âge. Elle diminue de 10% par décades. Dans une population d'insuffisants cardiaques, une faible augmentation de la VO_2 entre l'état de repos et à l'effort démontre de multiples problèmes à différents niveaux dans la chaîne de transport de l'oxygène ou dans tout autre système impliqué dans la réalisation de l'effort. Dans le cas des sujets insuffisants cardiaques, le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique sont diminués au repos et augmentent très peu à l'effort. En utilisant l'équation de Fick, une diminution du débit cardiaque amène nécessairement une baisse du VO_{2max} . Comme mentionné dans le chapitre sur l'intolérance à l'exercice, les limitations pulmonaires sont expliquées par une augmentation de l'espace mort anatomique, par une inadéquation entre la perfusion et la ventilation des alvéoles de même que par un déconditionnement des muscles respiratoires.

4.2.3.2 Fréquence cardiaque

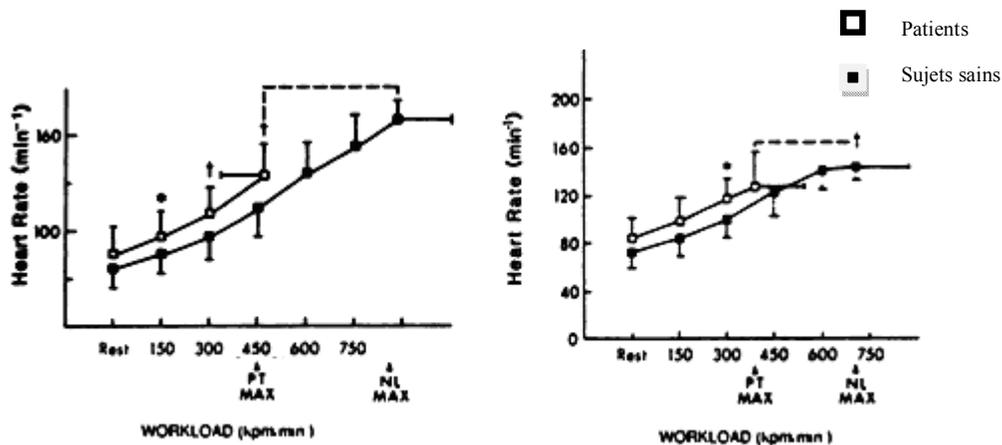
Au repos, la fréquence cardiaque est contrôlée principalement par l'équilibre entre le tonus sympathique et parasympathique. Le tonus sympathique s'effectue via la libération par les fibres nerveuses sympathiques de deux neurotransmetteurs : l'adrénaline et la noradrénaline. Ceux-ci viennent activer les récepteurs β -adrénergique cardiaque et engendre la libération du second messager adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Cet agent intermédiaire va augmenter la concentration de calcium dans la cellule cardiaque et ainsi déclencher un potentiel d'action et l'augmentation de la fréquence cardiaque. Au contraire, le système parasympathique agit via le nerf vague en libérant de l'acétylcholine. Ce neurotransmetteur vient activer les récepteurs muscariniques et inhibe la libération AMPc et donc, diminue la fréquence cardiaque. Au repos, les deux systèmes s'équilibrent pour avoir une fréquence cardiaque d'environ 70 battements/minute. Lors d'un exercice physique, le système sympathique prend le dessus pour augmenter la fréquence cardiaque afin de répondre aux besoins de l'organisme[112].

Chez les patients insuffisants cardiaques, la baisse du débit cardiaque amène le développement de mécanismes compensatoires afin d'atténuer cette diminution et de mesurer un débit cardiaque à un niveau normal au repos. Parmi ces mécanismes, l'activation du système sympathique et, parallèlement, une diminution du tonus

parasympathique est un mécanisme important faisant augmenter la fréquence cardiaque de repos. L'augmentation de l'activité sympathique se traduit par l'activation des récepteurs β_1 et α_1 . Les récepteurs β_1 augmentent la fréquence cardiaque ainsi que la force de contraction du myocarde. Les récepteurs α_1 , pour leur part, ont un rôle modeste sur l'augmentation de la force de contraction et sur l'augmentation de la vasoconstriction artérielle périphérique. Ce mécanisme d'adaptation agit temporairement puisque cette suractivation du système sympathique crée une demande plus élevée en énergie au myocarde et celui-ci n'arrive pas à fournir. Également, la suractivation des récepteurs du système sympathique résulte, à long terme, en une désensibilisation et ainsi qu'une régulation à la baisse des récepteurs de type β_1 [1, 8, 43].

En raison du mécanisme de compensation présent chez les insuffisants cardiaques, la réponse de la fréquence cardiaque à l'effort est altérée comparé aux sujets sains. Chez les insuffisants cardiaques, les études démontrent que la fréquence cardiaque à l'effort sous-maximal reste plus élevée que chez les sujets normaux [18, 42, 138]. Cependant, la fréquence cardiaque maximale atteinte est diminuée de près de 20% comparée aux sujets normaux ajustée pour l'âge [18, 138]. Les deux graphiques tirés des études de Sullivan et Kitzman démontrent l'augmentation de la fréquence cardiaque chez les sujets insuffisants cardiaques versus des sujets normaux lors d'un test d'effort sous-maximal (figure 4.5). Les fréquences cardiaques des patients sont supérieures avec l'augmentation de la

charge comparé aux sujets normaux. Cependant, les sujets normaux démontrent une fréquence cardiaque maximale significativement plus élevée comparé aux patients.



Sullivan et al. *Circulation*, 1989[18]

Kitzman et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991[138]

Figure 4.5 – Fréquence cardiaque à l'effort

Les graphiques montrent l'augmentation de la fréquence cardiaque en fonction de l'augmentation de la charge de travail chez les sujets sains et des sujets insuffisants cardiaques. Les sujets insuffisants cardiaques montrent une fréquence cardiaque plus faible que les sujets sains et atteignent une fréquence cardiaque maximale inférieure aux sujets sains.

4.2.3. Fréquence cardiaque de récupération

En période de récupération post-exercice, le système parasympathique augmente la libération d'acétylcholine pour diminuer la fréquence cardiaque. Comme expliqué précédemment, chez les insuffisants cardiaques, le système sympathique est suractivé et le parasympathique ou vagal est atténué. Lors de la

récupération, ce débalancement se perçoit par la diminution ralentie de la fréquence cardiaque lorsque l'exercice se termine[139]. Les études ont démontré qu'une atténuation de la vitesse de récupération de la fréquence cardiaque était associée à un risque de mortalité important chez les insuffisants cardiaques [139, 140].

L'étude de Sheppard et al. a démontré une augmentation du taux d'hospitalisation chez les patients présentant une fréquence de récupération suite à un test à l'effort < 24 battements / minute[141] (figure 4.8). De plus, Myers et al. ont déterminé qu'une diminution de la fréquence cardiaque post-exercice inférieure à 6 battements/minute chez les insuffisants cardiaques était associée à un indice de mortalité et d'hospitalisation élevé [109]. Également, Arena et al. ont observé une relation entre la fréquence cardiaque de récupération, l'efficacité ventilatoire ainsi que la VO_{2peak} . Cette étude conclut que la fréquence cardiaque de récupération ($\geq 6,5$ battements/minute) est associée à un mauvais pronostic de survie chez les patients insuffisants cardiaques[142]. Nishime et al ont aussi combiné la fréquence cardiaque et durant l'épreuve d'effort et la fréquence cardiaque de récupération pour évaluer le taux de survie. Les résultats sont présentés à la figure 4.6. Une fréquence cardiaque anormale en récupération, définie comme une incapacité à diminuer la fréquence cardiaque de plus de 12 battements lors de la première minute de récupération, est associée à une survie diminuée comparée aux sujets avec une réponse chronotrope normale (figure 4.7). Beaucoup d'études se sont penchées sur la valeur pronostique de la fréquence cardiaque de récupération chez les sujets souffrant de maladies cardiovasculaires [109, 141-143]. Chez les sujets sains, la fréquence cardiaque de récupération est un indice important de mortalité.

Kokkinos et al. ont étudié l'influence de la fréquence de récupération sur les risques de mortalité chez 5974 vétérans mâles. Les résultats montrent un risque de mortalité inversement associé à fréquence cardiaque de récupération à 2 minutes [144]. Cette affirmation est appuyée par l'étude de Myers et al. qui ont étudié la fréquence cardiaque de récupération chez 1910 sujets sains et ont obtenu des conclusions similaires [145].

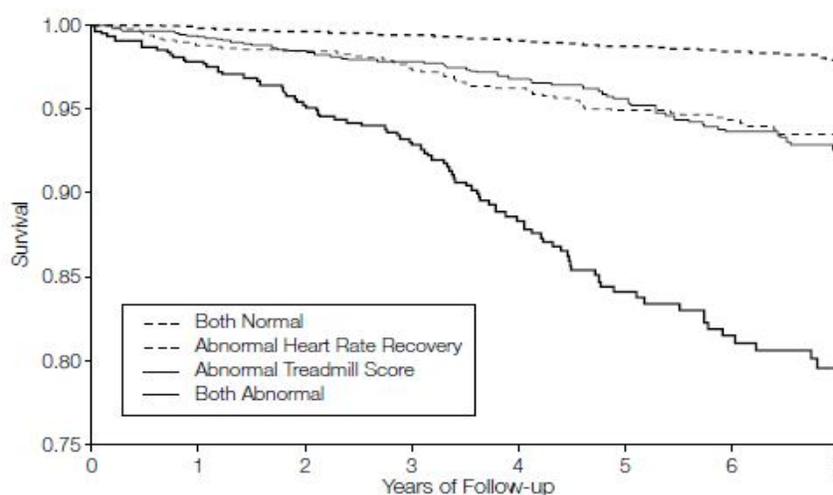


Figure 4.6 – Taux de survie basée sur une fréquence cardiaque de récupération anormale ainsi qu'un résultat anormal au tapis roulant

Le graphique combine la fréquence cardiaque de récupération (anormale : \leq à 12 battements/minute) et les résultats au « Duke treadmill exercise score » calculés selon l'équation : [durée de l'exercice en minutes] – [5 x déviation maximale du segment ST pendant ou après l'effort en mm] – [4 x index de symptôme d'angine sur tapis roulant soit 0 si aucune angine, 1 si symptôme mais non limitant et 2 si symptômes d'angine limitant]. Un score anormal est de \leq -10. Les sujets ayant le score de Duke anormal et une fréquence cardiaque de récupération anormale présentent un taux de survie beaucoup plus faible que les facteurs pris séparément. Tirée de Nishime 2000 [143]

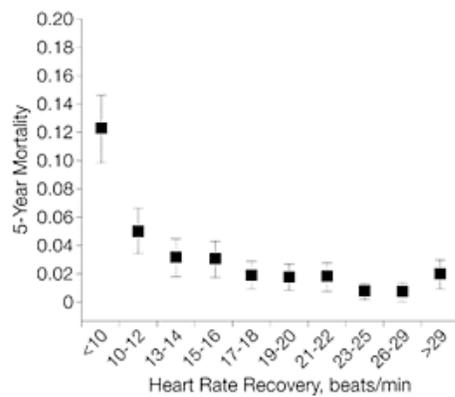


Figure 4.7 – Fréquence cardiaque de récupération et pronostic de mortalité sur 5 ans

Une fréquence de récupération inférieure à 10 battements/minute montre un risque de mortalité sur 5 ans important. Tirée de Nishime 2000 [143]

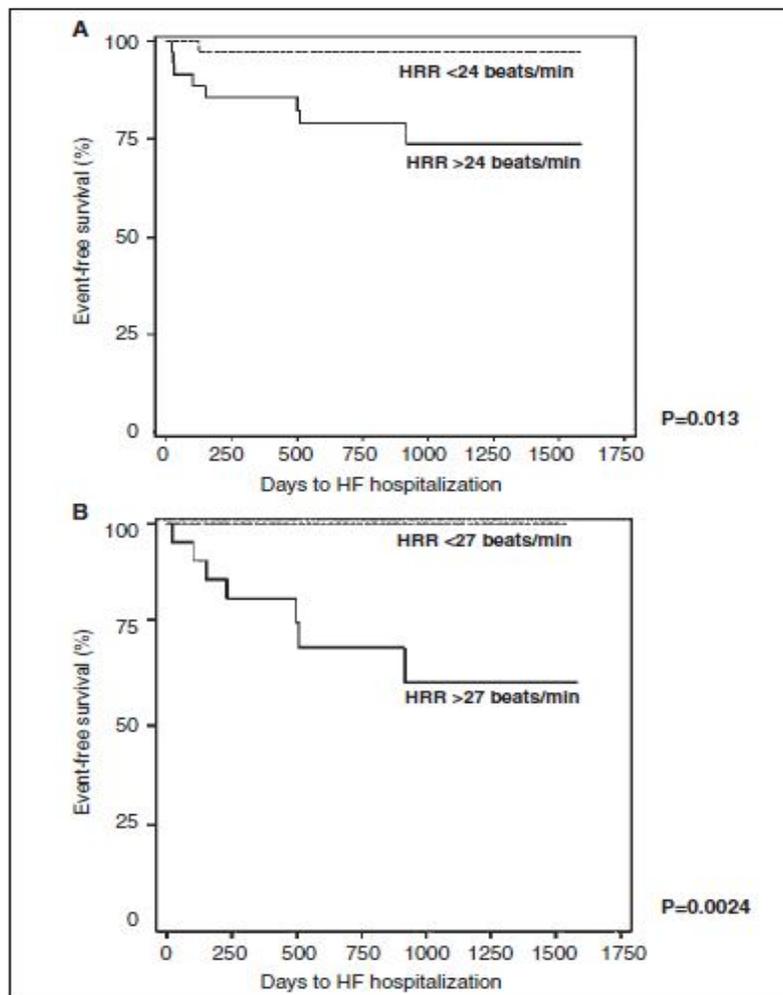
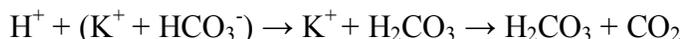


Figure 4.8 - Fréquence cardiaque de récupération et taux de survie chez sujets insuffisants cardiaques

a) Une fréquence cardiaque de récupération supérieure à 24 battements/minutes est associée à un fort pourcentage de survie sans accident ou aggravation comparativement à une fréquence cardiaque de récupération inférieure à 24 battements/minutes. Le taux de survie sans évènement diminue dans le temps lorsque la fréquence de récupération est inférieure à 24 battements par minute. b) Les mêmes conclusions sont illustrées en comparant une fréquence cardiaque de récupération supérieure ou inférieure à 27 battements/minutes. Tirée de Sheppard 2007 [141]

4.2.3.4 Quotient respiratoire et ratio d'échanges gazeux respiratoires

Le quotient respiratoire (QR) et le quotient d'échanges gazeux respiratoires (RER) se calculent avec le rapport entre VCO_2/VO_2 au niveau des tissus et à la bouche respectivement. Dans des conditions stables, au repos ou à l'exercice prolongé, le QR est égal au RER. Le RER peut être utilisé pour faire des calculs de calorimétrie indirecte respiratoire afin d'estimer les substrats oxydés par l'organisme. Un RER de 0,7 indique une oxydation de lipides seulement tandis qu'un RER de 1,0 signifie une oxydation de glucides uniquement. À l'exercice intense de courte durée, le RER peut dépasser le QR et atteindre 1,1 et plus en raison de l'augmentation de VCO_2 expiré. Ceci peut s'expliquer par l'hyperventilation, par le dégazage du pool de bicarbonate (HCO_3^-) ainsi que par la production de CO_2 par les tissus. L'élimination du bicarbonate à la bouche se déroule en suivant l'équation ci-dessous :



L'hyperventilation donc l'élimination accentuée du CO_2 à la bouche favorise le déplacement vers la droite de l'équation. Dans cette équation, un proton est utilisé pour transformer le bicarbonate en CO_2 ce qui vient augmenter le pH sanguin. Cette situation est décrite comme une alcalose ventilatoire[146-148].

4.2.3.5 Seuil ventilatoire

Le seuil ventilatoire représente un moment dans la cinétique ventilatoire évalué lors de l'épreuve d'effort. Il existe deux seuils ventilatoires. Le premier seuil

(SV1) représente l'hyperventilation causée par le dégazage du pool de bicarbonate en plus de la production du CO₂ par les tissus. Le deuxième seuil ventilatoire (SV2) représente une seconde accentuation de la ventilation en raison de l'épuisement des réserves alcaline. Le taux de bicarbonate sanguin peut descendre très bas et ne plus être en mesure d'agir comme substance tampon. À ce moment, le pH sanguin va diminuer légèrement ce qui signifie que, par le biais de la stimulation des chémorécepteurs, la ventilation va augmenter.

Il existe encore certaines controverses quant aux mécanismes reliés au seuil ventilatoire. Ceci explique que la terminologie utilisée dans la littérature peut varier entre seuil anaérobie et seuil ventilatoire.

L'analyse des échanges gazeux permet d'obtenir un ensemble de graphiques illustrant les relations entre les différents paramètres de la ventilation (Figure 4.9).

Les figures 1,4,5,6 sont principalement utilisés pour mesurer le premier seuil ventilatoire. Celui-ci est marqué par une flèche dans les graphiques 1,4, 5 et 6. Dans les graphiques 1 et 4, des lignes vertes pointillées montrent la pente de la ventilation. Le croisement des pentes détermine le moment où l'individu commence à hyperventiler. Le SV1 se trouve à ce croisement. Le SV1 sur le graphique 5 survient au moment où les valeurs de VCO₂ s'éloignent de la pente déjà tracée. Finalement, le graphique 6 permet de déterminer le seuil lorsque la courbe Ve/VO₂ augmente pendant que la courbe Ve/VCO₂ reste stable. Le SV2 n'est pas observable sur la figure 4.9. Cependant, si le sujet avait poursuivi l'exercice, le SV2 aurait été

illustré sur le graphique 4 par une deuxième cassure dans la courbe de VE démontrant une accélération de la ventilation par rapport à la production de CO₂ à la bouche.

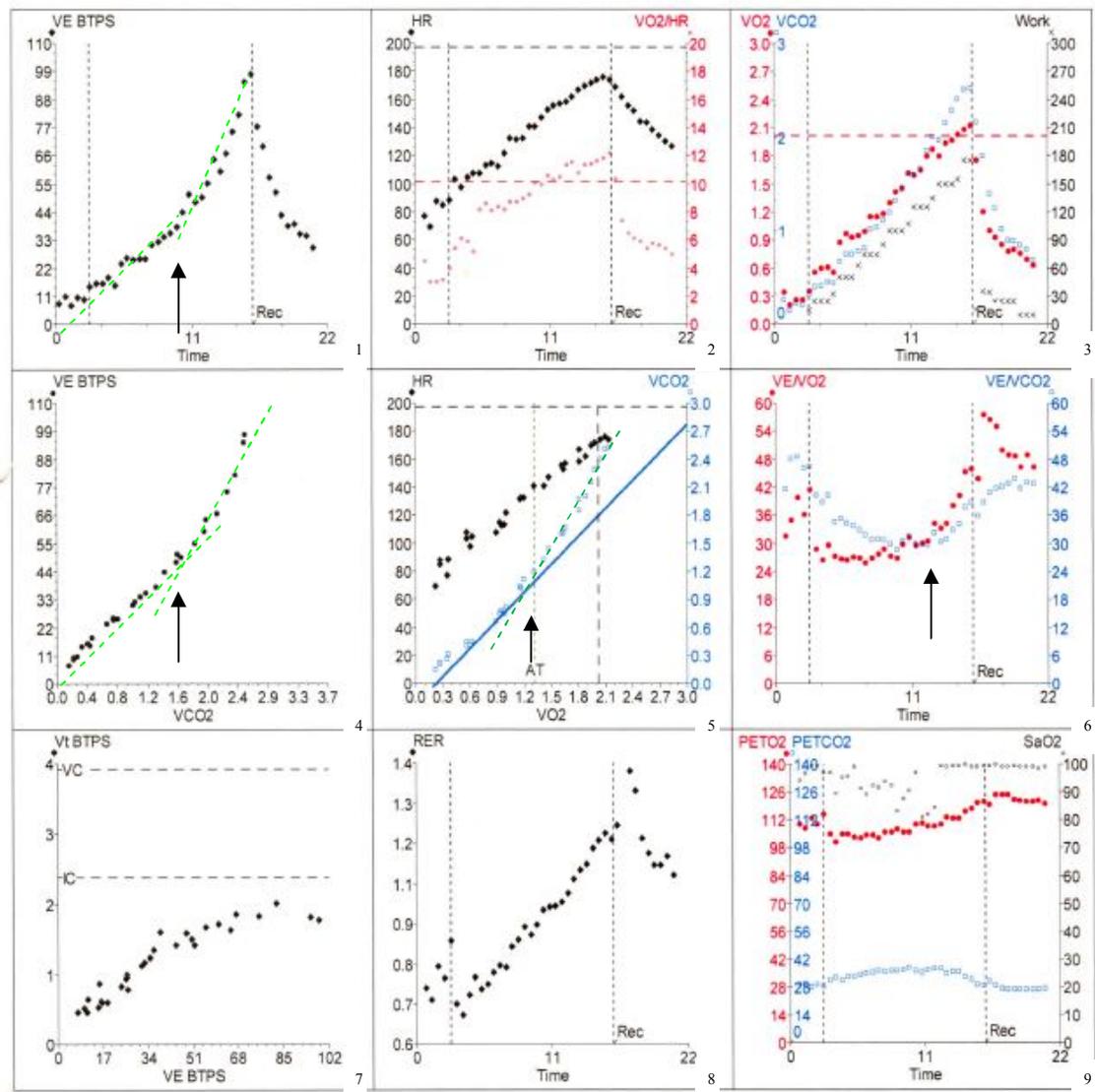


Figure 4.9 – Figures représentant la cinétique ventilatoire

Tiré de Wasserman et al. [14]

4.2.3.6 L'évaluation de l'efficacité ventilatoire

Plus récemment, les études pronostiques ont mis l'accent sur l'efficacité ventilatoire des patients en combinaison avec la consommation maximale d'oxygène pour décrire avec plus de précision la condition et définir le pronostic des sujets insuffisants cardiaques. L'équivalent ventilatoire du CO₂ (VE/VCO₂) est le paramètre principalement étudié pour son importance pronostic. Les études sur ce sujet ont démontré que la pente VE/VCO₂ est un indicateur de mortalité et d'hospitalisation encore plus puissant que la consommation d'oxygène maximale chez cette population [109, 140]. Myers et al. ont démontré qu'une pente VE/VCO₂ ≥ 34 est le paramètre de la ventilation le plus précis pour prédire les évènements [109]. Une autre étude de Corra et al. [149] a déterminé qu'une pente VE/VCO₂ ≥ 35 est associée à un taux de mortalité toutes les causes confondues de 30% ce qui est similaire à une VO_{2peak} ≤ 10 mL/kg.min. Cette étude comportait six cents sujets insuffisants cardiaques présentant une capacité moyenne à l'exercice de 10 et 18 mL/kg.min. Cette relation est bien illustrée dans le graphique tiré de l'étude de Ponikowski (figure 4.10). Plus le ratio VE/VCO₂ est élevé, plus le taux de survie sur 3 ans est faible [150].

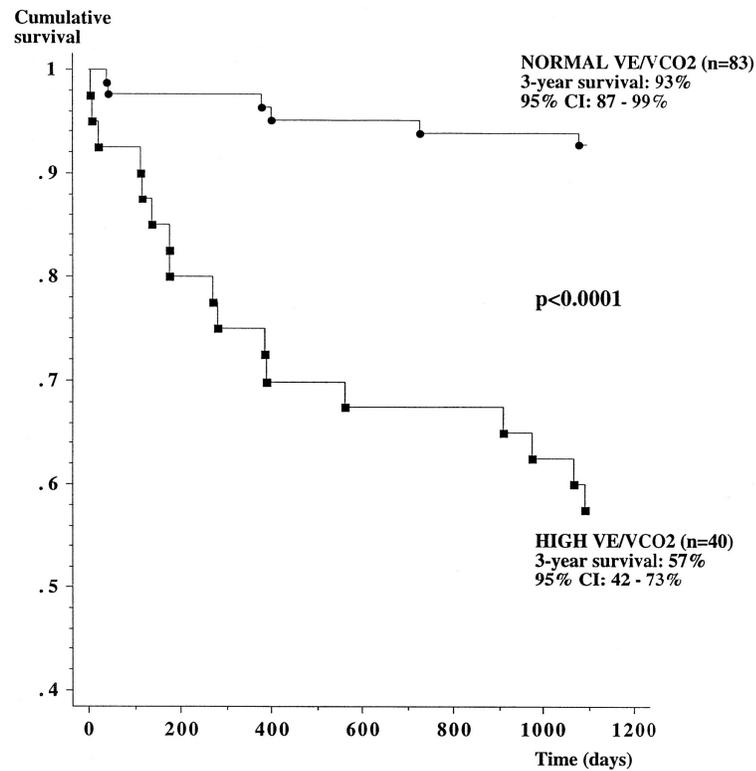


Figure 4.10 – Efficacité ventilatoire et pronostic de survie chez les insuffisants cardiaques

Le taux de survie est abaissé de manière significative chez les sujets ayant une pente VE/VCO₂ élevée (□ 34) comparé aux sujets avec une meilleure efficacité ventilatoire (VE/VCO₂ □ 34). Tirée de Ponikowski 2001 [150]

Chapitre 5 – Résumé et objectifs de l'étude

L'asynchronisme de contraction est fréquemment retrouvé chez les patients souffrant l'insuffisance cardiaque. Tel qu'expliqué dans la section sur la thérapie de resynchronisation cardiaque, les deux types d'asynchronisme principalement retrouvé dans la pathologie de l'insuffisance cardiaque sont l'asynchronisme intra-ventriculaire et inter-ventriculaire.

Le délai intra-ventriculaire et le délai entre le début des éjections aortique et pulmonaire sont deux paramètres utilisés en échographique cardiaque pour identifier la présence d'asynchronisme cardiaque. Le délai intra-ventriculaire représente le délai de contraction habituellement mesuré entre le septum et la paroi antéro-latérale du ventricule gauche. Cette mesure est réalisée la plupart du temps au niveau des segments basaux (figure 5.1). Un délai intra-ventriculaire de 40msec ou moins représente un délai normal. Un asynchronisme est identifié à un délai supérieur à 60msec [151]. Le délai aorto-pulmonaire, aussi appelé délai inter-ventriculaire, mesure le délai entre l'éjection du ventricule droit et le ventricule gauche au niveau des valves aortique et pulmonaire. Un asynchronisme peut aussi être détecté avec un délai supérieur à 40msec. L'échographie est le principal outil utilisé en clinique pour déterminer les patients ayant un trouble électro-mécanique cardiaque. Récemment, un nouveau paramètre a été développé pour évaluer l'asynchronisme cardiaque : l'indice de synchronisme de contraction du ventricule gauche (CHI). Ce paramètre est mesuré en médecine nucléaire et permet de donner un reflet global de l'homogénéité de la contraction du ventricule gauche [152].

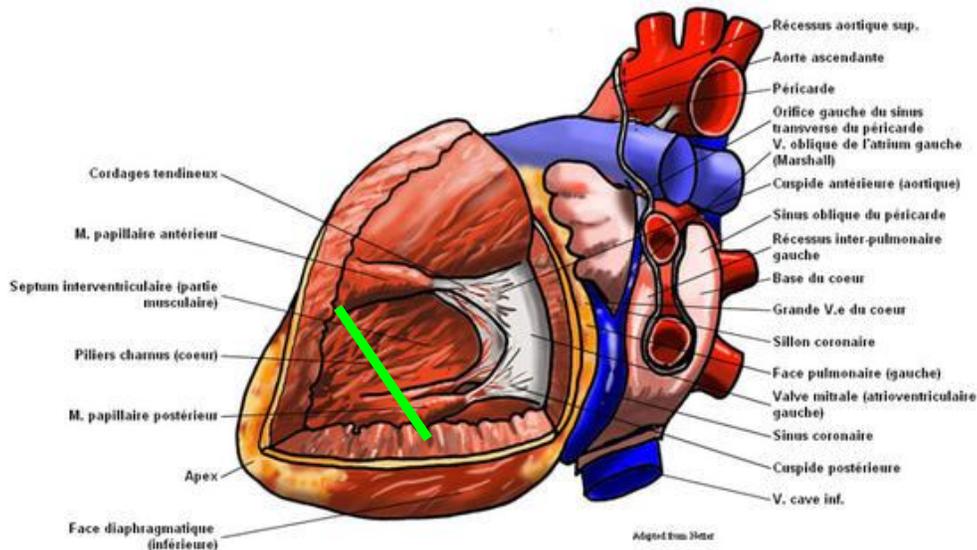


Figure 5.1 – Le ventricule gauche

La figure montre le ventricule gauche du cœur. La ligne verte représente le segment basal utilisé lors de la mesure du délai intra-ventriculaire. Image tirée du site : www.imaios.com

Plusieurs chercheurs se sont penchés sur l'effet d'un asynchronisme cardiaque sur la fonction cardiaque globale. Les études montrent qu'un asynchronisme de contraction produit une diminution de la vitesse et du temps de remplissage du ventricule gauche [89, 153-155]. En ayant un temps limité de remplissage, le volume et la fraction d'éjection ainsi que le débit cardiaque se trouvent diminué [89, 92, 153, 154, 156, 157].

Dans la pathologie de l'insuffisance cardiaque, la présence d'un asynchronisme cardiaque augmente grandement les risques de mortalité dans cette

population [154]. D'autres études supportent cette affirmation et concluent qu'un asynchronisme cardiaque est un prédicteur indépendant de mauvais pronostic à long terme chez les défailants cardiaques [158, 159].

L'amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie des sujets atteints de cette pathologie est un des objectifs principaux des traitements de l'insuffisance cardiaque. Dans cette optique, l'évaluation de la capacité fonctionnelle et de la capacité aérobie permet de mieux cibler le traitement et d'évaluer la progression de la maladie. L'évaluation de la capacité fonctionnelle permet aussi de déterminer les candidats prioritaires pour les greffes cardiaques. Les méthodes d'évaluation sont multiples. Les tests d'effort sous-maximal (test de marche de six minutes, test d'endurance à charge constante ...) sont principalement utilisés pour évaluer la qualité de vie des sujets, leur capacité à réaliser des efforts similaires à ceux de la vie quotidienne. Les épreuves d'effort maximal permettent de déterminer la capacité aérobie maximale et de mesurer plusieurs paramètres de la ventilation ayant un pronostic de mortalité pour les patients (V_e/V_{CO_2} , seuil ventilatoire). Quelques études ont démontré une corrélation entre les performances au test de marche de six minutes et la consommation maximale d'oxygène à l'épreuve d'effort maximal [53, 97, 160-163]. Cependant, aucune étude n'a encore démontré la relation entre la performance de sujets insuffisants cardiaques au test de marche de 6 minutes, à un exercice sous-maximal à charge constante et à une épreuve maximale. Cette évaluation complète nous permettrait donc d'évaluer de façon compréhensive la puissance et l'endurance cardio-pulmonaire chez des patients souffrant de défaillance cardiaque symptomatiques.

L'étude présentée dans ce mémoire est une sous-étude du projet EARTH (Evaluation of Resynchronization Therapy of HearT Failure). L'étude EARTH est une étude multicentrique ayant pour but d'approfondir les connaissances sur les effets de la resynchronisation chez les sujets insuffisants cardiaques. Plus précisément, les objectifs de cette recherche sont d'évaluer les effets d'une resynchronisation uni-ventriculaire ou bi-ventriculaire chez des sujets insuffisants cardiaques avec ou sans asynchronisme cardiaque. Cette étude a deux volets, *Greather-Earth* et *Lesser-Earth*. Les termes « *greather* » et « *lessor* » identifient les groupes ayant une durée de QRS égale ou supérieure et inférieure à 120msec respectivement. Le volet *Greather* est une étude croisée où les sujets ont une resynchronisation bi-ventriculaire durant 6 mois et une resynchronisation uni-ventriculaire pendant un autre 6 mois. L'évaluation des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie est évaluée dans les deux modes de resynchronisation. Dans le volet *Lesser*, les sujets sont randomisés avec une resynchronisation ou sans resynchronisation. L'évaluation de la fonction ventriculaire et des analyses de neuro-hormones et de marqueurs de stress oxydatif sont effectuées à 6 et 12 mois. À notre connaissance, *Earth* est la première étude qui évalue l'effet de la resynchronisation uni- et bi-ventriculaire selon trois modalités d'évaluation : l'épreuve maximale, le test de marche de 6 minutes et le test endurance sous-maximale à charge constante. Le tableau 5.1 résume les caractéristiques deux volets de l'étude :

	<i>Lesser-Earth</i>	<i>Greater-Earth</i>
Caractéristiques des sujets	<ul style="list-style-type: none"> - Patients insuffisants cardiaques sévères - QRS étroit (< 120ms) - LVEF \leq 35% - < 400m au test de marche de 6 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients insuffisants cardiaques sévères - QRS élargi (> 120ms) - LVEF \leq 35% - < 400m au test de marche de 6 minutes - 121 sujets
Étude	Protocole d'étude parallèle sur 12 mois: -Randomisation entre resynchronisation <i>et non-resynchronisation</i>	Protocole d'étude croisé : - 6 mois resynchronisation du ventricule gauche uniquement - 6 mois resynchronisation biventriculaire
Questions d'étude	<ol style="list-style-type: none"> 1- Est-ce que les sujets insuffisants cardiaques obligatoirement sans asynchronisme cardiaque et avec un QRS étroit peuvent bénéficier autant de la resynchronisation que ceux avec asynchronisme? 2- Est-ce que la resynchronisation uni-ventriculaire gauche produit plus d'effets positifs que la resynchronisation bi-ventriculaire chez les insuffisants avec asynchronisme? 	

Tableau 5.1 – Étude EARTH

L'étude EARTH est toujours en cours. L'évaluation de base et la randomisation des sujets sont complétées pour le volet *Greater-Earth*. La randomisation demeure active pour *Lesser-Earth*.

La sous-étude présentée dans ce mémoire comprend l'ensemble des sujets du volet *Greater-Earth*. L'objectif de ce mémoire est, dans un premier temps, d'établir la relation entre les différentes méthodes d'évaluation chez des insuffisants cardiaques présentant un asynchronisme. Plus spécifiquement, les travaux présentés dans ce mémoire cherchent à trouver une association entre les performances au test de marche de six minutes, au test d'endurance à charge constante et au test d'effort maximal. Également, cette étude tend à dresser un profil des sujets présentant une endurance élevée malgré une consommation maximale d'oxygène abaissée. Finalement, il est proposé d'investiguer le rôle de l'asynchronisme cardiaque dans l'intolérance à l'effort chez les patients avec insuffisance cardiaque évolutive sévère.

Chapitre 6 – Méthodologie

6.1 Sujets

Les résultats rapportés dans ce mémoire incluent cent vingt et un patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère âgés de 60.9 ± 8.8 ans, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche de $23.6 \pm 5.9\%$ et avec une largeur du QRS de 155 ± 23 secondes. L'insuffisance cardiaque a été causée par des maladies coronariennes chez 62 patients (51%). Trente-sept patients (31%) ont démontré des symptômes associés à la classe II du NYHA, 78 patients (65%) étaient dans une classe III du NYHA et trois patients présentaient des symptômes de la classe IV. Les symptômes de la classification du NYHA sont présentés dans le tableau 1.1 du chapitre 1. Le tableau 6.1 résume les caractéristiques cliniques des sujets. L'étude est multicentrique soit onze sites à travers le Canada. Le centre de coordination se situe à l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Caractéristiques		Tous les sujets (Moyenne \pm écart-type)
Sexe	Féminin	22 (22.8%)
	Masculin	91 (77.1%)
Âge (année)		61.3 \pm 8.8
Poids (kg)		84.6 \pm 18.9
Taille (cm)		168 \pm 10.2
NYHA	I	10 (8.30%)
Nb de sujet (% du nb de sujet total)	II	74 (61.2%)
	III	37 (30.6%)
LVEF (%)		23.7 \pm 8.9
LVEDD (mm)		68.4 \pm 7.7
LVESD (mm)		59.3 \pm 8.5
Volume d'éjection (mL)		76.4 \pm 23.4
Débit cardiaque (L/min)		4.91 \pm 1.42
Dimension VD (mm)		36.2 \pm 7.6
Délai interventriculaire (msec)		43.7 \pm 25.2
Délai intra VG basal (ms)		56.3 \pm 38.9
Délai intra VG moyen (ms)		58.3 \pm 42.4
QRS (ms)		155 \pm 23
LVESVOL (mL)		161 \pm 57.4
LVEDVOL (mL)		210 \pm 65.0
Masse LV (g)		351 \pm 91.3
Masse LV indexée (g/m ²)		184 \pm 49.7

LVEF : fraction d'éjection systolique du VG (normal : 59 \pm 7%), LVEDD : dimension du VG à la fin de la diastole (normal : 49 \pm 4 mm); LVESD : dimension du VG à la fin de la systole (normal : 30 \pm 5 mm); Volume d'éjection (normal : 56 \pm 14 mL); Débit cardiaque (normal : 3.8 \pm 0.9 L/min); Dimension du VD (normal : \square 28 mm), délai interventriculaire (normal : \square 40ms); délai intra-ventriculaire (normal \square 40ms); LVESVOL : volume du VG à la fin de la systole (normal : 39 \pm 11mL); LVEDVOL : volume du VG à la fin de la diastole (95 \pm 18 mL). QRS (normal : \square 120 ms); masse du VG (normal : \square 90g); Masse de VG indexée (normal: 91 \pm 20g/m²)

Tableau 6.1 – Caractéristiques cliniques de la population de l'étude

6.2 Protocole expérimental

La capacité fonctionnelle des sujets est évaluée à l'aide de trois épreuves d'effort : une épreuve maximale et deux épreuves d'effort dites sous-maximales. Les sujets doivent, tout d'abord, réaliser un test de marche de six minutes supérieure à 400 mètres. Ce test permettra de satisfaire les critères pour la

randomisation dans l'étude EARTH. Lors du test de six minutes, la distance totale marchée, la fréquence cardiaque maximale atteinte ainsi que les pressions artérielles du début et de la fin du test sont notées. Dans un deuxième temps, les sujets subissent une épreuve d'effort maximal sur tapis roulant utilisant un protocole RAMP 6 (augmentation de six METS en 10 minutes). Ce protocole a été utilisé chez tous les patients. Les échanges gazeux sont mesurés en continu à l'aide du system Jaeger (Viasys, Höchberg, Germany). L'enregistrement de la fréquence cardiaque est effectué par électrocardiogramme pendant l'ensemble du test et durant les cinq premières minutes de la récupération. Finalement, les sujets sont soumis à un test d'endurance sous-maximale sur tapis roulant. La charge appliquée pour le test d'endurance représente 75% de la VO_{2peak} atteinte durant l'épreuve d'effort maximal. Les mesures de VO_2 de l'épreuve d'effort permettent de trouver la pente et la vitesse qui représentent 75% de la VO_{2peak} . Les formulaires de prise de données sont présentés à l'annexe A.

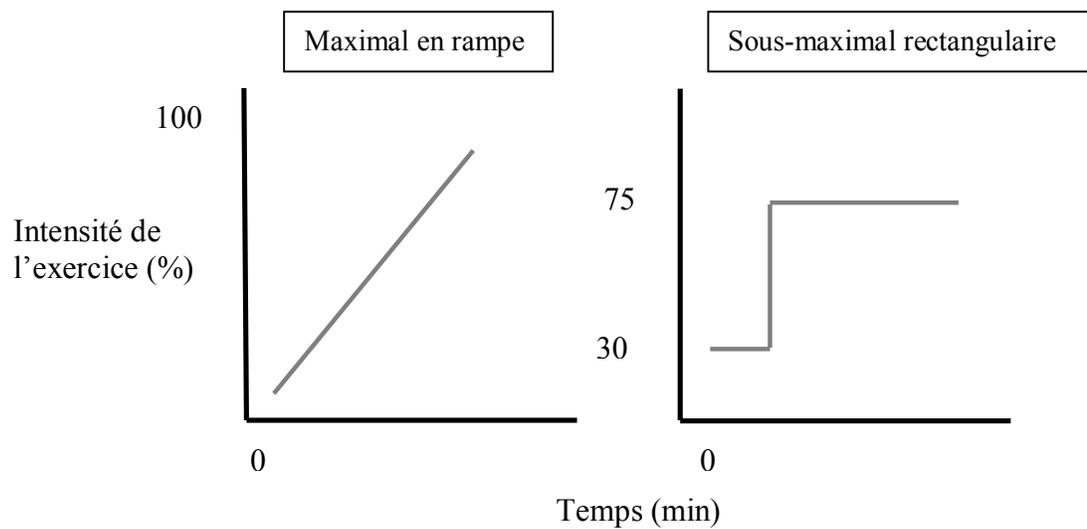


Figure 6.1 – Protocoles des tests à l'effort

Les figures illustrent les protocoles d'effort en progressif en rampe et rectangulaire. L'augmentation de la pente et de la vitesse pour le test en rampe est indiquée dans le tableau 6.2. La pente et la vitesse du test rectangulaire sont déterminées selon les données du test maximal en rampe.

	mph	m/min	%
Minutes	Vitesse	Vitesse	Pente
	1,1	29,5	0,3
	1,2	32,2	0,5
	1,3	34,8	0,8
1	1,4	37,5	1
	1,5	40,2	1
	1,6	42,9	1
	1,7	45,6	1
2	1,8	48,2	1
	1,9	50,9	1,2
	1,9	50,9	1,5
	2	53,6	1,7
3	2	53,6	2
	2	53,6	2,3
	2	53,6	2,7
	2	53,6	3,1
4	2	53,6	3,5
	2	53,6	3,8
	2	53,6	4,2
	2	53,6	4,6
5	2	53,6	5
	2	53,6	5,3
	2,1	56,3	5,3
	2,2	59,0	5,4
6	2,2	59,0	5,4
	2,2	59,0	5,5
	2,2	59,0	5,7
	2,3	61,6	5,8
7	2,3	61,6	6
	2,4	64,3	6,1
	2,4	64,3	6,4
	2,5	67,0	6,4
8	2,5	67,0	6,5
	2,5	67,0	6,7
	2,5	67,0	7
	2,5	67,0	7,3
9	2,5	67,0	7,5
	2,5	67,0	7,8
	2,5	67,0	8,2
	2,5	67,0	8,6
10	2,5	67,0	9
	2,5	67,0	9,2
	2,5	67,0	9,5
	2,5	67,0	9,8
11	2,5	67,0	10
	2,6	69,68	10
	2,6	69,68	10
	2,7	72,36	10
12	2,7	72,36	10
	2,8	75,04	10
	2,8	75,04	10
	2,9	77,72	10

Tableau 6.2 - Augmentation de la charge dans le test d'effort en rampe

Chapitre 7 – Résultats

Tous les 121 patients ont subi le test de marche de six minutes, le test d'endurance à charge constante et l'épreuve d'effort maximal. Quelques variables d'intérêt obtenues au cours des différents tests d'effort sont présentées dans le tableau 7.1.

	Performance (unité)	TAS peak (mmHg)	Fc peak (bpm)	Fc de réserve (bpm)	Fc de récupération 60 secondes (bpm)
6 MWT (m)	354 ± 80.1	118 ± 18.1	81.0 ± 14.8		
VO ₂ peak (ml/kg/min)	14.6 ± 4.7	132 ± 27	109±20	40.2±16.6	14.3±16.9
Endurance (min) – 75% du max	11.0 ± 6.3	130±24	104±18	35.2±13.1	14.8±8.2
Données sont exprimées en moyenne ± écart-type. Fc = fréquence cardiaque; TAS = tension artérielle systolique					

Tableau 7.1 – Variables d'effort des trois tests

L'analyse des résultats démontre une corrélation positive et similaire entre la VO_{2peak} mesurée dans l'épreuve d'effort maximal et la durée du test d'endurance ainsi qu'entre la VO_{2peak} et la distance parcourue au test de marche de six minutes. Les coefficients de corrélation de Spearman sont respectivement de 0.36 (p-value < .0001) et 0.38 (p-value < .0001). Une association positive significative est aussi observée entre le temps du test d'endurance et la distance marchée au test de marche (corrélation 0.51, p-value < .0001). Les figures 7.1, 7.2, 7.3 démontrent certains paramètres d'intérêt mesurés lors des trois épreuves d'effort. Ces corrélations significatives permettent d'affirmer que la performance lors du test de

type maximal est significativement reliée à la performance lors des tests évaluant aussi l'endurance aérobie soit les tests sous-maximaux. Par ailleurs, un coefficient de corrélation plus élevé entre les 2 épreuves sous-maximales suggère que les mêmes mécanismes cardio-pulmonaires et vasculaires périphériques sont sollicités et évalués au cours des 2 épreuves d'effort sous-maximal.

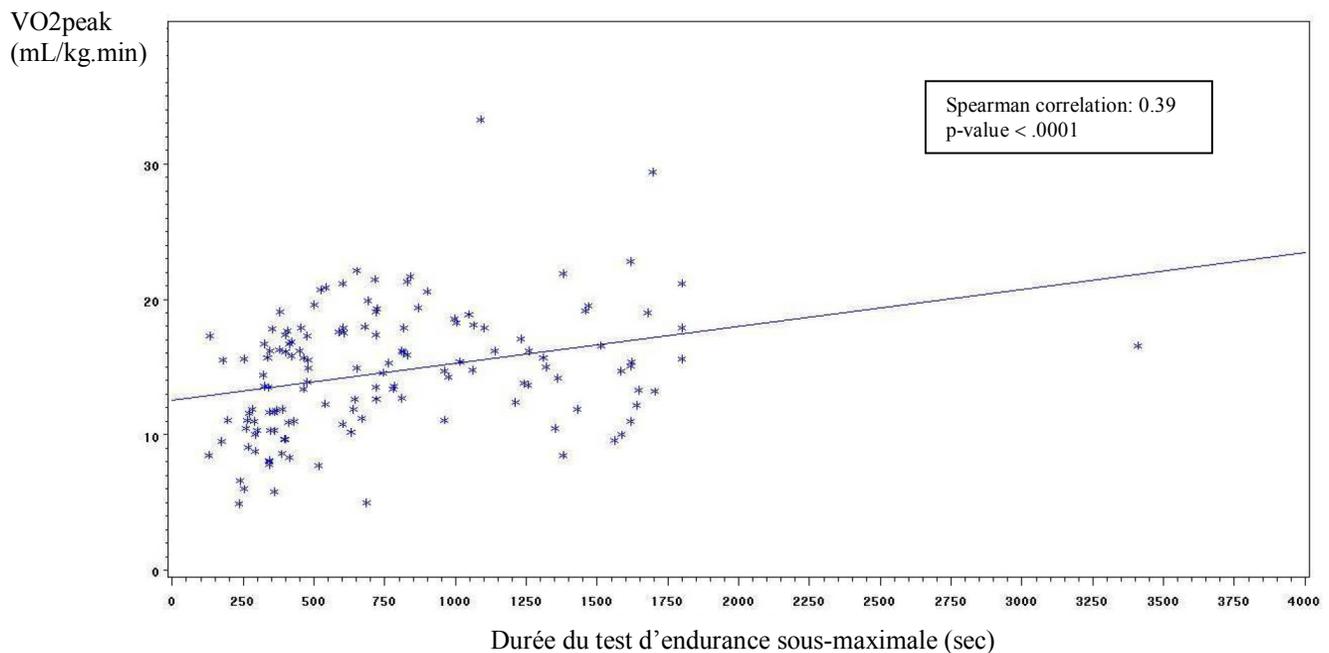


Figure 7.1 – Corrélation entre la VO2peak, la durée du test d'endurance

Le graphique associe la durée du test d'endurance sous-maximale à la consommation maximale d'oxygène atteinte lors de l'épreuve d'effort maximal. Le graphique démontre une association faible mais toutefois significative ($r = 0.39$, $p < .0001$) entre la performance au test d'endurance et la performance à l'épreuve maximale. Ceci suggère que la réponse physiologique au test d'effort maximal versus sous-maximal est différente malgré une durée qui n'est supérieure que d'environ 3 minutes.

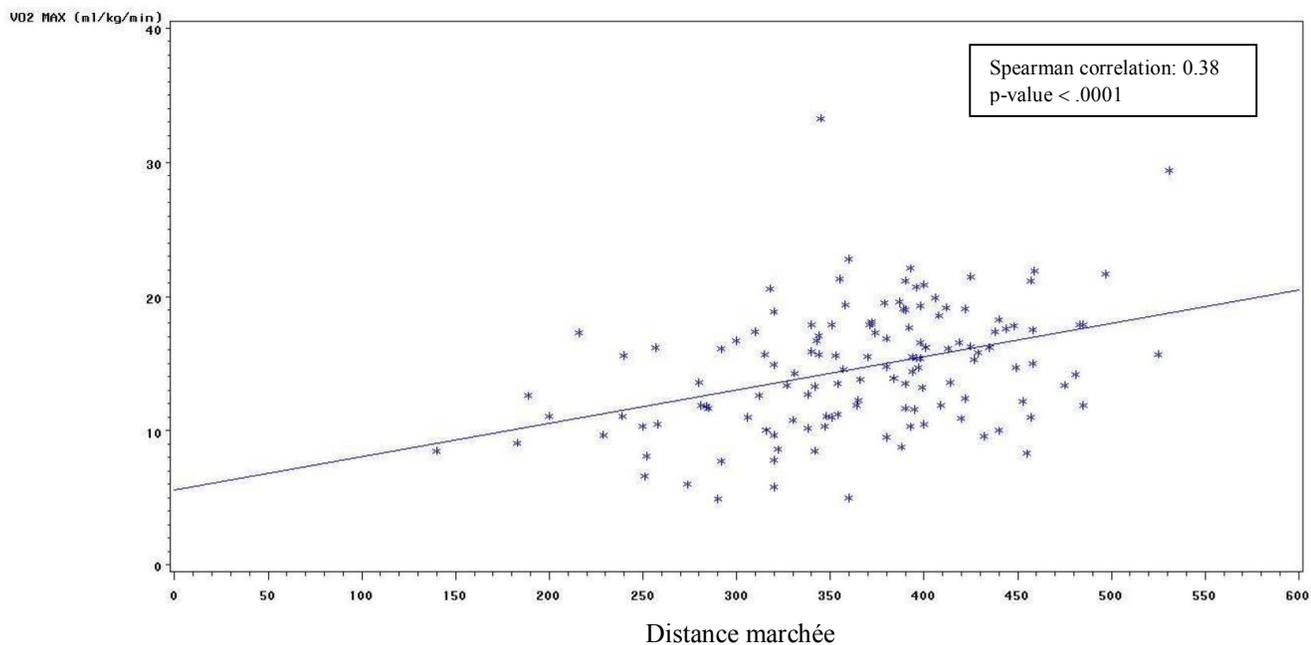


Figure 7.2 – Corrélation entre la VO₂peak et la distance marchée au test de six minutes

Il existe une corrélation faible mais toutefois significative ($r=0.38$, $p\text{-value} < .0001$) entre la distance marchée au test de marche de 6 minutes et la VO_{2peak} mesurée à l'épreuve d'effort maximal.

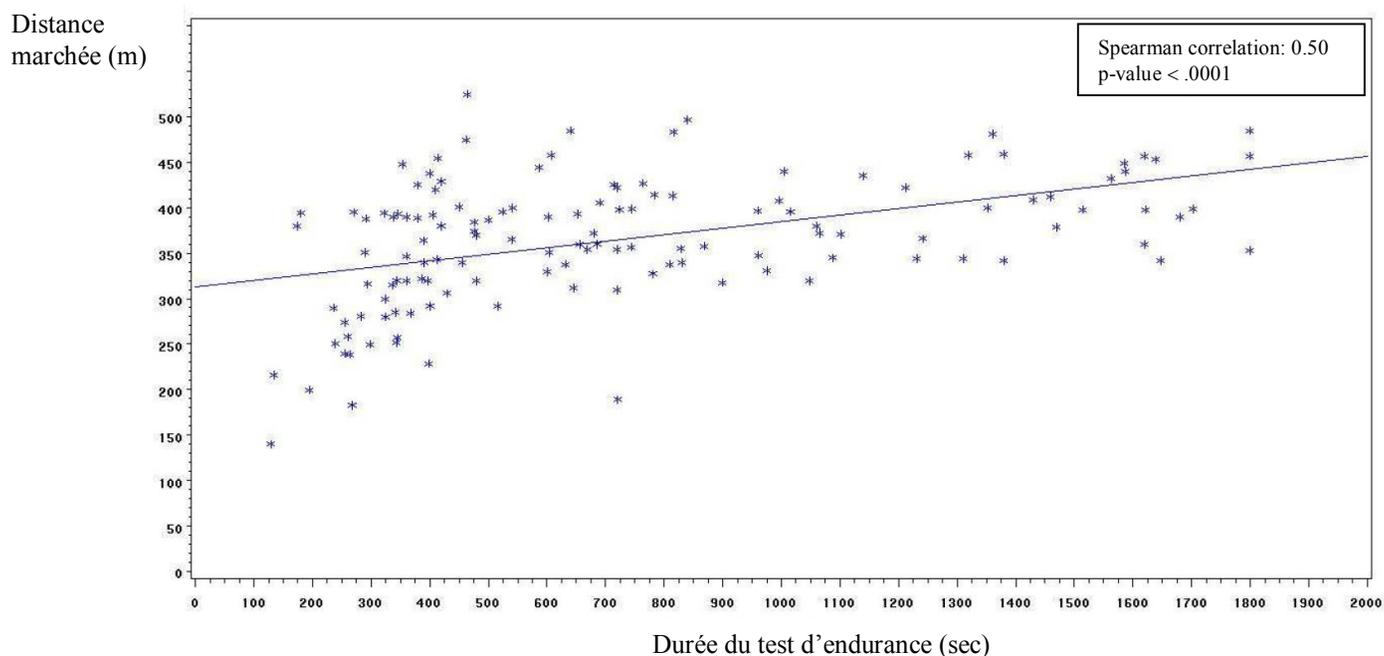


Figure 7.3 - Corrélation entre la distance marchée au test de six minutes et la durée du test d'endurance sous-maximale

Le graphique montre l'association positive entre les performances aux deux tests sous-maximaux. L'association est faible mais apparaît supérieure à la relation existante entre le test d'effort maximal et les tests sous-maximaux.

Les résultats précédents démontrent que les performances des tests sous-maximaux sont associées de façon significative avec la VO_{2peak} . Donc une relation significative entre la puissance aérobie et l'endurance aérobie maximale. Dans notre cohorte de sujets, dix-sept patients ont démontré une très grande tolérance à l'exercice malgré une consommation maximale d'oxygène similaire au reste de la cohorte ($14,7 \pm 4,5$ mL/kg.min). Ces sujets ont réalisé un test d'endurance sous-maximale durant plus de vingt-cinq minutes. Les caractéristiques cliniques de ce groupe sont présentées dans le tableau 7.2. Il n'y a pas de différence

entre les deux groupes à l'exception de la masse du ventricule gauche qui était supérieure chez les patients avec une meilleure endurance. En effet, les sujets ayant réalisé plus de vingt-cinq minutes d'effort sous-maximal ont une hypertrophie du ventricule gauche plus marquée que le groupe ayant une durée inférieure à vingt-cinq minutes. Les VO_{2peak} des sujets très tolérants n'étaient pas différentes des autres sujets (figure 7.4). La distance marchée au test de marche de six minutes est significativement différente entre les groupes (figure 7.5). Le test de marche ainsi que le test d'endurance sont tous les deux des tests dits sous-maximaux. Par conséquent, il est possible de croire que les deux tests utilisent les mêmes mécanismes physiologiques et, donc, donnent des résultats reliés. Les mécanismes expliquant ces observations demeurent spéculatifs. Il est probable qu'une masse ventriculaire élevée soit associée à une tension murale diminuée, à une meilleure réserve contractile et, conséquemment, à une meilleure perfusion périphérique.

Caractéristiques	Durée ≥ 25 minutes	Durée < 25 minutes	p-value
Âge (année)	62.6 ± 10.4	61.2 ± 8.70	0.54
LVEF (%)	20.5 ± 11.8	24.0 ± 8.61	0.36
LVEDD (mm)	71.2 ± 5.99	68.1 ± 7.80	0.18
LVESD (mm)	62.1 ± 9.3	59.0 ± 8.41	0.24
Volume d'éjection (mL)	76.7 ± 16.2	76.4 ± 24.1	0.97
Débit cardiaque (L/min)	4.91 ± 0.910	4.91 ± 1.47	0.99
Dimension VD (mm)	34.2 ± 8.14	36.4 ± 7.49	0.33
Délai interventriculaire (msec)	49.8 ± 21.2	43.1 ± 25.6	0.38
Délai intra VG basal (msec)	41.0 ± 32.3	56.9 ± 38.7	0.20
Délai intra VG moyen (msec)	70.9 ± 50.7	56.8 ± 41.3	0.40
QRS (msec)	161 ± 22.9	154 ± 23.7	0.24
LVESVOL (mL)	184.8 ± 59.7	158 ± 56.3	0.10
LVEDVOL (mL)	233 ± 71.2	208 ± 64.3	0.25
Masse LV (g)	385 ± 68.3	348 ± 92.8	0.08
Masse LV indexée (g/m ²)	203 ± 40.6	182 ± 50.5	0.05

LVEF : fraction d'éjection systolique du VG, LVEDD : dimension du VG à la fin de la diastole; LVESD : dimension du VG à la fin de la systole; RV : ventricule droit; LVESVOL : volume du VG à la fin de la systole; LA : oreillette gauche; LVEDVOL : volume du VG à la fin de la diastole.

Tableau 7.2 – Caractéristiques cliniques des sujets selon la durée du test d'endurance sous-maximale

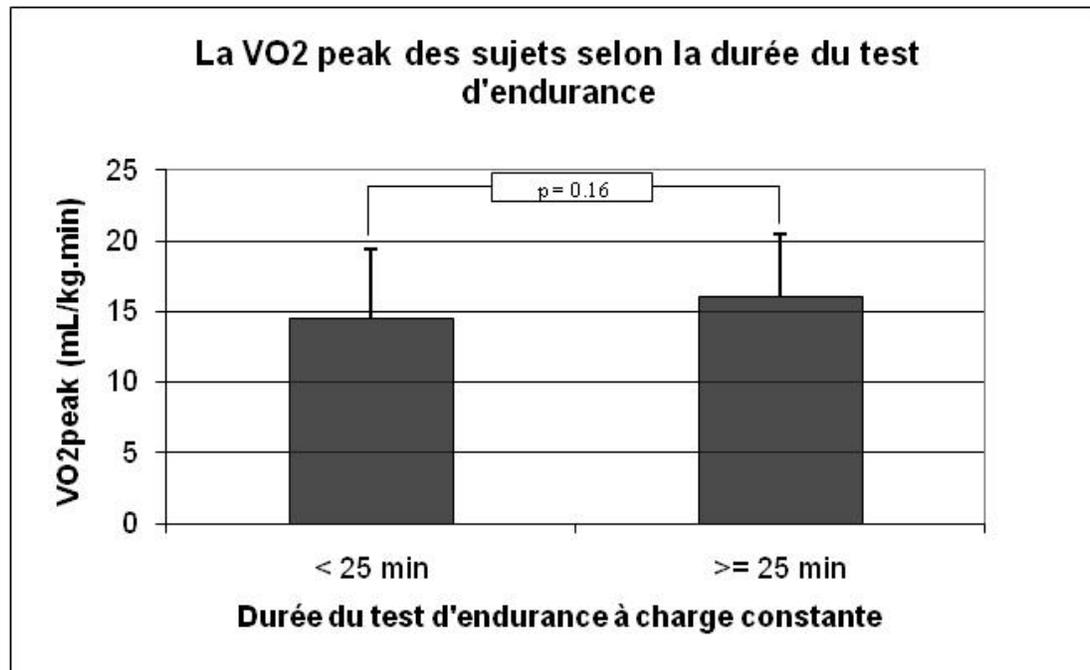


Figure 7.4 – Comparaison de la VO_{2peak} des sujets ayant une durée d'effort au test d'endurance ≥ 25 comparé à < 25 minutes

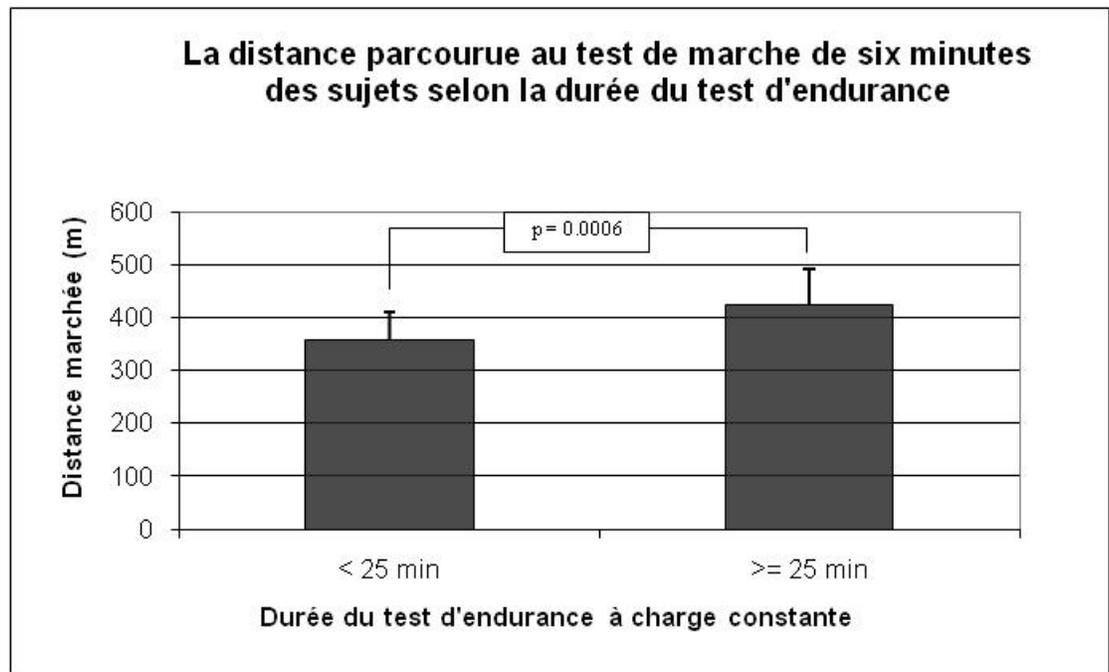


Figure 7.5 – Comparaison de la distance marchée au test de marche de six minutes des sujets ayant une durée d’effort au test d’endurance ≥ 25 comparé à < 25 minutes

L’analyse des corrélations démontre qu’il n’existe aucune relation claire entre les performances aux tests maximal et sous-maximal dans ce sous-groupe spécifique. La prescription d’effort pour le test d’endurance ne présentait aucune différence significative entre le groupe plus tolérant à l’effort et le groupe moins tolérant. La prescription d’effort est présentée sous forme de pourcentage du maximum atteint au niveau de la vitesse et de l’inclinaison du tapis à l’épreuve d’effort maximal : vitesse $86.8\% \pm 15.2\%$ et $86.1 \pm 9.0\%$ ($p = 0.86$); pente $59.6\% \pm 16.2\%$ et 54.3 ± 18.0 ($p = 0.28$) pour les groupes plus tolérant et moins tolérant respectivement. Par ailleurs, le groupe avec une très bonne endurance présentait aussi une meilleure performance au test de marche de 6 minutes (Tableau 7.3).

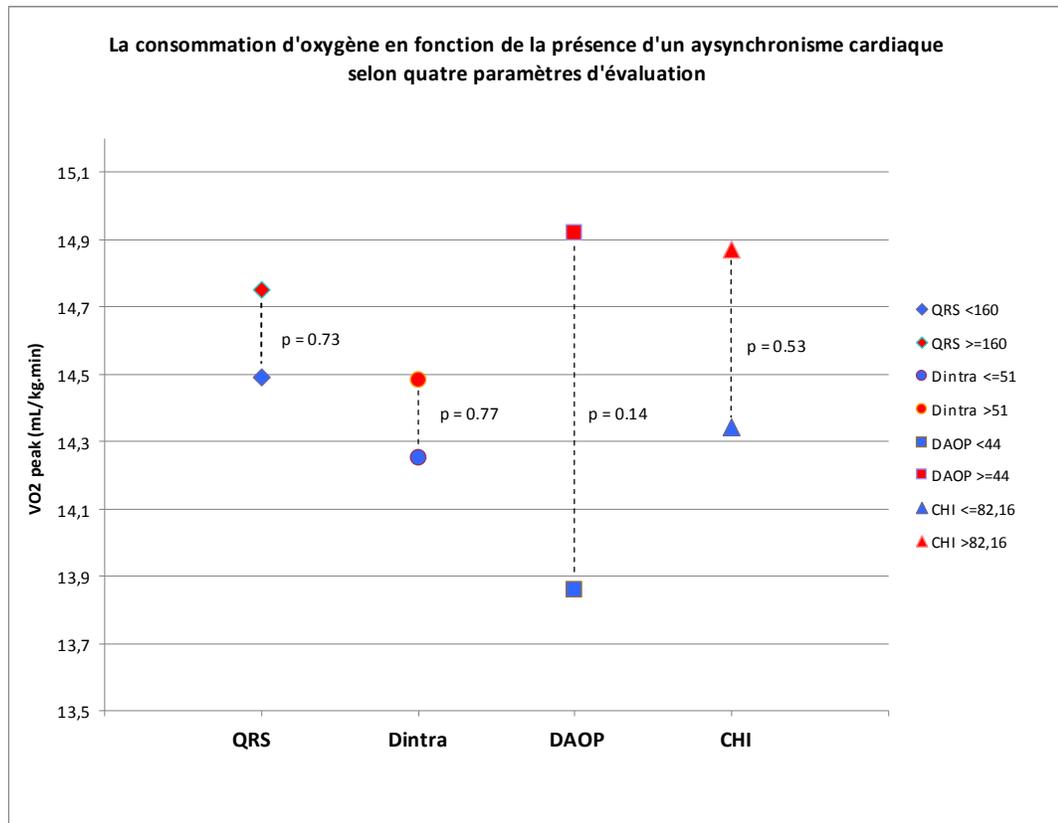
	VO ₂ peak atteinte	Distance marchée (m)
Durée d'effort ≥ 25 minutes	$r = 0.11$ $p\text{-value} = 0.58$	$r = 0.19$ $p\text{-value} = 0.54$
Distance marchée (m)	$r = -0.04$ $p\text{-value} = 0.91$	

Tableau 7.3 – Corrélation entre les trois tests pour les sujets ayant une durée d'effort test d'endurance sous-maximale ≥ 25 minutes

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, l'asynchronisme cardiaque est souvent présent chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et amène un mauvais pronostic de survie. Quatre paramètres évaluant l'asynchronisme cardiaque ont été utilisés pour déterminer l'influence des troubles du rythme sur la tolérance à l'exercice : la largeur du QRS, le délai aorto-pulmonaire(DAOP), le délai intraventriculaire au niveau du segment basal (Dintra) et finalement, l'indice de synchronisme de contraction du ventricule gauche (CHI).

Plusieurs paramètres de l'épreuve d'effort maximal ont été analysés afin d'observer la réponse de l'organisme à un effort physique. Le tableau 7.4 présente ces paramètres en fonction des quatre indices d'asynchronisme présentés ci-dessus. Les patients ont été classés selon s'ils se trouvaient au-dessus ou en dessous de la médiane. Aucune différence significative n'a été notée pour ces paramètres dans les quatre groupes, suggérant que le degré d'asynchronisme n'est pas un facteur significatif qui dicte l'intolérance à l'effort. De plus, la VO_{2peak} et la distance marchée ne sont pas différentes avec les sujets ayant un asynchronisme plus marqué (figure 7.6 et 7.7). Par conséquent, la présence d'un asynchronisme

cardiaque ne modifie pas la réponse à l'exercice selon les données de notre étude. Cependant, les tests statistiques montrent une corrélation significative entre les différentes épreuves d'effort pour les différents groupes. Les tableaux 7.5 résumant les résultats des analyses effectuées.



Dintra: délai intraventriculaire au niveau du segment basal; DAOP : délai aorto-pulmonaire; CHI : Indice de synchronisme de contraction du ventricule gauche

Figure 7.6 - Comparaison de la VO_{2peak} des sujets se retrouvant sous et au-dessus de la médiane pour les quatre paramètres mesurant l'asynchronisme

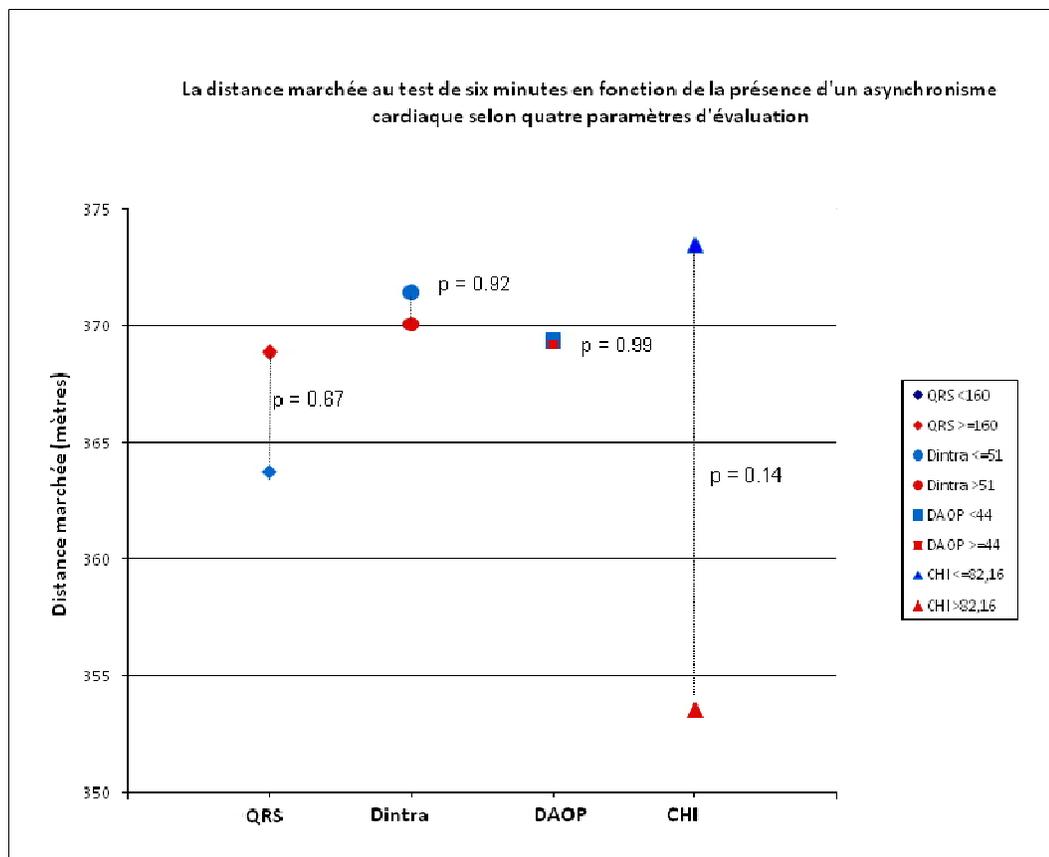


Figure 7.7 - Comparaison de la distance marchée au test de six minutes des sujets se retrouvant sous et au-dessus de la médiane pour les quatre paramètres mesurant l'asynchronisme

Caractéristiques	FC repos (bpm)	FC max (bpm)	FC réserve (bpm)	% atteint du max prédit (%)	Seuil ventilatoire (L/min)	Seuil ventilatoire en % du VO ₂ peak	FC / Mets à 1 minutes (unité)	FC / Mets à 2 minutes	Fc / Mets à minutes
QRS ≥ 160ms	69.9 ± 11.2	110 ± 20.2	40.8 ± 16.9	69.5 ± 11.9	1.05 ± 0.340	84.2 ± 11.7	42.8 ± 18.3	34.2 ± 9.98	31.7 ± 9.3
QRS < 160 ms	68.4 ± 13.6	106 ± 19.1	40.5 ± 18.0	67.1 ± 12.5	1.01 ± 0.390	86.3 ± 11.0	39.4 ± 11.6	34.5 ± 7.96	31.9 ± 8.1
p-value	0.53	0.37	0.85	0.31	0.49	0.33	0.50	0.80	0.75
CHI > 82.16 %	68.6 ± 10.9	107 ± 22.5	41.7 ± 19.6	66.9 ± 13.6	1.09 ± 0.410	85.1 ± 11.0	37.6 ± 12.0	34.8 ± 10.1	32.2 ± 10.0
CHI ≤ 82.16%	69.6 ± 13.6	110 ± 17.2	40.5 ± 16.1	69.4 ± 11.0	0.990 ± 0.330	85.3 ± 11.7	44.1 ± 17.4	33.9 ± 8.19	31.4 ± 7.3
p-value	0.67	0.53	0.95	0.30	0.14	0.93	0.07	0.58	0.91
Dintra > 51	69.6 ± 11.9	110 ± 15.7	69.0 ± 9.67	69.0 ± 9.67	1.04 ± 0.370	84.9 ± 10.9	40.8 ± 18.9	34.7 ± 7.59	32.4 ± 8.2
Dintra ≤ 51	68.8 ± 12.9	108 ± 21.7	67.9 ± 13.6	67.9 ± 13.6	1.02 ± 0.360	85.5 ± 11.7	41.5 ± 12.6	34.1 ± 10.0	31.3 ± 9.2
p-value	0.74	0.64	0.64	0.64	0.76	0.97	0.41	0.46	0.28
DAOP ≥ 44	70.8 ± 12.4	111 ± 20.1	41.6 ± 15.4	69.3 ± 12.1	1.06 ± 0.380	83.9 ± 11.6	44.5 ± 18.2	35.0 ± 9.53	33.2 ± 9.0
DAOP < 44	67.8 ± 12.4	106 ± 19.1	40.6 ± 19.5	67.5 ± 12.3	1.01 ± 0.360	86.5 ± 11.0	38.3 ± 12.1	33.7 ± 8.68	30.4 ± 8.4
p-value	0.20	0.21	0.78	0.46	0.44	0.22	0.15	0.59	0.16

Tableau 7.4 – Paramètres d’effort classés selon l’importance de l’asynchronisme cardiaque

QRS < 160			QRS ≥ 160		
	VO2 peak	Distance marchée		VO2peak	Distance marchée
Durée du test d'endurance	$r = 0.38$ $p\text{-value} = 0.0012$	$r = 0.59$ $p\text{-value} < .0001$	Durée du test d'endurance	$r = 0.40$ $p\text{-value} = 0.0005$	$r = 0.38$ $p\text{-value} = 0.0026$
Distance marchée	$r = 0.51$ $p\text{-value} < .0001$		Distance marchée	$r = 0.30$ $p\text{-value} = 0.023$	

Dintra ≤ 51			Dintra > 51		
	VO2 peak	Distance marchée		VO2peak	Distance marchée
Durée du test d'endurance	$r = 0.41$ $p\text{-value} = 0.0016$	$r = 0.50$ $p\text{-value} = 0.001$	Durée du test d'endurance	$r = 0.36$ $p\text{-value} = 0.0083$	$r = 0.52$ $p\text{-value} = 0.0001$
Distance marchée	$r = 0.31$ $p\text{-value} = 0.241$		Distance marchée	$r = 0.55$ $p\text{-value} < .0001$	

DAOP < 44			DAOP ≥ 44		
	VO2 peak	Distance marchée		VO2peak	Distance marchée
Durée du test d'endurance	$r = 0.40$ $p\text{-value} = 0.0014$	$r = 0.61$ $p\text{-value} < .0001$	Durée du test d'endurance	$r = 0.38$ $p\text{-value} = 0.0020$	$r = 0.37$ $p\text{-value} = 0.0046$
Distance marchée	$r = 0.47$ $p\text{-value} = 0.0002$		Distance marchée	$r = 0.40$ $p\text{-value} = 0.0021$	

CHI ≤ 82.12			CHI > 82.12		
	VO2 peak	Distance marchée		VO2peak	Distance marchée
Durée du test d'endurance	$r = 0.32$ $p\text{-value} = 0.0174$	$r = 0.36$ $p\text{-value} = 0.0058$	Durée du test d'endurance	$r = 0.56$ $p\text{-value} < .0001$	$r = 0.58$ $p\text{-value} < .0001$
Distance marchée	$r = 0.31$ $p\text{-value} = 0.0221$		Distance marchée	$r = 0.61$ $p\text{-value} < .0001$	

Tableau 7.5 – Corrélations entre les tests d'effort selon l'ampleur de l'asynchronisme cardiaque

Les associations entre les tests sont présentées pour tous les paramètres et les degrés d'asynchronisme. Ces données suggèrent que le degré d'asynchronisme n'est pas relié de façon indépendante à la tolérance à l'effort. Par ailleurs, l'asynchronisme influence d'autres déterminants tels la géométrie et la fonction du VG qui seraient en cause dans une diminution de la capacité fonctionnelle. Ceci devra être étudié de façon plus approfondie dans des études subséquentes.

Chapitre 8 – Discussion

L'évaluation de la capacité fonctionnelle est une mesure importante pour stratifier la maladie et évaluer la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance cardiaque et certains paramètres représentent de bons indicateurs pronostiques de survie pour ces patients. L'épreuve d'effort maximal est très utilisée. Plusieurs des paramètres d'échanges gazeux ont été reliés à un mauvais pronostic chez les patients insuffisants cardiaques. Ce type d'effort est donc utilisé et reconnu valable pour stratifier un patient pour une transplantation cardiaque. Ces tests sont, donc, standardisés et leur valeur pronostique est bien connue dans la littérature.

Malgré leur valeur pronostique, les tests maximaux ne nous permettent pas d'évaluer l'endurance aérobie des sujets. Notre groupe a développé des épreuves de types « endurance » dans deux publications antérieures. Ces tests pourraient permettre d'évaluer la fonction périphérique en plus de la réserve cardio-pulmonaire. Ces tests sont moins coûteux et théoriquement plus faciles à réaliser. Cependant, peu d'études ont validé les tests sous-maximaux en tant qu'indicateur d'effet de la thérapie ou d'effet pronostic. Cette étude est la première étude d'envergure à utiliser ce type d'épreuve comme point d'aboutissement dans une étude sur l'impact de la resynchronisation chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque sévère symptomatique. Également, beaucoup d'études cherchent à trouver l'importance de l'efficacité des fonctions périphériques (fonctions endothéliales, musculaires, biomécaniques ...) dans la tolérance à l'effort chez les sujets insuffisants

cardiaques. Dans cette optique, les objectifs de cette étude étaient : (1) De caractériser les valeurs d'épreuve d'effort chez une grande cohorte de patients insuffisants cardiaques, (2) D'étudier la présence de relations entre les résultats de l'épreuve d'effort maximal, du test d'endurance à charge constante et du test de marche de six minutes; (3) De déterminer les particularités des sujets ayant une très haute tolérance à l'exercice malgré une faible capacité aérobie et (4) De déterminer l'influence du degré d'asynchronisme cardiaque évalué par plusieurs paramètres sur la performance maximale et sous-maximale à l'effort.

Les résultats de notre étude montrent une corrélation significative entre la distance marchée au test de marche de six minutes et la consommation maximale d'oxygène mesurée à l'épreuve d'effort maximal. Nous avons également observé une corrélation entre les autres tests soit entre le test de marche de six minutes et le test d'endurance; entre l'épreuve d'effort maximal et le test d'endurance. Cependant, les résultats démontrent une meilleure association entre les deux tests sous-maximaux qu'entre l'épreuve d'effort maximal et les deux tests d'endurance. Nous avons aussi observé une certaine hétérogénéité dans la durée de l'effort à charge constante chez les individus avec une VO_{2peak} très faible. Nous avons observé que nos sujets ayant une très grande tolérance à l'effort malgré une faible capacité aérobie démontrent une masse du ventricule gauche plus grande que nos sujets moins tolérants à l'effort. Finalement, nous avons évalué l'influence d'un asynchronisme cardiaque dans la tolérance à l'exercice des sujets insuffisants cardiaques. Nos données ne montrent pas de différence significative concernant les paramètres

hémodynamiques et les paramètres d'effort pour les sujets présentant un asynchronisme cardiaque important comparé aux autres sujets.

Aucune étude jusqu'à présent n'a démontré la relation existante entre les trois tests d'effort principalement utilisés dans les milieux hospitaliers pour l'évaluation des sujets insuffisants cardiaques. Cependant, certaines études se sont penchées sur la relation entre l'épreuve d'effort maximal et le test de marche de six minutes. En effet, Nieggen et al.[161] ont trouvé une association positive ($r=0.74$, $p\text{-value} < .001$) entre la distance marchée au test de marche de six minutes et la VO_{2peak} chez des sujets souffrant de maladies cardiaques congénitales. Zugck et al.[110] ont aussi trouvé cette association ($r=0.68$, $p\text{-value}<.001$) chez des sujets avec une cardiomyopathie dilatée. Finalement, Cahalin et al.[97] ont conclu que la performance au test de marche de six minutes permet de prédire la VO_{2peak} dans une population d'insuffisants cardiaques de classe III du NYHA.

Notre premier résultat montre la présence d'une corrélation entre les différents tests d'effort sous-maximal et le test d'effort maximal. Dans la littérature, les corrélations trouvées dans l'étude de Zugck et de Nieggen entre le test de marche de six minutes et l'épreuve d'effort maximal sont beaucoup plus fortes que les corrélations trouvées dans notre étude. Cette différence pourrait s'expliquer, premièrement, par le fait que l'épreuve d'effort maximal a été réalisée sur ergocycle suivant un protocole de type RAMP avec une augmentation progressive de 15 watt/minute dans l'étude de Nieggen et al. et de 15watt/2 minutes dans celle de Zugck et al. comparé à un protocole aussi de

type RAMP sur tapis dans notre étude. La VO_{2peak} obtenue sur ergocycle est presque toujours inférieure à celle obtenue sur tapis roulant. De plus, notre étude était multicentrique ce qui augmente la variabilité. Deuxièmement, les caractéristiques de la population étudiée par Nieceggen et al. sont très différentes de notre étude. En effet, Nieceggen et al. ont étudié des sujets âgés de $29,2 \pm 11,9$ ans se trouvant principalement dans la classe I du NYHA(71%). Nos sujets ont un âge moyen de $61,3 \pm 8,8$ ans et une proportion significative présentant des symptômes de classe 3 et 4 de la NYHA (61%) et seulement 8% dans la classe I. La VO_{2peak} et la fréquence cardiaque maximale diminuent avec l'âge ce qui peut avoir amené une corrélation plus forte chez des populations plus jeunes et moins symptomatiques. Finalement, dans ces deux études, le test de marche de six minutes et l'épreuve d'effort maximal ont été réalisés la même journée. Comme expliqué dans le chapitre 4, le test de six minutes est, pour certaines personnes, presque un test maximal[164]. Dans ce cas, les sujets auraient performé deux tests de très haute intensité dans la même journée. Il est possible que la VO_{2peak} trouvée dans l'épreuve maximale soit sous-estimée par cet effet de fatigue.

Dans notre étude, 17 sujets ont démontré une grande tolérance à l'exercice malgré une faible consommation maximale d'oxygène. La performance à l'exercice a été longtemps expliquée uniquement par la composante centrale soit la réserve cardiaque. Depuis quelques années, certains chercheurs se sont penchés sur la place qu'occupait les fonctions périphériques dans les performances à l'effort. La littérature a émis l'hypothèse que les fonctions périphériques et musculaires pourraient être à l'origine de la tolérance

à l'effort sous-maximal plus que la réserve cardiaque [165-171]. Les études ont démontré que les insuffisants cardiaques ont une diminution de la concentration des enzymes oxydatives dans les muscles, une atrophie des fibres de type I ainsi qu'un transfert des fibres de type I vers les fibres de type II. [165, 167, 168, 172]. Ce profil démontre une capacité diminuée du système énergétique aérobie. Les sujets présentant une haute tolérance à l'exercice pourraient avoir des fonctions musculaires préservées malgré un débit cardiaque abaissé [165]. Il est à noter que l'épreuve sous-maximale dite d'endurance était, tout au plus, deux minutes plus longues que l'épreuve de type rampe et que la fréquence cardiaque atteinte était quasi maximale en fin d'effort. Les coefficients de corrélation auraient été vraisemblablement plus serrés si l'épreuve avait été plus longue. Cet aspect devra être investigué dans des études ultérieures.

Également, nos sujets ayant une très grande tolérance à l'exercice démontrent une masse ventriculaire gauche plus grande comparée aux sujets moins tolérants. Cette hypertrophie plus importante pourrait permettre de maintenir un débit cardiaque normal et une meilleure réserve cardiaque via la diminution de la tension murale et de la diminution de l'ischémie sous-endocardique de ces patients versus les patients avec une masse ventriculaire plus faible. Également, plusieurs études sur les hormones de croissance chez les insuffisances cardiaques ont montré qu'une masse ventriculaire augmentée améliore la réserve contractile du myocarde [173-175]. Ce qui pourrait également expliquer que la dégradation des fonctions musculaires de ces sujets pourrait être ralentie comparée aux sujets moins tolérants à l'effort. Ces sujets

plus tolérants à l'effort sont parallèlement moins déconditionnés physiquement que les sujets avec une réserve cardiaque plus faible [173-175].

Finalement, les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque démontrent souvent des troubles du rythme cardiaque c'est-à-dire une contraction asynchrone des ventricules. Un asynchronisme cardiaque chez les insuffisants cardiaques représente un mauvais pronostic et un risque de mortalité plus élevé. Il aurait été possible de voir une différence au niveau de la fraction d'éjection systolique et du débit cardiaque des individus présentant un asynchronisme puisque l'efficacité de la contraction cardiaque est davantage réduite [156]. Nous nous attendions à voir une diminution plus marquée de la VO_{2peak} et de la capacité fonctionnelle de nos sujets présentant un asynchronisme cardiaque comparée aux sujets n'ayant pas d'asynchronisme. Bramlet et al. ont observé que la fraction d'éjection du ventricule gauche des sujets présentant un asynchronisme de type bloc de branche gauche n'augmentait pas lors d'un effort physique ($65 \pm 9\%$ au repos; $65 \pm 12\%$ à l'effort). Cependant, les résultats de notre étude ne démontrent aucune différence pour la capacité aérobie des sujets présentant un asynchronisme cardiaque comparé aux sujets sans asynchronisme.

Les études sur la thérapie de resynchronisation démontrent que la correction de l'asynchronisme amène effectivement une amélioration de la VO_{2peak} mais que cette amélioration ne suit pas la diminution du remodelage ventriculaire (remodelage incluant l'ensemble des changements dans les cellules myocardiques et de la matrice extracellulaire qui viennent affecter les fonctions du coeur) et de l'amélioration des paramètres hémodynamiques. Ces

conclusions portent, à nouveau, à penser que les fonctions musculaires et vasculaires périphériques pourraient occuper une place primordiale dans la capacité fonctionnelle et la performance à l'effort. Cette hypothèse a aussi été soulevée par De Marco et al. dans l'étude COMPAGNION[92]. Cette étude montre que la thérapie de resynchronisation augmente la VO_{2peak} , la durée du test d'endurance sous-maximale ainsi que la distance marchée au test de marche de six minutes. Cependant, cette conclusion n'a pas encore été démontrée. La compréhension de ce phénomène est très limitée. La resynchronisation améliore la réserve cardio-pulmonaire puis, dans un deuxième temps les fonctions périphériques et musculaires. Par ailleurs, ceci n'étant pas le sujet de ce mémoire de maîtrise puisque uniquement les observations pré-resynchronisation sont rapportées.

Alors, la tolérance à l'exercice pourrait être principalement déterminée par les fonctions musculaires et non par la réserve cardio-pulmonaire. Cette hypothèse permettrait d'expliquer pourquoi la présence d'un asynchronisme cardiaque n'a pas modifié la réponse à l'exercice de nos sujets. La mesure des fonctions vasculaires aurait pu nous permettre de détecter une différence entre les sujets présentant un asynchronisme cardiaque plus marqué que les autres.

En conclusion, l'étude présentée dans le cadre de ce mémoire a permis de montrer l'existence d'une relation entre les performances aux différents tests d'effort maximal et sous-maximal des sujets insuffisants cardiaques. Au niveau de l'épreuve sous-maximale, une très grande hétérogénéité a été observée parmi les sujets. Cependant, les sujets ayant une masse ventriculaire gauche plus

élevée démontraient une meilleure tolérance à l'exercice que ceux qu'ayant une masse ventriculaire plus petite. Finalement, nos protocoles d'évaluation n'ont pas permis de démontrer que la présence d'asynchronisme cardiaque pourrait influencer les performances à l'effort des sujets insuffisants cardiaques.

Perspectives futures

Notre étude ouvre la porte à d'autres études évaluant l'impact des diverses modalités de resynchronisation sur la tolérance à l'effort par un nouveau protocole. Ce protocole pourrait avoir une grande valeur afin de déterminer les approches thérapeutiques les plus efficaces et ainsi améliorer les traitements offerts à cette population. Également, l'identification de l'asynchronisme cardiaque par diverses techniques d'imagerie et les conséquences de l'asynchronisme cardiaque sur la capacité fonctionnelle des patients selon différentes techniques d'évaluation à l'effort aurait des effets marqués sur l'amélioration de la qualité de vie des patients insuffisants cardiaques.

Bibliographie

1. Fuster, V.O.R., R. Walsh R,A. Poole-Wilson, P., ed. *Hurt's The Heart*. Vol. 1. 2008, McGraw Hill Medical. p.691-761.
2. Roger, V.L., *The heart failure epidemic*. Int J Environ Res Public Health. 7(4): p. 1807-30.
3. Canada, F.d.m.d.c.d. *L'insuffisance cardiaque*. 2009; Available from: www.fmcoeur.com.
4. Kupari, M., et al., *Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study*. J Intern Med, 1997. 241(5): p. 387-94.
5. Schocken, D.D., *Epidemiology and risk factors for heart failure in the elderly*. Clin Geriatr Med, 2000. 16(3): p. 407-18.
6. Rich, M.W., *Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults*. J Am Geriatr Soc, 1997. 45(8): p. 968-74.
7. Arnold, J.M., et al., *Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management*. Can J Cardiol, 2006. 22(1): p. 23-45.
8. Braunwald, E., ed. *Braunwald's Heart Disease*. 8th ed. Vol. 2. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia.
9. Schmidt, R.F.S., E., ed. *Physiologie*. 1999, De Boeck et Larcier s.a: Paris.
10. Decherchi, P.D., E. Grelot, L., *Métabosensibilité musculaire et adaptations physiologiques au cours de l'exercice*. Revue neurologique, 2004. 160(3): p. 297-305.
11. Floras, J.S., *Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(5): p. 375-85.
12. Holubarsch, C., et al., *Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels*. Circulation, 1996. 94(4): p. 683-9.
13. Roger Eckert, D.R., François Math, *Physiologie animale: Mécanismes et adaptations*. 4e ed. 1999, France: deBoeck University. 822.
14. Wasserman, K.H., J.E. Sue, D.Y., *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 1999, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Weber, K.T., et al., *Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure*. Circulation, 1982. 65(6): p. 1213-23.
16. JN, M., *Essentials of Cardiopulmonary Exercise Testing*, ed. H. Kinetics. 1996, Champaign.
17. Cohen-Solal, A., et al., *Multicentre study of the determination of peak oxygen uptake and ventilatory threshold during bicycle exercise in chronic heart failure. Comparison of graphical methods, interobserver variability and influence of the exercise protocol. The VO2 French Study Group*. Eur Heart J, 1991. 12(10): p. 1055-63.
18. Sullivan, M.J., et al., *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, 1989. 80(4): p. 769-81.

19. Colucci, W.S., et al., *Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization.* Circulation, 1989. **80**(2): p. 314-23.
20. Maskin, C.S., et al., *Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure.* Am J Cardiol, 1983. **51**(1): p. 177-82.
21. Savin, W.M., et al., *Cardiorespiratory responses of cardiac transplant patients to graded, symptom-limited exercise.* Circulation, 1980. **62**(1): p. 55-60.
22. Solal, A.C. and R. Gourgon, *Assessment of exercise tolerance in chronic congestive heart failure.* Am J Cardiol, 1991. **67**(12): p. 36C-40C.
23. Sullivan, M.J. and M.H. Hawthorne, *Exercise intolerance in patients with chronic heart failure.* Prog Cardiovasc Dis, 1995. **38**(1): p. 1-22.
24. Franciosa, J.A., M. Park, and T.B. Levine, *Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure.* Am J Cardiol, 1981. **47**(1): p. 33-9.
25. Ivy, J.L., et al., *Muscle respiratory capacity and fiber type as determinants of the lactate threshold.* J Appl Physiol, 1980. **48**(3): p. 523-7.
26. Wilson, J.R., et al., *Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure.* Circulation, 1983. **68**(2): p. 425-32.
27. Wilson, J.R., et al., *Determinants of circulatory response to intravenous hydralazine in congestive heart failure.* Am J Cardiol, 1983. **52**(3): p. 299-303.
28. Sullivan, M.J., H.J. Green, and F.R. Cobb, *Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure.* Circulation, 1990. **81**(2): p. 518-27.
29. Wilson, J.R. and D.M. Mancini, *Factors contributing to the exercise limitation of heart failure.* J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(4 Suppl A): p. 93A-98A.
30. Gastaldi, G.G., J.P. Ruiz, J.) *Syndrome métabolique, une maladie mitochondriale ?* Revue médicale Suisse, 2008. **160**.
31. Brubaker, P.H., *Exercise intolerance in congestive heart failure: a lesson in exercise physiology.* J Cardiopulm Rehabil, 1997. **17**(4): p. 217-21.
32. Mandak, J.S. and T.R. McConnell, *Pulmonary manifestations of chronic heart failure.* J Cardiopulm Rehabil, 1998. **18**(2): p. 89-93.
33. Mancini, D.M., *Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure.* Prog Cardiovasc Dis, 1995. **37**(6): p. 347-70.
34. Wasserman, K., *Dyspnea on exertion. Is it the heart or the lungs?* Jama, 1982. **248**(16): p. 2039-43.
35. Myers, J., et al., *Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure.* Am Heart J, 1992. **124**(3): p. 710-9.
36. Sullivan, M.J., M.B. Higginbotham, and F.R. Cobb, *Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities.* Circulation, 1988. **77**(3): p. 552-9.

37. Stock, M.C., et al., *Lung mechanics and oxygen consumption during spontaneous ventilation and severe heart failure*. Chest, 1992. **102**(1): p. 279-83.
38. Light, R.W. and R.B. George, *Serial pulmonary function in patients with acute heart failure*. Arch Intern Med, 1983. **143**(3): p. 429-33.
39. Wright, R.S., et al., *Ventilatory and diffusion abnormalities in potential heart transplant recipients*. Chest, 1990. **98**(4): p. 816-20.
40. Lanigan, C., J. Moxham, and J. Ponte, *Effect of chronic airflow limitation on resting oxygen consumption*. Thorax, 1990. **45**(5): p. 388-90.
41. Mancini, D.M., et al., *Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure*. Circulation, 1992. **86**(3): p. 909-18.
42. Sullivan, M.J. and F.R. Cobb, *Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure*. Chest, 1992. **101**(5 Suppl): p. 340S-346S.
43. Johnson AJ, P.R., Patterson JH, *Heart Failure*, in *Pharmacotherapy : A pathophysiologic Approach*, McGRAW-HILL, Editor. 2002: United States. p. p.185-218.
44. de Denus S, W.M., *Heart Failure*, in *Therapeutic Choices*, J.G. Editor, Editor. 2007, Canadian Pharmacist Association: Toronto. p. 483-505.
45. in *Larousse médical*, Larousse, Editor. 2009. p. 1114.
46. coeur, F.d.m.d. *La prise en charge de l'insuffisance cardiaque*. octobre 2010; Available from: http://www.fmcoeur.com/site/c.ntJXJ8MMIqE/b.3562229/k.F80C/Maladies_du_coeur_Insuffisance_cardiaque.htm.
47. Piepoli, M.F., et al., *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)*. Bmj, 2004. **328**(7433): p. 189.
48. Smart, N. and T.H. Marwick, *Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity*. Am J Med, 2004. **116**(10): p. 693-706.
49. Flynn, K.E., et al., *Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial*. Jama, 2009. **301**(14): p. 1451-9.
50. O'Connor, C.M., et al., *Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial*. Jama, 2009. **301**(14): p. 1439-50.
51. Rees, K., et al., *Exercise based rehabilitation for heart failure*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD003331.
52. Willenheimer, R., et al., *Exercise training in heart failure improves quality of life and exercise capacity*. Eur Heart J, 1998. **19**(5): p. 774-81.
53. Larsen, A.I., 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**(8): p. 684-92.
54. Arnold, M.T., J-C. Burgess, E. Culleton, B. Ducharme, A. Leiter, LA. Liu, P. Moe, G., *Rôle intégrale du système rénine-angiotensine dans la maladie cardiovasculaire*. Opinions d'experts - Impact clinique, 2005. **1**(6).

55. Burnier, M. and H.R. Brunner, *Angiotensin II receptor antagonists*. Lancet, 2000. **355**(9204): p. 637-45.
56. Garg, R. and S. Yusuf, *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure*. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Jama, 1995. **273**(18): p. 1450-6.
57. Flather, M.D., et al., *Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients*. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet, 2000. **355**(9215): p. 1575-81.
58. Aronow, W.S., *The ELITE Study. What are its implications for the drug treatment of heart failure? Evaluation of Losartan in the Elderly Study*. Drugs Aging, 1998. **12**(6): p. 423-8.
59. Cohn, J.N. and G. Tognoni, *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1667-75.
60. McKelvie, R.S., et al., *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, 1999. **100**(10): p. 1056-64.
61. Canada, A.d.p.d., *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. 2004. p. 2627.
62. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.
63. Eichhorn, E.J. and M.R. Bristow, *The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial*. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2001. **2**(1): p. 20-23.
64. Packer, M., et al., *Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure*. N Engl J Med, 2001. **344**(22): p. 1651-8.
65. Bristow, M.R., *Mechanistic and clinical rationales for using beta-blockers in heart failure*. J Card Fail, 2000. **6**(2 Suppl 1): p. 8-14.
66. Bristow, M.R., et al., *Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure*. MOCHA Investigators. Circulation, 1996. **94**(11): p. 2807-16.
67. Krum, H., et al., *Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure*. Circulation, 1995. **92**(6): p. 1499-506.
68. Kukin, M.L., et al., *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, 1999. **99**(20): p. 2645-51.
69. Tortora, G.J.G., S.R., ed. *Principes d'anatomie et de physiologie*. 9e ed. 2001, Edition du nouveau pédagogique inc.
70. Pitt, B., et al., *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. N Engl J Med, 2003. **348**(14): p. 1309-21.

71. Pitt, B., et al., *The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001. **15**(1): p. 79-87.
72. Pitt, B., et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(10): p. 709-17.
73. Zannad, F., et al., *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(1): p. 11-21.
74. Marieb, E.N., ed. *Anatomie et physiologie humaine*. 3e ed. 2004 ERPI. 1288.
75. Packer, M., et al., *Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(1): p. 1-7.
76. *Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group*. *Jama*, 1988. **259**(4): p. 539-44.
77. Uretsky, B.F., et al., *Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **22**(4): p. 955-62.
78. Yu, C.M., et al., *Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(11): p. 2251-7.
79. Pascale, P.J., X., *Thérapie de resynchronisation : échographie et critères de sélection*. *Revue médicale Suisse*, 2007(3113).
80. Anderson, K.P., et al., *Distinctive RR dynamics preceding two modes of onset of spontaneous sustained ventricular tachycardia. (ESVEM) Investigators. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999. **10**(7): p. 897-904.
81. Al-Khatib, S.M., et al., *Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004*. *Am Heart J*, 2005. **149**(6): p. 1020-34.
82. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(3): p. 225-37.
83. Prystowsky, E.N. and S. Nisam, *Prophylactic implantable cardioverter defibrillator trials: MUSTT, MADIT, and beyond. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*. *Am J Cardiol*, 2000. **86**(11): p. 1214-5, A5.
84. Reynolds, C.R. and M.R. Gold, *Cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: a review of the REVERSE and MADIT-CRT trials*. *Curr Cardiol Rep*, 2010. **12**(5): p. 367-73.
85. Linde, C., *Cardiac resynchronization therapy in mild heart failure*. *Europace*, 2009. **11 Suppl 5**: p. v72-6.

86. Lubitz, S.A., et al., *Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Eur J Heart Fail, 2010. **12**(4): p. 360-6.
87. Tang, A.S., et al., *Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure*. N Engl J Med, 2010. **363**(25): p. 2385-95.
88. Kerwin, W.F., et al., *Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(5): p. 1221-7.
89. Breithardt, O.A., et al., *Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(3): p. 536-45.
90. Abraham, W.T., et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. N Engl J Med, 2002. **346**(24): p. 1845-53.
91. Cazeau, S., et al., *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. N Engl J Med, 2001. **344**(12): p. 873-80.
92. De Marco, T., et al., *Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study*. J Card Fail, 2008. **14**(1): p. 9-18.
93. Auricchio, A., et al., *Exercise performance following cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay*. Am J Cardiol, 2002. **89**(2): p. 198-203.
94. Bristow, M.R., et al., *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2140-50.
95. Cleland, J.G., et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(15): p. 1539-49.
96. Turley, A.J., et al., *Does cardiac resynchronisation therapy improve survival and quality of life in patients with end-stage heart failure?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008. **7**(6): p. 1141-6.
97. Cahalin, L.P., et al., *The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure*. Chest, 1996. **110**(2): p. 325-32.
98. Myers, J., et al., *Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited*. Am Heart J, 2000. **139**(1 Pt 1): p. 78-84.
99. Myers, J., et al., *Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure*. Ann Intern Med, 1998. **129**(4): p. 286-93.
100. Kruger, S., et al., *brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(4): p. 718-22.
101. Megnien, J.L. and A. Simon, *Exercise tolerance test for predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals: A review*. Atherosclerosis, 2009. **205**(2): p. 579-83.

102. McArdle, W.K., F. Katch, V., ed. *Physiologie de l'activité physique : énergie, nutrition et performance*. 2e ed., ed. Edisem. 1986: St-Hyacinthe, QC. 536.
103. Monod, H.F., F. Vandewalle, H., *Physiologie du sport : Bases physiologiques des activités physiques et sportives*. 2007, Paris: Elsevier Masson. 303.
104. Kodama, S., et al., *Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis*. *Jama*, 2009. **301**(19): p. 2024-35.
105. Arena, R., et al., *The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade*. *Int J Cardiol*, 2010. **138**(2): p. 166-73.
106. Arena, R., et al., *Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure*. *Circ Heart Fail*, 2010. **3**(3): p. 405-11.
107. Arena, R., et al., *Prognostic characteristics of heart rate recovery according to sex in patients with heart failure*. *Int J Cardiol*, 2010. **145**(2): p. 293-4.
108. Chase, P., et al., *Prognostic usefulness of the functional aerobic reserve in patients with heart failure*. *Am Heart J*, 2010. **160**(5): p. 922-7.
109. Myers, J., et al., *A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure*. *Am Heart J*, 2008. **156**(6): p. 1177-83.
110. Zugck, C., et al., *Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy?* *Eur Heart J*, 2000. **21**(7): p. 540-9.
111. Mehra, M.R., et al., *Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006*. *J Heart Lung Transplant*, 2006. **25**(9): p. 1024-42.
112. Lipkin, D.P., et al., *Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. **292**(6521): p. 653-5.
113. Guyatt, G.H., et al., *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. *Can Med Assoc J*, 1985. **132**(8): p. 919-23.
114. Astrand, P.O.R., K., ed. *Précis de physiologie de l'exercice musculaire*. 3e ed. 1994, Masson: Paris. 530.
115. Bentley, D.J., J. Newell, and D. Bishop, *Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes*. *Sports Med*, 2007. **37**(7): p. 575-86.
116. Buchfuhrer, M.J., et al., *Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment*. *J Appl Physiol*, 1983. **55**(5): p. 1558-64.
117. Froelicher, V.F., Jr., et al., *A comparison of the reproducibility and physiologic response to three maximal treadmill exercise protocols*. *Chest*, 1974. **65**(5): p. 512-7.
118. Froelicher, V.F., Jr. and M.C. Lancaster, *The prediction of maximal oxygen consumption from a continuous exercise treadmill protocol*. *Am Heart J*, 1974. **87**(4): p. 445-50.

119. Froelicher, V.F., Jr., et al., *A comparison of three maximal treadmill exercise protocols*. J Appl Physiol, 1974. **36**(6): p. 720-5.
120. Pierce, S.J., et al., *Prolonged incremental tests do not necessarily compromise VO₂max in well-trained athletes*. J Sci Med Sport, 1999. **2**(4): p. 356-63.
121. Bentley, D.J. and L.R. McNaughton, *Comparison of W(peak), VO₂(peak) and the ventilation threshold from two different incremental exercise tests: relationship to endurance performance*. J Sci Med Sport, 2003. **6**(4): p. 422-35.
122. McNaughton, L., et al., *Anaerobic work and power output during cycle ergometer exercise: effects of bicarbonate loading*. J Sports Sci, 1991. **9**(2): p. 151-60.
123. Amann, M., A. Subudhi, and C. Foster, *Influence of testing protocol on ventilatory thresholds and cycling performance*. Med Sci Sports Exerc, 2004. **36**(4): p. 613-22.
124. Weston, S.B., et al., *Effect of ramp slope on ventilation thresholds and VO₂peak in male cyclists*. Int J Sports Med, 2002. **23**(1): p. 22-7.
125. Ellestad, M.H., *Stress Testing : Principles and Practice*. Fifth ed. 2003, Oxford: Oxford University Press. 546.
126. Ferguson, R.J., et al., *Changes in exercise coronary sinus blood flow with training in patients with angina pectoris*. Circulation, 1978. **58**(1): p. 41-7.
127. Myers, J. and D. Bellin, *Ramp exercise protocols for clinical and cardiopulmonary exercise testing*. Sports Med, 2000. **30**(1): p. 23-9.
128. Myers, J., et al., *Individualized ramp treadmill. Observations on a new protocol*. Chest, 1992. **101**(5 Suppl): p. 236S-241S.
129. Myers, J., et al., *Comparison of the ramp versus standard exercise protocols*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(6): p. 1334-42.
130. Demers, C., et al., *Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure*. Am Heart J, 2001. **142**(4): p. 698-703.
131. Bittner, V., et al., *Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators*. Jama, 1993. **270**(14): p. 1702-7.
132. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(2): p. 211-77.
133. Midgley, A.W., et al., *Challenging a dogma of exercise physiology: does an incremental exercise test for valid VO₂ max determination really need to last between 8 and 12 minutes?* Sports Med, 2008. **38**(6): p. 441-7.
134. William D. McArdle, F.I.K., Victor L. Katch, *Exercise Physiology - Energy, Nutrition, and Human Performance*. third ed. 1991, Malvern: Lea & Febiger.
135. Arena, R., et al., *Ordering a cardiopulmonary exercise test for your patient: key considerations for the physician*. Future Cardiol, 2011. **7**(1): p. 55-60.
136. Myers, J., et al., *Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the american heart association*. Circulation, 2009. **119**(24): p. 3144-61.

137. Medicine, A.C.o.S., *Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 6th ed, ed. L.W. Wilkins. 2000, Baltimore.
138. Kitzman, D.W., et al., *Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(5): p. 1065-72.
139. Rosenwinkel, E.T., et al., *Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease*. Cardiol Clin, 2001. **19**(3): p. 369-87.
140. Robbins, M., et al., *Ventilatory and heart rate responses to exercise : better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption*. Circulation, 1999. **100**(24): p. 2411-7.
141. Sheppard, R.J., et al., *Heart rate recovery--a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy*. Can J Cardiol, 2007. **23**(14): p. 1135-8.
142. Arena, R., et al., *Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure*. Am Heart J, 2006. **151**(4): p. 851 e7-13.
143. Nishime, E.O., et al., *Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG*. Jama, 2000. **284**(11): p. 1392-8.
144. Kokkinos, P., et al., *Heart rate recovery, exercise capacity, and mortality risk in male veterans*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011.
145. Myers, J., et al., *Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007. **14**(2): p. 215-21.
146. Jones, N.L. and J.E. Jurkowski, *Body carbon dioxide storage capacity in exercise*. J Appl Physiol, 1979. **46**(4): p. 811-5.
147. Peronnet, F., et al., *Bicarbonate infusion and pH clamp moderately reduce hyperventilation during ramp exercise in humans*. J Appl Physiol, 2007. **102**(1): p. 426-8.
148. Peronnet, F. and B. Aguilaniu, *Lactic acid buffering, nonmetabolic CO₂ and exercise hyperventilation: a critical reappraisal*. Respir Physiol Neurobiol, 2006. **150**(1): p. 4-18.
149. Corra, U., et al., *Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity*. Am Heart J, 2002. **143**(3): p. 418-26.
150. Ponikowski, P., et al., *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, 2001. **103**(7): p. 967-72.
151. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. **18**(12): p. 1440-63.
152. Harel, F., et al., *Comparison of left ventricular contraction homogeneity index using SPECT gated blood pool imaging and planar phase analysis*. J Nucl Cardiol, 2008. **15**(1): p. 80-5.

153. Sadaniantz, A. and L. Saint Laurent, *Left ventricular Doppler diastolic filling patterns in patients with isolated left bundle branch block*. Am J Cardiol, 1998. **81**(5): p. 643-5.
154. Fauchier, L., et al., *Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(11): p. 2022-30.
155. Xiao, H.B., C.H. Lee, and D.G. Gibson, *Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy*. Br Heart J, 1991. **66**(6): p. 443-7.
156. Lim, S.H., G.Y. Lip, and J.E. Sanderson, *Ventricular optimization of biventricular pacing: a systematic review*. Europace, 2008. **10**(8): p. 901-6.
157. Van Thielen, G., et al., *Rate response and cardiac resynchronisation therapy in chronic heart failure: higher cardiac output does not acutely improve exercise performance: a pilot trial*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. **15**(2): p. 197-202.
158. Conraads, V., P. Beckers, and C.J. Vrints, *Exercise in chronic heart failure: does it need to be "anti-remodeling"?* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(24): p. 2355-6; author reply 2356.
159. Piepoli, M.F., et al., *Time course of effects of cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: benefits in patients with preserved exercise capacity*. Pacing Clin Electrophysiol, 2008. **31**(6): p. 701-8.
160. Yamani, M.H., et al., *Relation of the nine-minute self-powered treadmill test to maximal exercise capacity and skeletal muscle function in patients with congestive heart failure*. Am J Cardiol, 1995. **76**(11): p. 788-92.
161. Niedeggen, A., et al., *Comparison of the 6-minute walk test with established parameters for assessment of cardiopulmonary capacity in adults with complex congenital cardiac disease*. Cardiol Young, 2005. **15**(4): p. 385-90.
162. Cahalin, L., et al., *The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease*. Chest, 1995. **108**(2): p. 452-9.
163. Haass, M., C. Zugck, and W. Kubler, *[The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?]*. Z Kardiol, 2000. **89**(2): p. 72-80.
164. Faggiano, P., et al., *Assessment of oxygen uptake during the six-minute walk test in patients with heart failure*. Chest, 1997. **111**(4): p. 1146.
165. Clark, A.L., P.A. Poole-Wilson, and A.J. Coats, *Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(5): p. 1092-102.
166. Minotti, J.R., et al., *Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure*. Circulation, 1992. **86**(3): p. 903-8.
167. Ferrari, R., et al., *[Congestive heart failure: from cardiac muscle to skeletal muscle]*. Cardiologia, 1993. **38**(12 Suppl 1): p. 45-50.
168. Massie, B.M., et al., *Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1996. **27**(1): p. 140-5.

169. Massie, B., et al., *Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow*. *Circulation*, 1987. **76**(5): p. 1009-19.
170. Wiener, D.H., et al., *Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow*. *Circulation*, 1986. **73**(6): p. 1127-36.
171. Minotti, J.R., I. Christoph, and B.M. Massie, *Skeletal muscle function, morphology, and metabolism in patients with congestive heart failure*. *Chest*, 1992. **101**(5 Suppl): p. 333S-339S.
172. Stassijns, G., R. Lysens, and M. Decramer, *Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure*. *Eur Respir J*, 1996. **9**(10): p. 2161-7.
173. Castellano, G., et al., *The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure*. *Curr Cardiol Rev*, 2009. **5**(3): p. 203-15.
174. Volterrani, M., et al., *Role of growth hormone in chronic heart failure: therapeutic implications*. *Ital Heart J*, 2000. **1**(11): p. 732-8.
175. Volterrani, M., et al., *Does growth hormone play a role in chronic heart failure?* *Heart Fail Monit*, 2002. **3**(2): p. 60-4.

Annexes

Annexe A – Formulaires de prise de données pour les tests d'effort

a) test de marche de six minutes

6-MINUTE WALK TEST

If not performed, please advise the Project Management Office and complete a Protocol Deviation Form.

Date performed: □□-□□-200□

Day Month Year

Total distance walked □□□ meters

Did the patient experience any of the following symptoms? *(Check all that apply)*

Dyspnea/fatigue

Chest Pain

None

Leg discomfort

Syncope/lightheadness

Time period	Heart rate	Blood pressure (syst./diast.)
Beginning of the test	□□□□ bpm	□□□ / □□□ mmHg
End of the test	□□□□ bpm	□□□ / □□□ mmHg

b) test d'endurance à charge constante

LE <input type="checkbox"/>	Patient ID <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pt initials <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	PMO only
GE <input type="checkbox"/>	Baseline <input type="checkbox"/> 6-Month <input type="checkbox"/> 12-Month <input type="checkbox"/>		

EARTH-ETT Core Lab	Code: <input type="checkbox"/>
---------------------------	---

Date performed: - -200
Day Month Year

Prescription:

Slope Max (CPX): . %

Speed Max (CPX): . mph

Slope Submax prescribed (ETT): . %

Speed Submax (ETT): . mph

Slope achieved: . % CPX

Speed achieved: . % CPX

HR Max (CPX): bpm

HR Submax prescribed (ETT): bpm . % CPX

HR achieved ETT: bpm . %

Total exercises duration: minutes seconds (W-up + Exercise)

	Supine	Standing Pre-Effort	Max Effort
HR (bpm)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
SBP (mmHg)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
DBP (mmHg)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

HR Max Predicted age: bpm

HR Reserve:

• Predicted age: bpm

• Achieved: bpm

• Achieved: . % predicted age

Recovery duration: minutes seconds

HRR-30 sec:

HRR-120 sec:

HRR T½: bpm sec

HRR-60 sec:

HRR-300 sec:

Primary reason for stopping: 1 Reached maximum duration 2 Symptoms

Dyspnea/Fatigue

Chest Pain

Other, Specify: _____

Leg Discomfort

Syncope/Lightheadness

Signature : _____

Date: - -200
Day Month Year

Version 22-Nov-2007

c) épreuve d'effort maximal

Date performed: □□ - □□□ - 200□
 Day Month Year

Weight: □□□.□ Kg Height: □□□ cm BMI: □□.□

Ramp : □

Slope (Max): □□.□ % Speed (Max): □.□ mph

Total duration : □□ min □□ sec Mets : □□.□

VO₂ (max): □□.□□□ (L/min) Predicted age: □□□.□%VO₂ (max): □□.□ ml/kg/min

HR:

- Baseline: □□□ bpm
- Max: □□□ bpm
- Max: □□.□ % predicted age

HR Reserve:

- Predicted age: □□□ bpm
- Achieved: □□□ bpm T½ □□□ bmp □□□ sec

Heart Rate recovery: 30 sec □□□ bpm 120 sec □□□ bpm
 60 sec □□□ bpm 300 sec □□□ bpm

Blood Pressure 60 sec □□□/□□ 120 sec □□□/□□ 300 sec □□□/□□

Ventilatory threshold (L/min):

RER max: □.□□

- V slope: □.□□□

- VCO₂/VO₂: □□□□/□□□□- VE/VCO₂: □□.□/□.□□□

- Max RER achieved: □.□□ Unit

Primary reason for stopping:

 Reached maximum duration Symptoms Dyspnea/Fatigue Chest Pain Other,

Specify:

 Leg Discomfort Syncope/Lightheadness

	Rest Supine	Standing	Max Exercise	End of Recovery
HR (bpm)				
SBP (mmHg)				
DBP(mmHg)				

	HR (bpm)	VO ₂ (L/min)	VE (L/min)	VE/VO ₂ (Unit)	VE/VCO ₂ (Unit)
VCO ₂ 500 ml					
VCO ₂ 1000 ml					
VCO ₂ VT					
VCO ₂ max exercise					

	VE	VCO ₂	VO ₂	HR	RR	BP
30 sec						
1 minute						
1 min 30 sec						
2 minutes						
2 min 30 sec						
3 minutes						
3 min 30 sec						
4 minutes						
4 min 30 sec						
5 minutes						
5 min 30 sec						
6 minutes						

7 minutes						
8 minutes						
9 minutes						
10 minutes						
11 minutes						
12 minutes						
13 minutes						
14 minutes						
15 minutes						
16 minutes						

HR/mets ratio	1 minute	2 minutes	3 minutes
HR (bpm)			
Mets			
Ratio			

	1/3 of exercise	1 minute of exercise
Time		
HR (bpm)		

Signature : _____

Date: --200
 Day Month Year