

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1544

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Benoit DELEPAUL

le 15 JUIN 2018

**Evaluation multiparamétrique du pronostic des patients
insuffisants cardiaques chroniques par un score incluant un test
d'effort cardio-pulmonaire complet**

Co-Directeurs de thèse : Dr Joffrey POZZO et Dr Marc LABRUNEE

JURY

Monsieur le Professeur GALINIER
Monsieur le Professeur CARRIE
Monsieur le Professeur RONCALLI
Madame le Professeur BONGARD
Monsieur le Docteur LABRUNEE
Monsieur le Docteur POZZO

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant
Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURRA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	P.U. Médecine générale	
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Neurologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biochimie
Mme MAUPAS Françoise	Biostatistiques et Informatique médicale
M. MIEUSSET Roger	Biochimie
Mme NASR Nathalie	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PRADDAUDE Françoise	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Physiologie
M. RONGIERES Michel	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SOMMET Agnès	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Pharmacologie
M. VERGEZ François	Physiologie
Mme VEZZOSI Delphine	Hématologie
	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Michel GALINIER,

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Cardiologie et maladies vasculaires

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse et de juger de ce travail. J'ai pu au cours des 6 mois passés dans votre unité spécialisée en insuffisance cardiaque bénéficier de vos précieux conseils et constater votre disponibilité tant pour les patients que les internes. Votre dynamisme professionnel au quotidien reste un exemple pour moi. Acceptez pour cela mes plus sincères remerciements. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Didier CARRIE,

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Cardiologie et maladies vasculaires

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Votre énergie nous guide au quotidien dans notre pratique au sein de la cardiologie toulousaine. Je vous remercie de votre implication dans la formation des internes. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jérôme RONCALLI

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Cardiologie et maladies vasculaires

Je suis honoré que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse et je vous remercie de juger ce travail portant sur l'insuffisance cardiaque ; thématique qui vous est chère. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés au cours de ce semestre dans l'unité 13. Soyez assuré de ma considération.

Madame le Professeur Vanina BONGARD

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Département Universitaire de Santé Publique, Université Toulouse 3 Paul Sabatier

Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse

Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche clinique (USMR), CHU de Toulouse

Unité de Prévention de l'Athérosclérose, CHU de Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury. Votre aide m'a été indispensable pour la réalisation des analyses statistiques et je vous remercie d'avoir été à l'écoute de ce projet.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère estime et de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Marc LABRUNEE

Praticien hospitalier

Médecine physique et de réadaptation

Ta présence au sein du jury est un honneur. Je te remercie d'avoir pris le temps de m'expliquer le test d'effort cardio-pulmonaire ainsi que ses différents paramètres. Ta participation à ce travail a été indispensable, tant dans la conception que dans la relecture. Tes conseils sont toujours avisés et tu restes pour moi la référence pour le TECP souvent sous-estimé tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Sois assuré de ma plus profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Joffrey POZZO

Cardiologie et maladies vasculaires

Je te remercie pour m'avoir proposé ce sujet qui prolonge ton propre travail de thèse et de m'avoir dirigé tout au long de ces 2 ans. Tu le sais, ta part de participation à ce travail est gigantesque, tant dans la conception, optimisation, relecture ou encore pour la traduction anglaise. Tu restes pour moi l'exemple du médecin et du cardiologue à devenir, tant sur le plan humain que théorique ou même pratique technique, ce trio de compétences si particulier dans notre discipline. Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon admiration.

Cette thèse est dédiée,

A ma famille,

Parce qu'ils sont indissociables de ce que je suis devenu,
A Pierre et Yvette, qui liront cette thèse de très haut et qui j'espère en sont fiers
A Albert mon grand-père qui m'a toujours soutenu notamment en première année,
A Colette ma grand-mère ; - pour tous ces souvenirs enneigés et ces voyages mythiques
en Xantia – et pour ses histoires !

A mes parents, qui m'ont soutenu pendant toutes ces années et m'ont encouragé à
persévérer.

A mes frères et sœurs, Mickael, Jean, Marie-jeanne et Lucie, pour tous ces souvenirs
ensemble et ceux à venir – on est quand même une chouette famille !

A Khadija qui va rejoindre la famille et à Pierre-Raphael qui en fait déjà partie
A mes oncles, tantes, cousins et cousines et en particulier Boule et José qui m'ont
accueilli à mes débuts Bigourdans, Hervé – je te remercie de venir d'aussi loin, Pascale
pour m'avoir supporté au ski.

A Jean-Luc, Erika, Fabienne, Vanessa, Francky, Amandine et Luc ma nouvelle famille
Gersoise qui ont accueilli un nordiste à bras ouverts.

A ma cardio-promo,

Adrien – alter-ego cardiologue : co-interne puis compère de DIU, puis co-syndiqué puis
co-thésard ; impossible de ne pas te citer ; à nous deux un jour on régnera sur le Gers !
Valérie, ma co-disciple des haut-de-France (on y revient plus bas...) qui reste ma « p'tite
préférée » de la promo. Frank – et son art d'allier rock et ECG – il ne s'est rien passé
dans ce jacuzzi ! Kevin et Jérémie le duo – Kevin j'attends depuis 4 ans ton ragot ! et
Jeremy – rejoins nous pour la team 32...

Clément – pour cette soirée montpelliéraine et ces plots mythiques, Clémence et
Stéphanie

A mes co-internes, par ordre d'apparition, Elisabeth alias Babeth –soutien de la lutte
pour les internes !, Thomas alias Monito et Fred dit Lennon pour leurs regards affutés,
Clémence et nos points médicaux à 2 sur 50 patients - ce semestre en CCV aura été un
plaisir avec toi ; Quentin – je te promets t'alimenter ta future « Wurtz List » !, Stéphanie
–pour toute l'aide que tu m'as apporté durant ce semestre et pour cette thèse, Ana-maria
– co-interne du pays de Dracula, ta rencontre fut un plaisir, Aitor et Léa.

A tous les internes de cardiologie toulousains, Thomas, Sylvain, Sophie, Fatiha Romain,
Jérôme ; - adopté de notre promo, big up à toi !, Maëva, Virginie, Lucas, Gaétan, Slimane,
Daniel, Aenora, Guillaume, Nicolas, Maya, Jérémy, Damien, Hugo, Grégoire, Hubert,
Antoine, Robin, Fabien, Kim et tous les jeunes internes dont j'ai n'ai pas eu la chance de
voir à Rangueil...

Spéciale dédicace à l'ATRIUM (et au Thit-kho !) – ce repaire de cardiologues - même si
ses membres sont déjà cités plus haut.

A Samy et Marion, amis Tarbais puis Toulousains mais aussi membres de la diaspora des Hauts de France avec Valérie et moi, vous êtes devenus plus que des amis ; pour votre bonne humeur, les sessions Top Chef et tous ces moments passés ensemble et ceux à venir.

Aux internes de Tarbes saison 1, Philippine, Zoé, Selsabyl – mon ex-coloc, Hélène C, Hélène EH, Alexis, Alexandre, Virginie, François, Camille, Simon, Sara, Jeanne, Manon, Arnaud, Sébastien ...

Et saison 2 Benjamin, Ondine, Romane, Alix, Anna, Alexis, Célia, Juliette, Baptiste, Adrian, Fanny, Vickie, Louisa, Loïc, Camille, Thomas et Thomas, Maud, Marine, Manue x2 avec une pensée particulière pour Michel...

A la « heart team » de Bigorre :

Saison 1; qui ont su m'encadrer *at the beginning* : Dr SERRANO, Danièle PREHU, Dr RANDRIAMIARANA dit Dr Hervé – de l'art d'allier cardiologie et style vestimentaire ; et Majdi, mon ange gardien à mes débuts ;

Et saison 2 : Chakir, référent Bigourdan des dossiers compliqués et coronarographe devant l'Éternel, tu restes un exemple pour moi, Rémy pour ta patience à relire mes échos et à m'initier à l'IRM - ne change rien à ta philosophie ! ; et Paul, dédicace de ton premier interne !

Aux infirmiers et aides-soignants de Tarbes - et en particulier Jean Marc pour notre concours de blagues, Florence, de l'USIC, HDJ, de la cardiologie 13 – notamment Mélissa Jenny et Cannelle, 63 – en particulier Arnaud et Meggie, Echographie, CCV et cardiologie pédiatrique.

Aux chefs Toulousains,

Caroline, Clément, Gurbuz et Guillaume pour toute l'aide et les connaissances en réanimation qu'ils m'ont apportés malgré un 232 agressif

Aux chirurgiens Bertrand, Christophe, Etienne, Marylou et Jean pour m'avoir appris les subtilités de la cicatrisation sternale.

A Mathieu ; pour m'avoir appris la vie en 2D et même en 3D.

A Pauline, pour son optimisme et ses connaissances qu'elle a su me partager

A Anne, Pierre, Alexandre, Philippe qui m'ont permis de progresser en rythmologie dans la bonne ~~douleur~~ humeur – spéciale dédicace à Benjamin pour ses précieux conseils même sur la pile du vendredi soir !

Céline et Lilian pour m'avoir démystifié la SVP.

Yoan pour tes bons tuyaux et cette garde au parfum d'ammoniac dans les cheveux !

Olivier pour ta relecture de ce travail, tu restes toujours disponible malgré ton emploi du temps, je te remercie de tous tes conseils

A Fred, Nicolas, Thibaut, Pr ELBAZ, Fran, Paul-Louis, Christelle, Benoit, Florent, Florence, Loïc, Lucie, Romain, Marine et Eve que j'ai croisé au cours de ces 4 ans.

A l'équipe de cardiologie et chirurgie pédiatrique : Philippe ACAR, Khaled, Mia, Yves, Fabio et Bertrand LEOBON, pour m'initier à la cardiologie petit format.

A Maurine, Jean et Adam & Mr M.

Impossible de vous résumer en quelques lignes ; mais comme vous savez que le son du violon est parfois agréable voici quelques remerciements :

Jean ; je te remercie pour tout ce qu'on a partagé, depuis l'inté en passant par E Coli jusqu'au Cambodge - et rappelle-toi, ce qui s'est passé au Wat Phnom reste Wat Phnom ! Une vie de whiskies tourbés nous attend !

Adam – je soutiendrai ta candidature au Guinness book du plus jeune escape-gamer ! Et surveille bien ces 2 la !

Maurine, my BFF, merci pour toute la relecture de ce travail – solidarité scorpion oblige ! S'il te plait, ne note pas ma copie trop sévèrement j'ai regardé Jurassic-Park édition 3D hier soir et j'ai eu du mal à dormir... Ou peut-être est-ce ce bruit d'hélicoptère ?

PS : si ne savez pas quoi m'offrir pour ma thèse, ma boisson préférée est le BAIJIU

Et à Jessica, pour tout le chemin ensemble qui nous attend à dos d'ENE 360...

Et puis pour terminer, comme dirait Binet, cette thèse n'est pas dédiée aux noctambules recherchant l'endocardite à légionnelle; mais est dédiée à tous ceux avec qui mes rapports furent aussi divers qu'enrichissants...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	13
METHODES.....	14
Population de l'étude.....	14
Test clinique d'effort.....	14
Critère de jugement principal.....	15
Analyse statistique.....	16
RESULTATS.....	18
Caractéristiques de base et paramètres fonctionnels.....	18
Résultats.....	18
Analyse multivariée.....	19
Courbes ROC.....	20
DISCUSSION.....	21
Intérêt de notre modèle.....	21
Variables d'intérêt du TECP non incluses dans notre modèle final.....	22
Implication clinique et autres scores basés sur le TECP.....	24
Avons-nous besoin d'un nouveau score dans l'insuffisance cardiaque ?...	25
Limites.....	25
CONCLUSION.....	27
FIGURES.....	28
REFERENCES.....	38
VERSION ANGLAISE.....	41

LISTE DES ABREVIATIONS

ICC = Insuffisance cardiaque chronique

TC = Transplantation cardiaque

AMVG = Assistance mono-ventriculaire gauche

TECP = Test d'effort cardio-pulmonaire

FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche

NYHA = New York heart association functional classification

TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion

VO₂ = Consommation d'oxygène

VCO₂ = production de CO₂

VE = ventilation minute

RER = respiratory exchange ratio = Coefficient respiratoire

OV = oscillations ventilatoires

PM = puissance maximale développée à l'effort

IMC = indice de masse corporelle

Pic VO₂ = Pic de consommation d'oxygène

VO₂ WAS = Pic de VO₂ rapporté à l'échelle de Wasserman

T_{1/2} VO₂ = temps de demi-VO₂

SV-1 = Premier seuil ventilatoire

BNP = brain natriuretic peptide

PAS = Pression artérielle systolique

ECG = électrocardiogramme

HR = hazard ratio

AUC = area under the curve = aire sous la courbe

ROC = receiver operating characteristic

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) demeure un problème majeur de santé publique. Elle est responsable d'hospitalisations fréquentes, d'une mortalité importante et accable d'une mauvaise qualité de vie les patients qui en sont atteints.

Dans ce contexte, identifier les patients les plus sévères est déterminant car l'utilisation de thérapies intensives comme la transplantation cardiaque (TC) et les dispositifs d'assistance mono ventriculaire gauche (AMVG) peuvent renverser leur pronostic et allonger leur espérance de vie. Le moment idéal pour déclencher ces thérapies est souvent difficile à apprécier pour des patients ambulatoires, car l'ICC entraîne à terme la défaillance de nombreux autres organes, l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire fixée ou une dysfonction ventriculaire droite qui restent des contre-indications à la TC et à l'AMVG, respectivement. .^{1,2}

Les recommandations internationales fournissent différents scores sur l'IC pour estimer le risque de décès, comme le SEATTLE SCORE et le HEART FAILURE SCORE^{3,4}, et insistent sur l'intérêt du test d'effort cardio-pulmonaire (TECP), notamment celui du pic de consommation en oxygène (pic VO₂). Cela permet d'aider les équipes médicales à sélectionner les patients qui relèvent uniquement d'une optimisation du traitement médical ou ceux qui nécessitent une TC ou une AMVG.

Pour les patients ayant un pic VO₂ inférieur à 10 ml/min/kg, la question d'une TC ou d'une AMVG doit être posée car leur pronostic est sombre. Au-delà de 20 ml/min/kg, ces thérapies invasives ne sont généralement pas indiquées en raison d'une balance bénéfique / risque défavorable et d'une bonne évolution spontanée^{1,2}. Entre 10 et 20 ml/min/kg, le pronostic est incertain^{4,5,6}. Par conséquent, des scores pronostiques⁷ plus précis, mais moins validés que le pic VO₂, ont été développés, comme le PROBE SCORE⁸ qui utilise de nombreux paramètres du TECP pour définir les patients à haut risque.

Néanmoins, peu de scores combinent TECP et variables cliniques^{7,8}, c'est pourquoi le but de notre étude était d'établir un score pronostique précis et facilement utilisable en pratique clinique pour identifier les patients ICC les plus sévères en utilisant des paramètres biologiques, cliniques, ainsi qu'une évaluation par un TECP. Un objectif secondaire était de comparer notre modèle au PROBE SCORE déjà validé dans une population de patients ICC.

METHODES

POPULATION DE L'ETUDE

Les patients présentant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche intermédiaire ou basse (FEVG <50%) référés à l'hôpital universitaire de Rangueil, Toulouse, France, entre janvier 2004 et décembre 2013 ont été inclus rétrospectivement. Les patients ont été explorés par TECP systématique. Les patients n'ayant pas effectué de TECP ou n'ayant pas pu l'effectuer ont été exclus.

La dyspnée était quantifiée par la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA). Les antécédents, l'examen physique et les données biologiques ont été rétrospectivement obtenus sur tous les patients à partir des dossiers médicaux.

Tous les patients inclus ont réalisé une échocardiographie transthoracique, la FEVG a été mesurée en utilisant la méthode du Simpson biplan à partir des vues apicales conventionnelles à deux et quatre chambres.

L'étude est conforme aux principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont été informés à l'admission que leurs données cliniques pourraient être utilisées à des fins de recherche et ont donné leur consentement. L'étude a été approuvée par notre comité d'examen institutionnel et par la Commission nationale sur la protection des données.

TEST CLINIQUE D'EFFORT

Un test d'effort maximal avec la mesure du pic de VO₂ était réalisé pendant un exercice sur cycloergomètre, avec une incrémentation de la charge de 10 W par minute. Un électrocardiogramme (ECG) standard 12 dérivations ainsi que le rythme cardiaque étaient enregistrés à chaque minute du test.

La consommation en oxygène (VO₂), la production de CO₂ (VCO₂), la ventilation minute (VE), la fréquence respiratoire, le coefficient respiratoire (RER), le coefficient de pente du rapport VE sur VCO₂ (VE/VCO₂), la présence d'oscillations ventilatoires (OV), la puissance maximale développée (PM, exprimée en watts), la fréquence cardiaque maximale au pic de l'effort, et le pouls après une minute de récupération étaient mesurés.

Le pic de VO₂ était défini comme la valeur moyenne de consommation d'oxygène obtenue au cours des vingt dernières secondes d'effort, rapportée au poids – en

millilitres par minute et par kilogramme. En utilisant le critère du pic de VO₂, les patients étaient divisés en trois groupes : inférieur à 10, entre 10 et 14, et supérieur à 14 mL/kg/min ; conformément aux seuils des recommandations^{1, 2}. Le pic de VO₂ était également exprimé selon l'échelle de Wassermann (VO₂ WAS)⁹, en pourcentage d'une valeur théorique individuelle. Les patients étaient divisés en trois terciles de notre échantillon : en dessous de 40.7 %, de 40.7 % à 60 % et plus de 60% de la valeur théorique.

Le temps de demi-consommation maximale d'oxygène (T_{1/2} VO₂) était défini comme le temps nécessaire pour atteindre la moitié du pic de VO₂. Le premier seuil ventilatoire (SV-1), exprimé en VO₂ au SV-1 était défini comme le seuil de passage aérobie vers anaérobie (VO₂ à SV-1, par combinaison de l'étude des courbes VE/VO₂ et VE/VCO₂, de la méthode des équivalents respiratoires, et du croisement des courbes VO₂ et VCO₂.⁷⁻⁹

La présence d'OV était définie comme une oscillation de l'amplitude de la courbe ventilatoire de plus de 15 % de la norme et pendant plus de 60 % du temps.⁹

La fréquence cardiaque était notée à la fin du TECP après une minute de récupération. Le coefficient respiratoire (RER) au pic de l'exercice était automatiquement calculé par l'ordinateur en utilisant les courbes VO₂ et VCO₂.

Un test d'effort maximal était défini par un RER > 1.05.⁹

Le score PROBE⁸ était calculé pour chaque patient. Comme décrit dans l'étude, les patients étaient répartis en trente-deux configurations, en utilisant les OV, VE/VCO₂ et pic VO₂ dans un index combiné. Les patients étaient secondairement divisés en trois terciles : inférieur à 7, entre 7 et 16, et supérieur à 16.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal était un critère combiné, défini comme la mortalité toutes causes ou la nécessité d'une TC ou de l'implantation d'une AMVG.

Les données obtenues au cours du suivi étaient issues de la fiche médicale, ou en interrogeant le patient, sa famille ou son médecin généraliste. Les patients sans nouvelles au cours des six derniers mois ont été considérés comme perdus de vue. Seuls les patients avec des données complètes disponibles ont été utilisés pour l'analyse de survie.

ANALYSE STATISTIQUE

Les variables continues étaient résumées sous la forme de leur moyenne et déviation standard. Les variables qualitatives sont présentées sous forme de proportion. Dans l'analyse univariée, les variables qualitatives ont été comparées entre sujets avec événement et sans événement par un test du Chi2 (ou au test de Fischer si besoin). La distribution des variables continues a été comparée à l'aide du test de Student (ou du test de Mann Whitney si les conditions d'application du test de Student n'étaient pas respectées).

La survie cumulée globale des patients était déterminée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et comparée avec le test de Log-Rank. Des modèles univarié et multivarié de régression de Cox étaient utilisés en premier pour étudier l'association entre les différentes variables et le critère de jugement principal durant la période de suivi, puis pour déterminer les rapports de risque instantanés de décès (hazard ratio : HR) et les intervalles de confiance à 95 % (95% IC). Si l'hypothèse de log-linéarité n'était pas remplie, les variables continues étaient transformées en données qualitatives. Toutes les variables associées à une valeur de $p < 0.10$ dans l'analyse univariée étaient introduites dans le modèle multivarié de Cox.

Tous les résultats, pour l'analyse multivariée de Cox, étaient ajustés sur : l'âge, les antécédents d'hypertension, la FEVG < 30 %, le taux de BNP. Les HR étaient déterminés pour chaque paramètre significatif. Chaque variable explicative d'intérêt était classée en trois terciles ou deux classes selon un seuil reconnu.

L'analyse multivariée régressive de Cox évaluait le pronostic combiné de VE/CO₂, PM, SV-1, pic VO₂, âge, FEVG, taux de BNP et l'antécédent d'hypertension. Ces variables ont été choisies car il s'agissait de celles le plus significativement associées au pronostic en analyse univariée.

Pour identifier le paramètre individuel le plus précis du modèle multivarié, nous avons établi les courbes ROC (sensibilité fonction du taux de faux positifs) de différents modèles et comparé les aires sous la courbe (AUC) correspondantes : le pic de VO₂ a ainsi été sélectionné comme ayant la meilleure capacité prédictive parmi les variables étudiées. Nous avons ensuite comparé l'aire sous la courbe ROC du modèle utilisant le pic VO₂ à l'aire sous la courbe ROC obtenue avec le PROBE SCORE comme variable

prédictive. Pour cette analyse, le suivi était clôturé à huit cents jours pour une durée comparable de suivi pour tous les patients.

Nous avons développé un modèle multicritère en utilisant les paramètres du TECP et les variables cliniques qui étaient les plus significatives dans l'analyse univariée, en y ajoutant l'âge et la FEVG. Ce score, spécifique à notre étude, combine cinq variables : âge (< ou > 60 ans), antécédent d'hypertension, FEVG (< ou > à 30 %), taux de BNP et VO2 max.

Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

L'analyse statistique était réalisée en utilisant les logiciels SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA) et STATA / SE, version 14.2 (STATA Corp., College Station, TX, USA).

RESULTATS

CARACTERISTIQUES DE BASE ET PARAMETRES FONCTIONNELS

Cent quatre-vingt-huit patients ont été inclus dans l'analyse finale. Le temps de suivi médian était de quarante-cinq mois. Le diagramme de flux de l'étude est représenté sur la FIGURE 1.

Le TABLEAU 1 décrit la population de l'étude.

Les patients étaient en majorité des hommes (75%), d'âge moyen (56 ans en moyenne), en surpoids, avec une dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère (67% avaient une FEVG inférieure à 30%) et une cardiomyopathie non ischémique (77%).

Les deux groupes, survivants et non-survivants, étaient tous deux comparables pour l'âge, le sexe, l'IMC, le stade NYHA, la fréquence cardiaque et le taux de créatinine.

Un TECP maximal, défini comme un exercice avec un RER > 1,05, a été atteint pour chaque groupe, sans différence statistiquement significative (1,14 pour les survivants contre 1,11 pour le groupe décédé, respectivement).

RESULTATS

Cinquante-sept (30%) patients ont présenté un événement au cours du suivi.

Une pression artérielle systolique basse (PAS) et un taux élevé de BNP étaient associés à un risque plus élevé de décès.

L'absence de traitement par antagonistes de l'aldostérone était associée à un risque plus faible d'événement. A l'inverse, le statut NYHA, la fréquence cardiaque, la dose de furosémide ou la FEVG <30% n'apparaissaient pas avoir d'impact pronostic.

En ce qui concerne les critères du TECP, le pic VO₂, la pente VE / VCO₂, T_{1/2} VO₂, PM et SV-1 tous s'avéraient discriminants concernant le risque de décès ou de TC / AMVG. Les résultats sont présentés sur le TABLEAU 2.

Un pic de VO₂ élevé, > 14 mL / kg / min, était associé à un meilleur pronostic, comparé à un pic VO₂ compris entre 10 et 14 et <10 mL / kg / min (p = 0,003). Des

résultats similaires étaient retrouvés avec le VO2 WAS ($p < 0,0001$) parmi les trois groupes, une VO2 WAS $> 60\%$ de la valeur théorique était associée à un meilleur pronostic. A l'inverse, une VO2 WAS $< 40\%$ était associée à un pronostic défavorable.

Une pente VE / VCO2 > 34 était associée à un pronostic plus sombre ($p = 0,001$). Une association similaire était retrouvée en répartissant les patients en trois tertiles, avec un pronostic défavorable pour le groupe avec une pente VE/VCO2 > 38 ($p < 0,001$).

En utilisant le critère de la PM, ne pas pouvoir atteindre au cours de l'exercice 60 W ($p = 0,022$) ou 100 W ($p = 0,004$) était associé à un risque plus élevé de mortalité, TC ou nécessité de la mise en place d'une AMVG.

Les patients ont été classés en trois groupes pour le PROBE SCORE, avoir un score inférieur à 7 était statistiquement associé à un meilleur pronostic ($p = 0,002$). Il n'y avait pas de différence significative entre les tertiles 7-16 et > 16 .

La présence d'OV ($p = 0,183$) n'était pas statistiquement significative dans l'analyse univariée.

Les courbes de Kaplan Meier sont représentées sur la figure 2.

ANALYSE MULTIVARIEE

Après analyse multivariée, un pic de VO2 bas était toujours associé à la survenue du critère de jugement principal. Un pic VO2 < 10 mL / kg / min augmentait le risque de d'événement combiné de 3,62 ($p = 0,017$), et un pic VO2 entre 10 et 14 augmentait le risque de 3,06 ($p = 0,006$), par rapport à un pic VO2 > 14 mL / kg / min.

La valeur pronostique de la pente VE / VCO2 ne s'avérait pas significative ($p = 0,175$), mais il y avait une tendance à un pronostic plus défavorable dans le groupe avec une valeur > 34 .

La valeur pronostique de la PM persistait et ne pas être capable de produire plus de 100 W augmentait le risque de survenue d'événement combiné par 2,38 ($p = 0,039$). Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes avec un seuil à 60 W.

Le SV-1, catégorisé en trois tertiles, était statistiquement significatif et un seuil inférieur à 770 mL augmentait le risque de survenue du critère de jugement principal par 3,54 ($p = 0,030$) par rapport au tertile > 1038 mL. Il n'y avait pas de différence avec le tertile de 770-1038 mL ($p = 0,156$).

T $\frac{1}{2}$ VO₂ classé en trois tertiles n'était pas statistiquement significatif en comparant chaque groupe (p = 0,541 et 0,247).

Tous les résultats sont reportés sur le TABLEAU 3.

Nous avons établi un modèle multicritères en combinant les paramètres du TECP: pic VO₂, VE / VCO₂, PM, SV-1. Finalement, l'utilisation d'autres paramètres du TECP en supplément du pic VO₂ ou du VO₂ WAS n'a pas amélioré significativement leur valeur prédictive.

COURBES ROC

Les courbes ROC et les aires sous la courbe de chaque paramètre pronostique, incluant le pic VO₂ et le PROBE SCORE, pour prédire l'incidence combinée des décès, TC ou AMVG sont présentés dans la FIGURE 3. Les aires sous la courbe étaient significativement supérieures à 0.50.

Les aires sous la courbe étaient de 0.62 pour le PROBE SCORE et de 0.60 pour le pic VO₂. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative entre le PROBE SCORE et le pic VO₂.

La meilleure AUC (0,78) pour prédire la mortalité toutes causes, la TC ou l'AMVG a été obtenue en utilisant un score incluant l'âge de plus de 60 ans, les antécédents d'hypertension, la FEVG, le BNP et le pic VO₂. Ce nouveau score était significativement supérieur au pic VO₂ et au score PROBE pour prédire le risque de survenue d'événement (p = 0,042).

Les résultats sont représentés sur la FIGURE 3.

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que la performance lors de la réalisation d'un TECP est corrélée avec le risque de mortalité, de TC ou d'AMVG dans une population de patients atteints d'ICC. Nos données confirment que le pic de VO₂ et la VO₂ WAS sont de bons paramètres pour distinguer les patients présentant un haut risque de survenue d'événement. Le score PROBE, qui est un indice combiné de trois variables du TECP, peut améliorer cette prédiction mais semble difficile à appliquer en routine pour les équipes médicales, et n'a pas amélioré de façon significative la détermination du pronostic chez nos patients.

INTERET DE NOTRE MODELE

Nous avons démontré que l'utilisation de variables peu nombreuses et facilement accessibles en routine (taux de BNP, âge, antécédents d'hypertension, FEVG et pic VO₂) permettait une évaluation pronostique avec une bonne spécificité et sensibilité, et pouvait identifier les patients à haut risque. La stratification du risque basée sur une analyse multiparamétrique (y compris les paramètres cliniques et ceux du TECP) était plus précise que les critères d'exercice actuels, utilisés seuls ou combinés, pour identifier les patients présentant le plus haut risque de décès.

Après ajustement selon l'âge, le sexe, les antécédents d'hypertension, le taux de BNP et la FEVG, les paramètres avec la meilleure valeur prédictive pour la survie étaient le pic de VO₂ et la VO₂ WAS. Ces critères, souvent décrits ^{10, 11} comme les plus pertinents pour suivre les patients atteints de maladies chroniques cardiaques, ont un niveau élevé de preuves et leur utilisation est conseillée par les recommandations européennes et américaines^{1, 2}. Le modèle de prédiction avec le pic de VO₂ a montré la plus grande aire sous la courbe pour l'analyse ROC ; et n'a pas été améliorée par l'ajout d'autres critères du TECP, comme VE / VCO₂, SV-1 et PM.

VARIABLES D'INTERET DU TECP NON INCLUSES DANS NOTRE MODELE FINAL

VO2 WAS

Bien que la VO2 WAS soit indépendante du sexe pour prédire la mortalité¹², (contrairement au pic de VO2 ou à la pente VE / VCO2), nous avons choisi d'utiliser le pic de VO2 dans notre score, qui est une donnée brute, alors que VO2 WAS nécessite l'utilisation d'une formule fastidieuse.

PENTE VE / VCO2

Une pente VE / VCO2 supérieure à 34, précédemment définie comme une valeur seuil prédisant un mauvais pronostic¹³⁻¹⁵, a été corrélée avec la mortalité dans l'analyse univariée, mais cette association a disparu dans l'analyse multivariée. VE / VCO2 a montré une importante corrélation avec le pronostic dans de grandes populations de patients insuffisants cardiaques¹²⁻¹⁶. Dans de nombreuses études, la pente VE / VCO2 est le paramètre indépendant le plus sensible pour prédire la survenue d'un événement¹²⁻¹⁶, y compris dans une méta-analyse¹⁷, en particulier chez les patients ayant un pic de VO2 intermédiaire¹⁵. La taille de notre étude induit probablement un manque de puissance statistique pour ce critère. Cependant, contrairement aux études précédemment citées¹⁸, dans notre analyse multivariée, les résultats ont été ajustés au taux du BNP, ce qui pourrait expliquer pourquoi la pente VE / VCO2 n'était pas statistiquement significative. Un point intéressant décrit par Arena et al.¹⁹ est que la pente VE / VCO2 reste interprétable malgré la présence d'un effort sous-maximal. Les maladies pulmonaires comme l'hypertension pulmonaire, la broncho-pneumopathie obstructive chronique sévère et toutes les maladies pulmonaires parenchymateuses peuvent avoir un effet important sur la pente VE / VCO2. Ainsi, ce paramètre doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des signes d'une maladie pulmonaire grave sur leur spirométrie au repos. Cependant, nous n'avons pas de données hémodynamiques sur la pression pulmonaire de nos patients, et cela pourrait être un facteur de confusion. L'hyper activation ventilatoire est reconnue comme étant la cause prédominante de l'augmentation de la pente VE / VCO2 aux stades initiaux de l'insuffisance cardiaque chronique, alors que la déficience hémodynamique joue un rôle supplémentaire à des stades physiopathologiques plus avancés²⁰. Néanmoins, ce paramètre n'étant plus significatif dans l'analyse multivariée, nous avons choisi de ne pas utiliser la pente VE / VCO2 dans notre score.

OSCILLATIONS VENTILATOIRES

Étonnamment, les OV ne sont pas statistiquement significatives dans notre étude alors que ce paramètre est généralement décrit comme important pour prédire la mortalité.²¹⁻²³ Le taux d'OV varie de 18% à 30% dans différentes études.²⁴⁻²⁵ Malgré notre choix de définir les OV comme une oscillation de l'amplitude de la pente ventilatoire de plus de 15% de la pente standard, et pendant plus de 60% du temps, comme défini par Leite et al²¹, nous avons un taux élevé d'OV (37%) qui peut être dû à des variations inter et intra observateurs. Un autre biais possible surestimant l'occurrence des OV est que notre TECP a été réalisé avec un incrément périodique de la charge, ce qui peut faire osciller artificiellement la courbe respiratoire.

VO2 AU SV-1

Nous avons identifié le SV-1 comme prédicteur indépendant de la mortalité, et nous avons trouvé qu'un seuil anaérobie inférieur à 770 mL, en valeur absolue, multipliait le risque combiné de décès, TC ou AMVG par 3,54 comparativement à un seuil supérieur. En effet, ces patients avec un seuil ventilatoire bas utilisent une prédominance du métabolisme anaérobie même pour des efforts minimes. Il a été démontré que le SV-1 permettait de fournir un pouvoir pronostique supplémentaire au paramètre VE / VCO₂ pour identifier les patients à haut risque de mort prématurée^{26, 27}. Cependant, il a été rapporté que le SV-1 n'était pas déterminable jusqu'à parfois 30% des patients insuffisants cardiaques, avec une forte variation inter-observateur, intra-observateur et inter-site²⁸. Par conséquent, nous avons choisi de ne pas utiliser ce paramètre dans notre score pronostique.

PUISSANCE MAXIMALE DEVELOPEE

Nous avons trouvé une association indépendante entre la PM à l'effort et la survenue d'événement dans notre population de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique; Deux seuils ont été testés dans notre étude: 60 W et 100 W. Le seuil de 100 W semblait plus discriminant pour prédire un événement et était significativement associé à la probabilité de décès, TC ou AMVG. À notre connaissance, il s'agit de la première étude reliant directement la PM du test d'effort à la mortalité. Toutefois, la durée de l'exercice a déjà été décrite comme ayant une bonne valeur prédictive du risque de mortalité¹⁰. Comme nous avons utilisé un protocole linéaire

d'exercice avec une augmentation de la charge de travail de 10 W / min, la durée de l'exercice et la PM de l'exercice sont inextricablement liés. L'ICC induit des changements biochimiques et histologiques ainsi qu'une réduction de la masse des muscles périphériques, ce qui pourrait diminuer la performance de l'exercice. Une relation entre la masse des muscles périphériques et le pic de VO₂ a été démontrée comme étant un déterminant important de l'intolérance à l'effort chez les patients souffrant d'ICC et pourrait expliquer les différences de capacité d'exercice observées entre les hommes et les femmes^{29, 30}. La prédiction du modèle incluant le pic de VO₂ n'étant pas améliorée par l'ajout de la PM, nous ne l'avons pas utilisée dans le score final.

IMPLICATION CLINIQUE ET AUTRES SCORES BASES SUR LE TECP

Les recommandations européennes et américaines se sont concentrées sur le pic de VO₂ pour évaluer la sévérité de l'IC chez les patients ambulatoires.^{1, 2}

Par exemple, l'ESC recommande d'envisager la mise en place d'un dispositif d'AMVG pour les patients symptomatiques avec une FEVG <25% et un pic de VO₂ inférieur à 12 ml / kg / min². En outre, l'American College of Cardiology suggère de définir une IC avancée comme une atteinte sévère de la capacité fonctionnelle indiquée par l'un des paramètres suivants: Incapacité à l'exercice, test de marche 6 minutes <300 m, pic de VO₂ <12 à 14 mL / kg / min¹. Enfin, l'indication de transplantation actuellement reconnue concerne les patients ayant un pic de VO₂ <10 ml / kg / min ayant atteint le seuil anaérobie¹.

Pour améliorer la stratification du risque chez les patients atteints d'ICC, des scores multivariés ; développés sur de larges cohortes sont disponibles, parfois avec un calculateur en ligne, comme «The Heart Failure Survival Score»³¹ basé sur des variables cliniques sans TECP. De nombreux algorithmes reposent uniquement sur le TECP, comme le «PROBE SCORE»⁸ (EBV, VE / VCO₂ et le pic de VO₂) ou un score à cinq variables proposé par Myers et al⁷ (pente VE / VCO₂, pente d'efficacité d'extraction d'oxygène, PETCO₂ au repos, récupération de la fréquence cardiaque, et pic de VO₂) dans une grande cohorte de patients ICC. Chaque score a ses propres seuils et très peu d'études ont comparé différents scores entre eux ou utilisé le TECP en association avec des données cliniques et biologiques.³²

A partir de ce constat, un score multiparamétrique a été développé, appelé MECKI SCORE³³, avec six variables: hémoglobine, Na (+), fonction rénale par MDRD, FEVG [échocardiographie], VO2 WAS et pente VE / VCO2. Leur AUC à deux ans, proche des huit cents jours de notre étude, était de 0,762 pour identifier le risque de survenue d'événement. Ce score a été récemment reconnu comme le meilleur pour prédire le risque combiné de mortalité cardiovasculaire et de TC urgente dans une large comparaison entre le "Heart "Failure Survival Score" et le "Seattle heart failure model"³⁴ Cette comparaison confirme la tendance à utiliser des scores avec peu de variables, induite par le "Four-Variable Risk Model"³⁵, pour revenir à des modèles facilement accessibles pour des médecins cliniciens.

AVONS-NOUS BESOIN D'UN NOUVEAU SCORE DANS L'IC ?

L'originalité de notre étude réside dans l'objectif d'un score combiné à cinq variables, faciles à enregistrer, incluant: deux variables cliniques (âge et antécédents d'hypertension), une biologique (taux de BNP), une échographique (FEVG) et une variable du TECP (pic de VO2).

Bien sûr, nous n'avons pas la prétention de dépasser les scores cliniques prédictifs de la mortalité établis sur de larges cohortes de population atteints d'ICC, mais dans notre cohorte, nous avons souligné l'intérêt de n'utiliser que peu de caractéristiques pour identifier les patients à haut risque.

Nous avons utilisé et validé le PROBE SCORE dans notre étude; avoir ce score supérieur à sept est associé à un risque élevé de mortalité avec une forte corrélation avec l'étude originale⁸. Cependant, il n'a pas réussi à améliorer l'évaluation du pronostic, par rapport au pic de VO2 seul, et il faut admettre que son utilisation est longue et compliquée.

LIMITES

Tout d'abord, notre échantillon d'étude était principalement composé d'hommes d'âge moyen avec seulement 33% de cardiomyopathies ischémiques, ce qui est faible comparé à la littérature^{33, 35}. Notre population étudiée était composée de patients référés pour un TECP dans un centre médical tertiaire, possiblement non représentatif de la population globale de patients ICC.

Ensuite, les études évaluant la stratification du risque chez les patients IC sont basées sur différentes populations, et la FEVG à l'inclusion varie de < 40% à < 50% ^{4,7}. Comme l'a récemment défini l'ESC², nous avons également inclus des patients avec une fraction d'éjection intermédiaire dans notre étude. La FEVG est bien corrélée au pronostic et pourrait être un facteur de confusion en raison d'une population étudiée hétérogène. Enfin, la nature observationnelle, monocentrique et rétrospective de l'étude peut limiter la validité externe de nos résultats.

CONCLUSION

Nous avons déterminé qu'un modèle de risque à cinq variables combinant le taux de BNP, l'antécédent d'hypertension, la FEVG, l'âge et le pic de VO₂ pourrait permettre d'identifier les patients à haut risque de décès, de nécessité de TC ou d'implantation d'une AMVG. Ce modèle permet une prédiction supérieure au pic de VO₂ utilisé seul. Notre modèle souligne l'intérêt d'un score incluant quelques variables très accessibles, cliniques, biologiques, et basées sur le TECP. Notre modèle nécessite d'être évalué sur une plus large cohorte afin de développer un score mathématique permettant de prédire pour un patient donné son risque de survenue d'événements.

Le PROBE SCORE est un outil permettant d'aider les équipes médicales à évaluer la gravité d'un patient ICC en utilisant un CPET complet, mais n'était pas supérieur au pic VO₂ ou au VO₂ WAS dans notre étude de petite taille, et il faut admettre que son utilisation est plus complexe et prend plus de temps. De ce fait, le pic VO₂ reste un outil fiable pour le suivi des patients atteints d'ICC sévère et semble être un bon équilibre entre la faisabilité et la complexité, comme suggéré par les recommandations.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

28/05/2018

Vu le Président du Jury

Professeur Michel CALINIER
Chef de Service
Fédération des services de Cardiologie
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil
Tél. 05 61 32 25 61

FIGURES

188 patients

57 événements combinés (décès, transplantation, assistance cardiaque), 131 survivants

Médiane de suivi 45 mois [36 - 79], *en jours*: 1365 [1103; 2377], *Min*: 23, *Max* 4311

TABEAU 1: PARAMETRES CLINIQUES

	TOTAL (N= 188)	PAS D'EVENEMENT (n=131)	EVENEMENT (n=57)	p-value
Age (années, n=150)	56	57.1 ± 11.4	54.1 ± 12.8	0.165
Sexe masculin (n=188)	141(75%)	98 (74.8%)	43 (75.4%)	0.927
IMC (kg/m², n=174)	26.5	28.1 ± 12.2	25.3 ± 4.83	0.124
Pression artérielle systolique (mmHg, n=103)	126	129.8 ± 23.4	109.7 ± 22.9	0.0005
Antécédent d'hypertension (n=187)	69 (37%)	54 (41.5%)	15 (26.3%)	0.047
Statut NYHA (n=188)				0.751
1	27 (14%)	20 (15.3%)	7 (12.3%)	
2	89 (47%)	63 (48.1%)	26 (45.6%)	
3	66 (35%)	43 (32.8%)	23 (40.3%)	
4	6 (3%)	5 (3.82%)	1 (1.7%)	
FEVG ≤ 30 (n=186)	125(67%)	83 (63.4%)	42 (76.4%)	0.085
Fréquence cardiaque (BPM, n=164)	105.5	105.5 ± 22.2	105.6 ± 23.8	0.984
Creatinine (mmol/L), n=188)	110	111.8 ± 66.5	105.0 ± 32.9	0.468
Taux de BNP (n=149)	546	420.5 ± 588.5	751.4±627.2	0.002
Dose de furosémide (n=142)				0.192
≤ 40 mg	90 (63%)	70 (67.3%)	20 (52.6%)	
[40-120 mg]	27 (19%)	19 (18.3%)	8 (21.0%)	
> 120 mg	25 (18%)	15 (14.4%)	10 (26.3%)	
Anti aldostérone (n=158)	80 (51%)	50 (44.6%)	30 (65.2%)	0.019

TABEAU 2: PARAMETRES DU TEST D'EFFORT CARDIO-PULMONAIRE

	TOTAL (N= 188)	PAS D'EVENEMENT (n=131)	EVENEMENT (n=57)	p-value
RER (n=187)	1.13	1.14 ± 0.10	1.11 ± 0.19	0.190
Pic VO2 (n=188)	14.76	15.7 ± 5.02	12.8 ± 3.91	0.0001
Pic VO2 (n=188)				0.003
< 10	26 (14%)	13 (9.9%)	13 (22.8%)	
[10-14]	66 (35%)	41 (21.3%)	25 (43.9%)	
> 14	98 (52%)	77 (58.8%)	19 (33.3%)	
VO2 WAS (n=188) (%)	52.6	57.7 ± 20.2	40.9 ± 17.8	<0.0001
VO2 WAS (n=188)				<0.0001
Tertile 1 < 40.7 %	61 (32%)	27 (20.6%)	34 (59.6%)	
Tertile 2 [40.7-60 %]	62 (33%)	44 (33.6%)	18 (31.6%)	
Tertile 3 > 60 %	65 (35%)	60 (45.8%)	5 (8.8%)	
Pente VE/ VC02 (n=187)	37.7	34.6 ± 7.73	44.6 ± 14.4	<0.0001
Pente VE/ VC02 (n=187)				0.001
< 34	85 (45%)	70 (53.8%)	15 (26.3%)	
≥ 34	102(55%)	60 (46.1%)	42 (73.7%)	
PM (Watt, n=187)	83.2	89.3 ± 32.7	68.1 ± 27.1	<0.0001
PM (Watt, n=187)				0.022
< 60	37 (20%)	20 (15.4%)	17 (29.8%)	
≥ 60	150 (80%)	110 (84.6%)	40 (70.2%)	
PM (Watt, n=187)				0.004
< 100	123(66%)	77 (59.2%)	46 (80.7%)	
≥ 100	64 (34%)	53 (40.8%)	11 (19.3%)	
SV-1 (n=154)	925	991 ± 370	781 ± 333	0.001
T1/2 VO2 (n=134)	73.9	80.0 ± 60.2	54.5 ± 39.5	0.036

IMC (indice de masse corporelle), NYHA (New York heart association), FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche), BNP (brain natriuretic peptide), OV (oscillations ventilatoires), T1/2 VO2 (temps de demi-VO2), PM (puissance maximale développée), SV1 (VO2 au premier seuil ventilatoire), RER (respiratory exchange ratio = Coefficient respiratoire)

TABLEAU 3

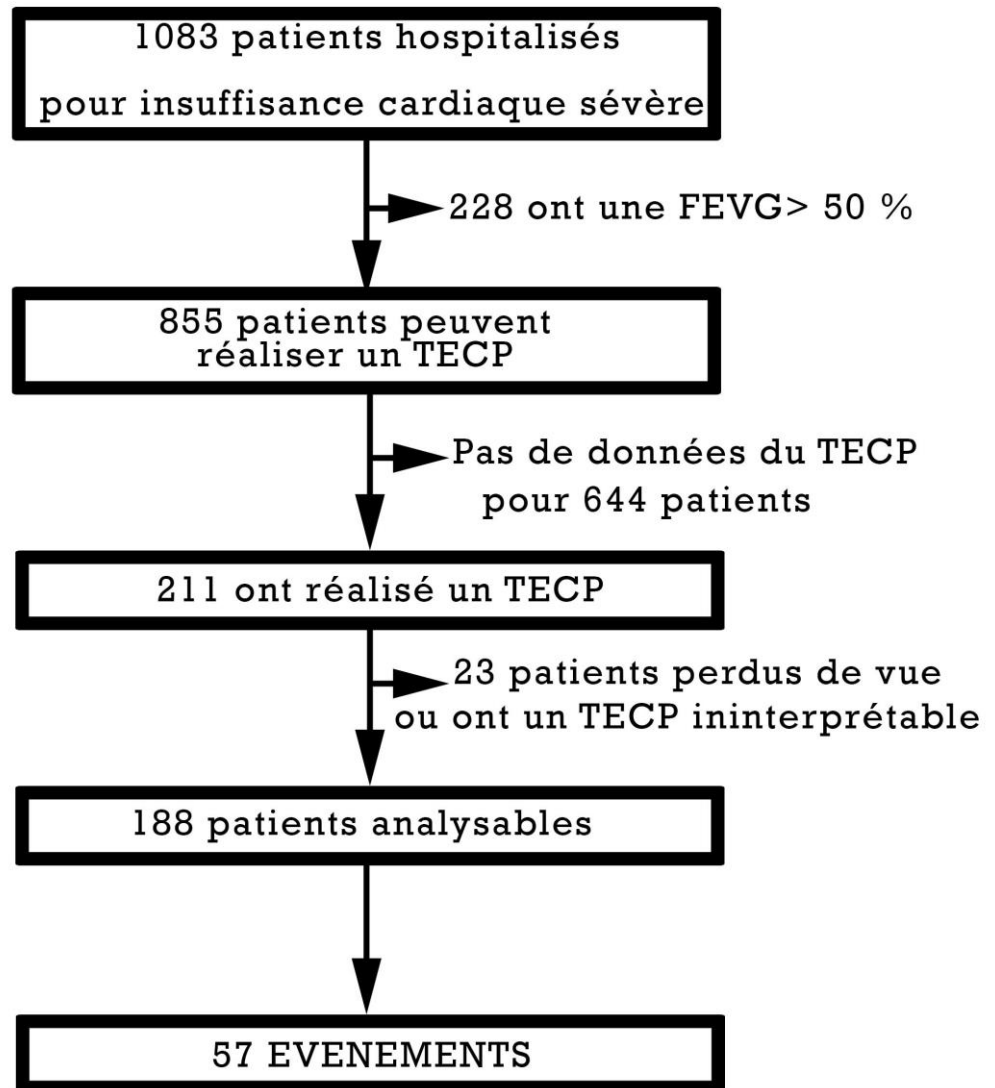
Analyse multivariée de Cox

Tous les résultats ont été ajustés pour l'analyse multivariée par le modèle de Cox sur: l'âge; les antécédents d'hypertension, FEVG <30%, BNP

Variable	HR	95% IC	p-value
Pic VO2 (N = 117)			
> 14	1		
[10 ; 14]	3.06	1.37-6.82	0.006
< 10	3.62	1.26-10.4	0.017
VO2 WAS (N= 117)			
Tertile 3 > 60 %	1		
Tertile 2 [40.7 – 60 %]	3.14	1.12-8.85	0.030
Tertile 1 < 40.7 %	7.33	2.40-22.4	0.001
T1/2 VO2 (N = 86)			
Tertile 3 > 73	1		
Tertile 2 [39 ; 73]	1.46	0.44-4.87	0.541
Tertile 1 ≤ 39	2.02	0.61-6.69	0.247
Pente VE/VCO2 (N = 116)			
< 34	1		
≥ 34	1.87	0.76-4.61	0.175
PM (N = 117)			
≥ 60 Watts	1		
< 60 Watts	1.23	0.52-2.90	0.640
PM			
≥ 100 Watts	1		
< 100 Watts	2.38	1.05-5.44	0.039
SV1 (N = 101)			
Tertile 3 > 1038	1		
Tertile 2 [770 ; 1038]	2.27	0.73-7.06	0.156
Tertile 1 ≤ 770	3.54	1.13-11.1	0.030

HR (hazard ratio), IC (indice de confiance), T1/2 VO2 (temps de demi-VO2), PM (puissance maximale), SV1 (VO2 au premier seuil ventilatoire)

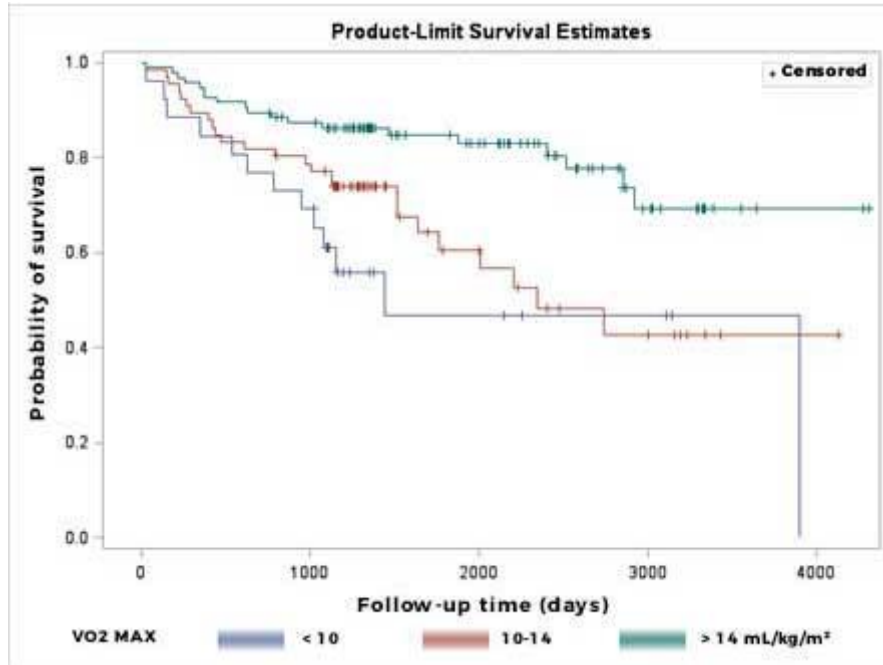
FIGURE 1: DIAGRAMME DE FLUX DE L'ETUDE



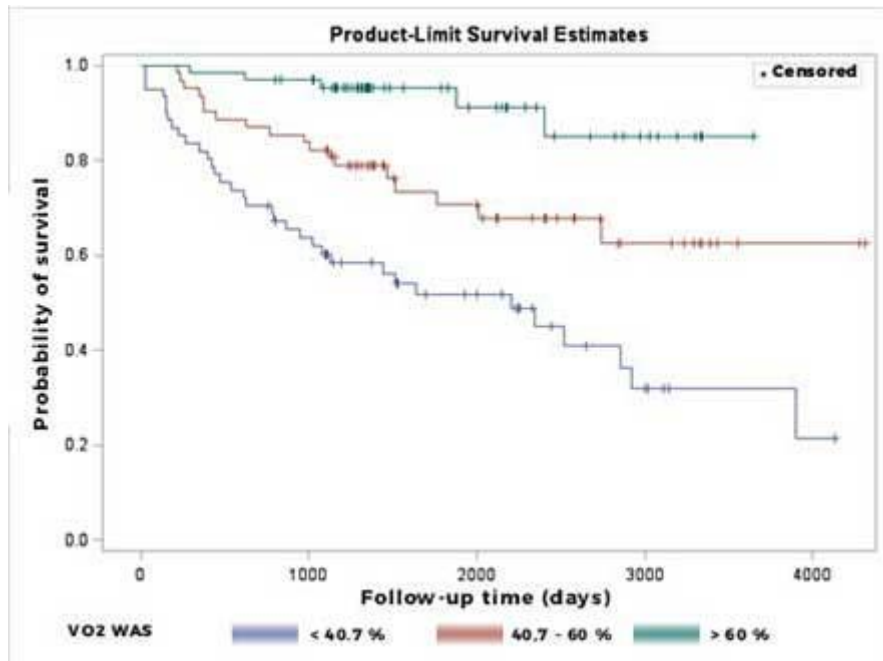
TECP = Test d'effort cardio-pulmonaire, FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FIGURE 2: COURBES DE KAPLAN MEIER

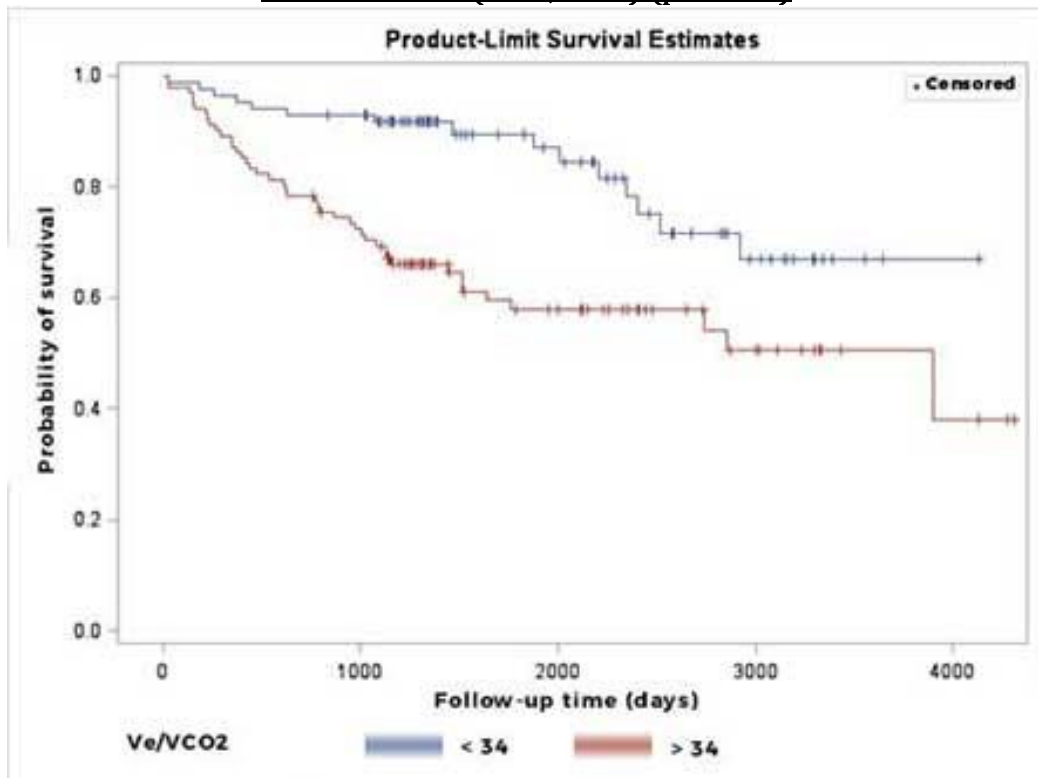
Pic VO2 - VO2 max (p<0.001), en trois groupes (<10; [10-14]; >14 mL/kg/m²)



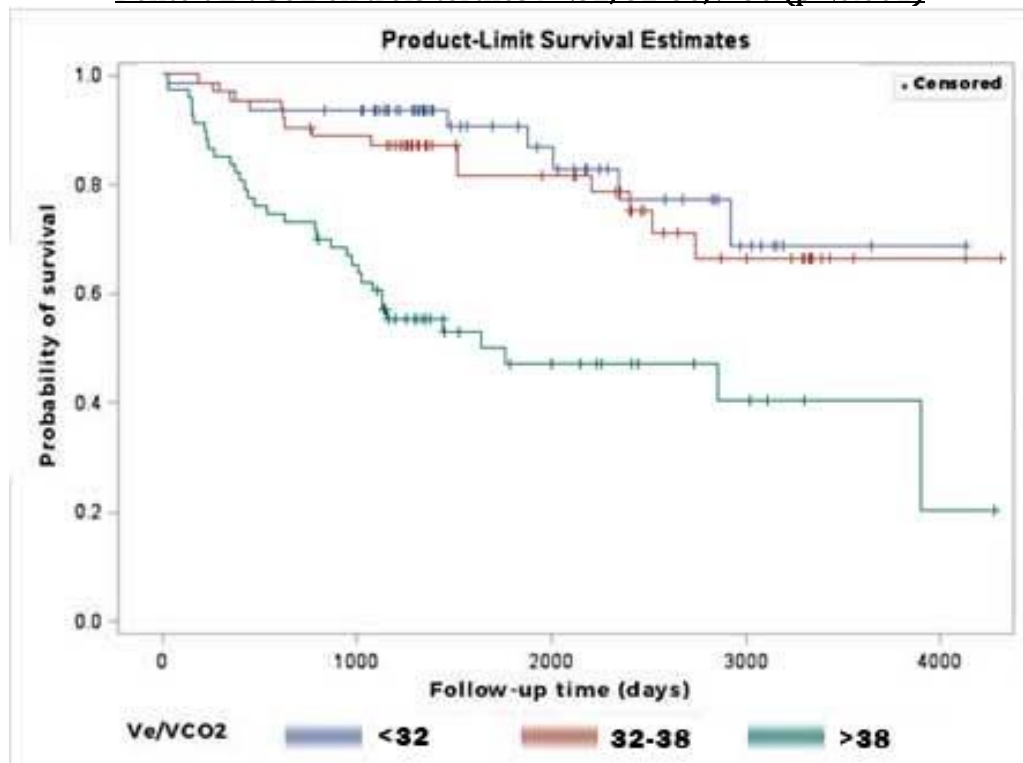
VO2 WAS (p=0.0001), en trois groupes: > 60 %, [40.7 - 60 %], < 40.7 %



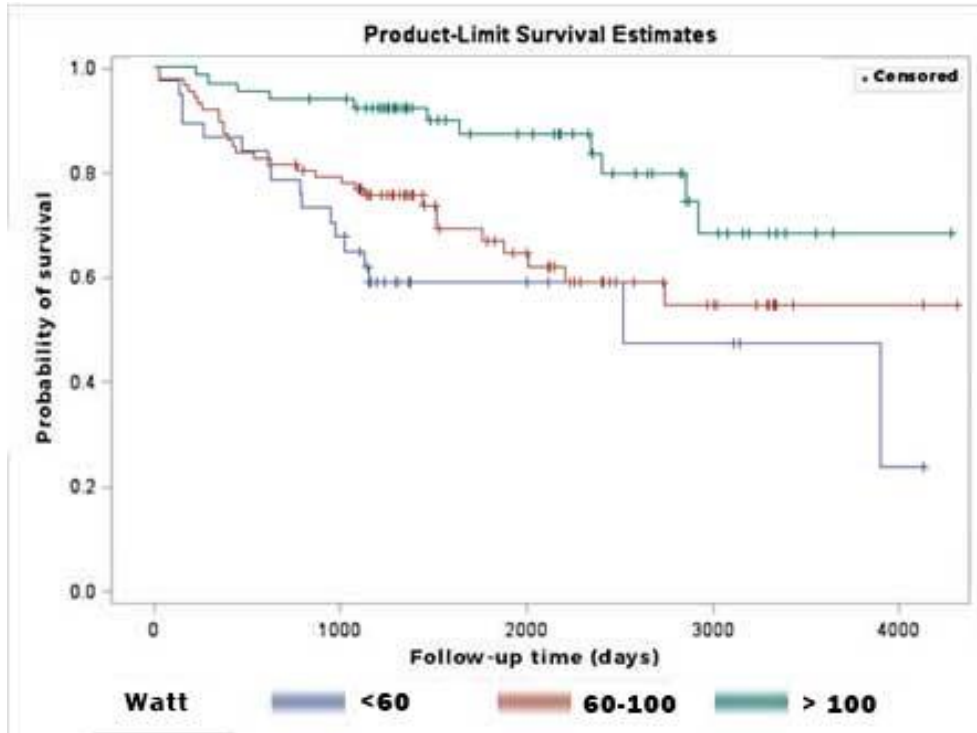
Pente VE VCO2 (< 34; ≥ 34) (p<0.001)



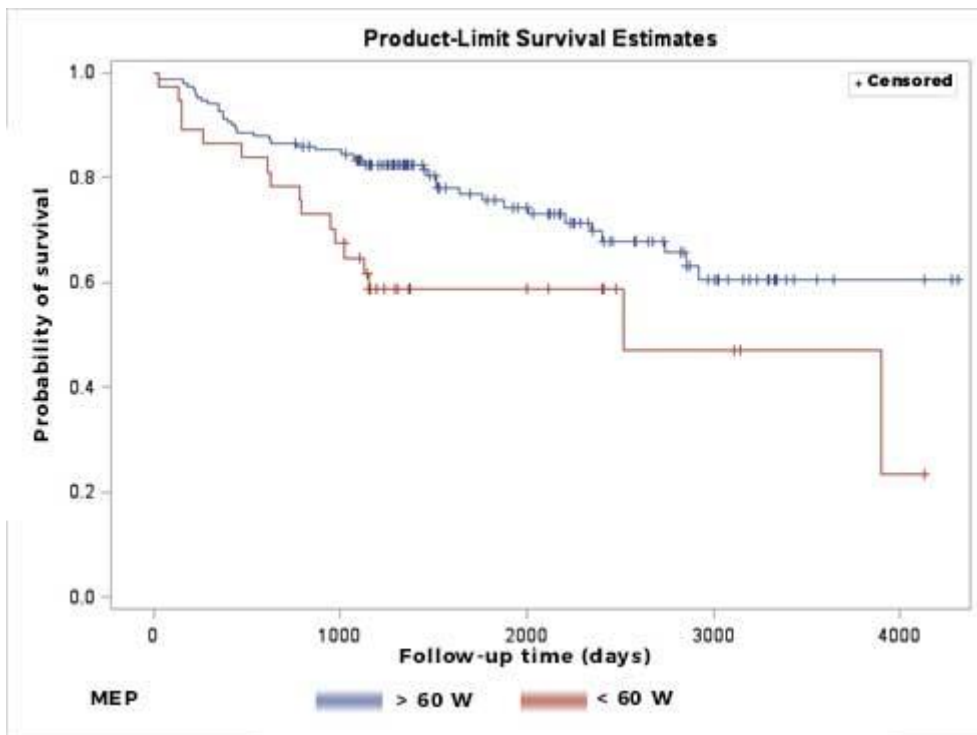
Pente VE VCO2 en trois tertiles : <32, 32-38, >38 (p<0.001)



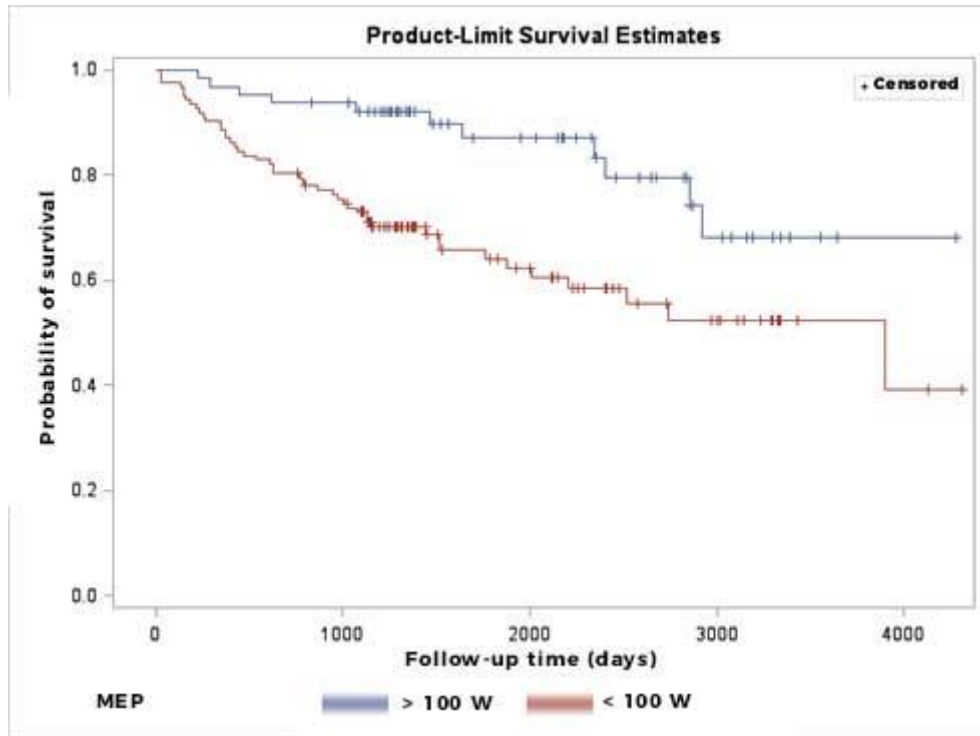
MEP en trois tertiles: <60, 60-100, >100 W (p=0.003)



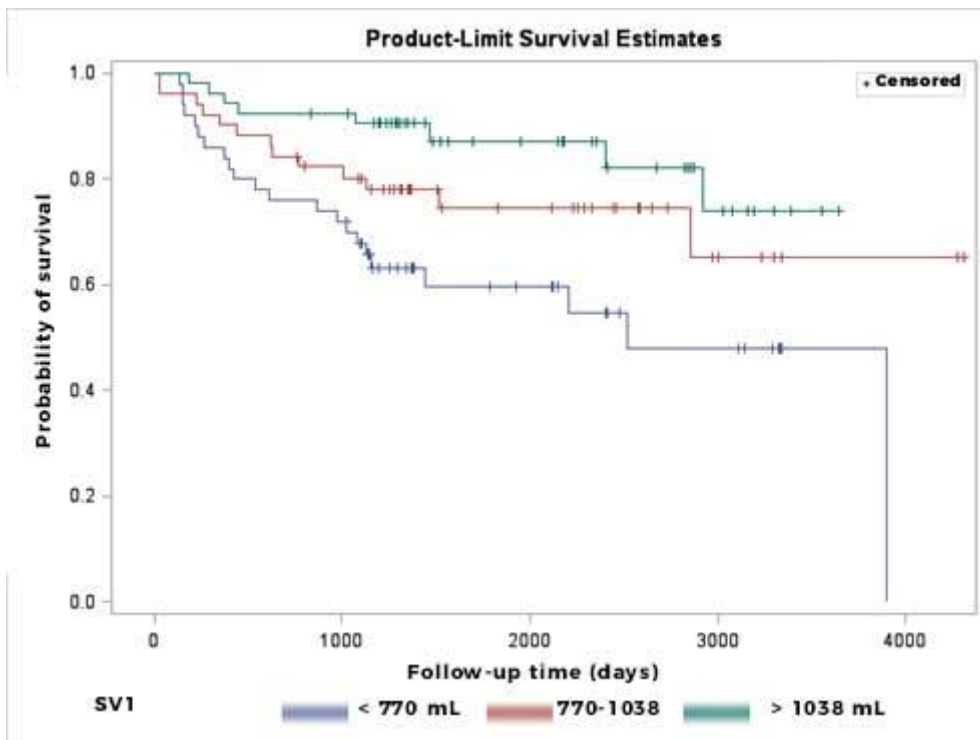
MEP (≥ 60 Watts; <60 W) (p=0.013)



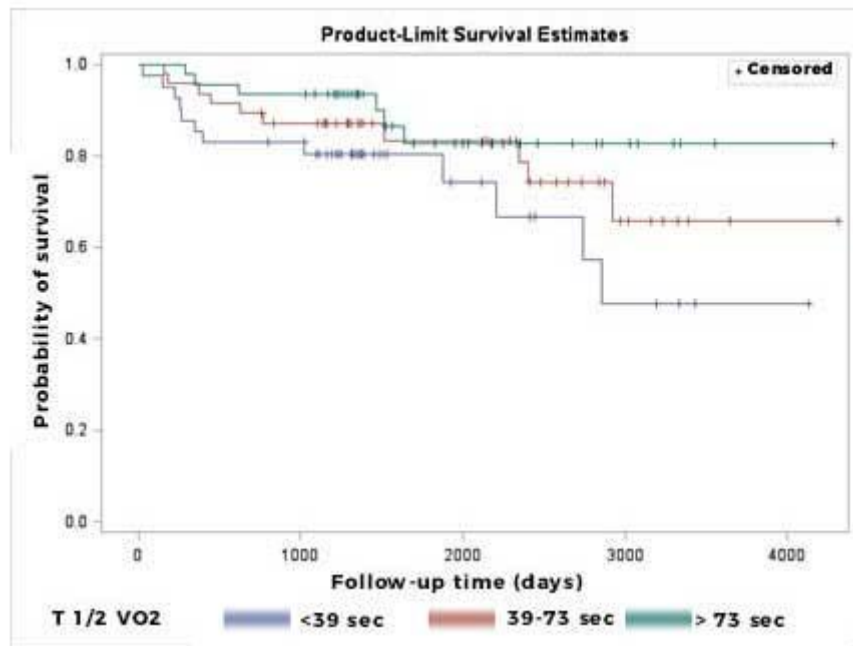
MEP (≥ 100 Watts; <100 W) ($p=0.002$)



SV1 (VO2 au SV-1) ($p=0.004$) en trois tertiles (> 1038 , $[770; 1038]$, ≤ 770 mL)



T1/2 VO2 (p=0.116), en trois tertiles : >73, [39 ; 73], ≤ 39 seconds



PROBE SCORE (p=0.005), Tertile 1 < 7 Tertile 2 [7; 16] Tertile 3 > 16

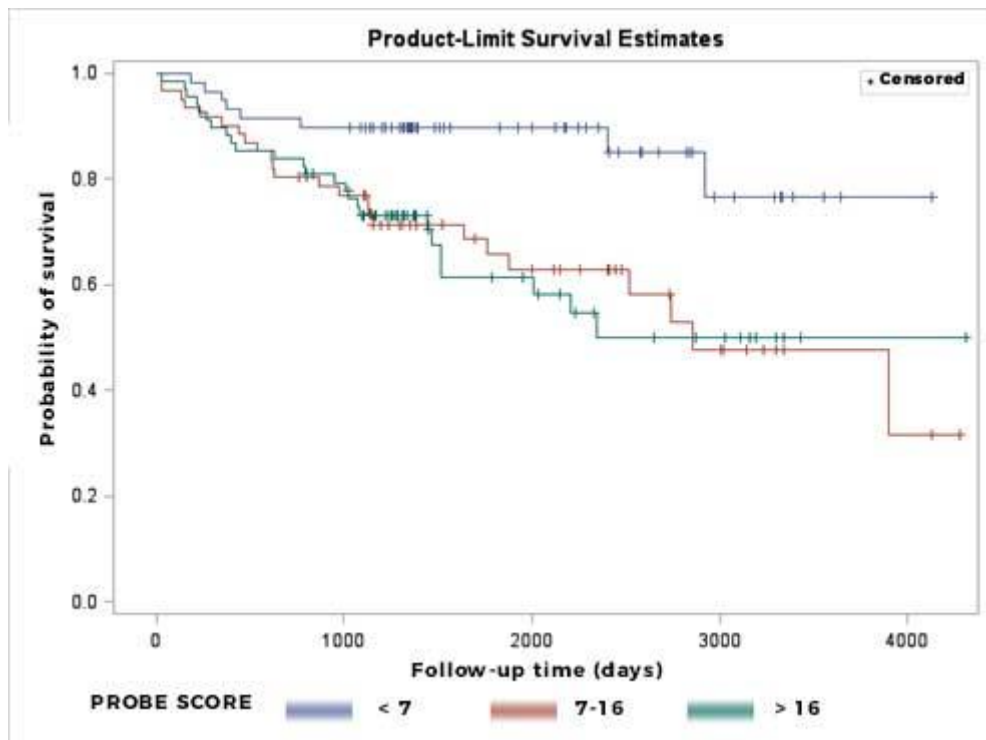
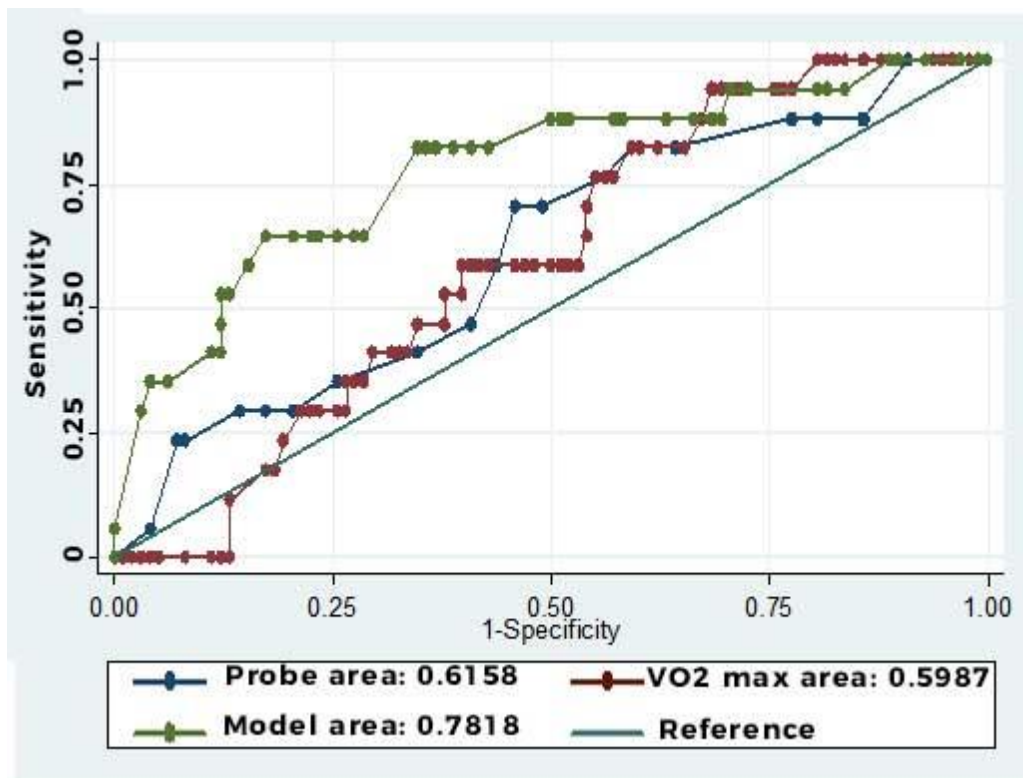


FIGURE 3: COURBES ROC

Durée de suivi 800 jours

	Courbe AUC ROC	95% CI
PROBE	0.62	[0.4719-0.7598]
VO2 max	0.60	[0.4764-0.7210]
Modèle spécifique	0.78	[0.6544-0.9092]

AUC: Area under the curve, CI: confidence interval



P= 0.042

Modèle= combinaison de 5 variables: âge (> ou < 60), antécédent d'hypertension, FEVG (> ou < 30 %), taux de BNP et pic de VO2.

REFERENCES

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013 Oct 15; 128(16):e240-327.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
3. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; 113:1424-33.
4. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95:2660–7.
5. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000; 139:78e84.
6. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83:778e86.
7. Myers J1, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, Chase P, Guazzi M, Peberdy MA. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008 Dec; 156(6):1177-83. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.010. Epub 2008 Sep 16.
8. Guazzi M1, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Reina G. Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: the (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail*. 2010 Oct; 16(10):799-805. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.014. Epub 2010 Jun 20.
9. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. Normal Values. In: Weinberg R, editor. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 4th ed Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia: 2005. pp. 160–82
10. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 23; 67(7):780-9.
11. Corrà U, Giordano A, Mezzani A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:32–40

12. Ehrman JK et al. Cardiopulmonary Exercise Measures of Men and Women with HF rEF Differ in Their Relationship to Prognosis: The Henry Ford Hospital Cardiopulmonary Exercise Testing (FIT-CPX) Project. *J Card Fail.* 2018 Apr;24(4):227-233
13. Arena R, Myers J, Aslam SS, et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147:354–60.
14. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, 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; 103:967–972.
15. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J.* 2002; 143:418–426.
16. Nadruz W Jr, West E1, Sengeløv M1, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 31; 6(11).
17. Poggio R1, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J.* 2010 Dec;160(6):1004-14
18. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation.* 2007; 115:2410-7.
19. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003; 10: 463–468.
20. Mezzani A1, Giordano A2, Komici K3, Corrà U3. Different Determinants of Ventilatory Inefficiency at Different Stages of Reduced Ejection Fraction Chronic Heart Failure Natural History. *J Am Heart Assoc.* 2017 May 9; 6(5).
21. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2175e81.
22. Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006; 113:44e50.
23. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J* 2007; 153:859e67
24. Corra U, Giordano A, Bosimini E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest* 2002; 121: 1572-80.
25. Ross Arena, Marco Guazzi and Jonathan Myers. Ventilatory Abnormalities during Exercise in Heart Failure: A Mini Review. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2007, 3, 000-000

26. Chase P, Arena R, Guazzi M, et al. Prognostic usefulness of the functional aerobic reserve in patients with heart failure. *Am Heart J* 2010; 160:922–7.
27. Gitt AK1, Wasserman K, Kilkowski C et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002 Dec 10; 106(24):3079-84.
28. Myers J, Goldsmith RL, Keteyian SJ, et al. The ventilatory anaerobic threshold in heart failure: a multicenter evaluation of reliability. *J Card Fail* 2010; 16:76-83.
29. Senden PJ1, Sabelis LW, Zonderland ML, et al. Determinants of maximal exercise performance in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004 Feb; 11(1):41-7.
30. Pozzo J, Fournier P, Lairez O, et al. Obesity Paradox: Origin and best way to assess severity in patients with systolic HF. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Oct; 23(10):2002-8.
31. Stuart J. Pocock Cono A. Ariti John J.V. McMurray et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 19, 14 May 2013, Pages 1404–1413
32. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJS, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2014 Sep;16(9):929
33. Agostoni P1, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10; 167(6):2710-8.
34. Agostoni P1,2, Paolillo S3, Mapelli M1, Gentile P et al. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. *Eur J Heart Fail*. 2018 Apr; 20(4):700-710.
35. Chyu J, Fonarow GC, Tseng CH, Horwich TB. Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail*, 2014.

MULTIPARAMETRIC ASSESSMENT OF THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE BY A SCORE INCLUDING A COMPLETE CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST

ABSTRACT

HEADINGS - Chronic heart failure remains a major public health issue, and identifying the most severe patients is critical. The recommendations provide combined scores for estimating prognosis, but few of them combine the cardiopulmonary exercise test (CPET) with clinical variables. The aim of our study was to establish a precise prognostic score that can be easily used in clinical practice to identify the most severe patients by combining these two tools.

METHODS - We retrospectively included patients with a LVEF <50% who performed a full TECP including measurement of the peak VO₂, VE / VCO₂, first ventilatory threshold (VT-1), and the presence of exercise periodic breathings (EBV), and the maximal exercise performance (MEP) developed. The primary composite endpoint was all-cause mortality, or the need for cardiac transplantation or left ventricular assistance device. The PROBE SCORE was calculated for each patient from the CPET.

RESULTS - 188 patients were analyzed during a 45-months follow-up period. There were 57 events during the follow-up. In multivariate analysis, peak VO₂ and VO₂ Wassermann were the most significant variables of the CPET (p <0.001). The addition of other CPET variables: VE / VCO₂, EBV, MEP, VT-1 did not significantly improve the prediction. Areas under the event prediction curve (AUC) were 0.62 for the PROBE SCORE and 0.60 for the VO₂ peak. There was no significant difference between the VO₂ peak and the PROBE SCORE. The AUC of the model combining FEV₁, age, BNP, history of hypertension, and VO₂ peak was 0.78, statistically greater than the VO₂ peak and the PROBE SCORE (p = 0.042).

CONCLUSION - The multiparametric model combining CPET and clinical variables was superior to VO₂ peak or PROBE SCORE alone to predict the risk of events. The PROBE SCORE was not greater than the VO₂ peak

LIST OF ABBREVIATIONS

CHF = Chronic heart failure

HT = Heart transplantation

LAVD = left assistance ventricular device

CPET = Cardiopulmonary exercise testing

LVEF = left ventricular ejection fraction

NYHA = New York heart association functional classification

TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion

VO₂ = Oxygen consumption

VCO₂ = CO₂ production

VE = minute ventilation

RER = respiratory exchange ratio

EPB = occurrence of exercise periodic breathing

MEP = maximal exercise performance

BMI = body mass index

Peak VO₂ = Peak oxygen consumption

VO₂ WAS = Indexed peak oxygen consumption

T_{1/2} VO₂ = half-time of oxygen consumption

VT₁ = VO₂ at the first threshold ventilatory

BNP = brain natriuretic peptide

SBP = systolic blood pressure

ECG = electrocardiogram

HR = hazard ratios

AUC = area under the curve

ROC = receiver operating characteristic

INTRODUCTION

Chronic heart failure (CHF) is a major public health issue responsible for frequent hospitalizations, a high mortality and a poor quality of life for patients.

Identification of patients with poorest prognosis is a main issue because intensive care and intensive therapy (heart transplantation (HT) and left assistance ventricular device (LAVD)) can reverse their prognosis and extend their life expectancy. The optimal timing for these therapies in ambulatory patients is often difficult to assess, before heart failure causes multi organ failure, prohibiting heart transplantation or LVAD. Furthermore, prolonged congestive heartbreak failure leads to high pulmonary vascular resistances and right ventricular dysfunction, which remain limitations for HT and LVAD, respectively.^{1,2}

For this purpose, guidelines provide different heart failure scores to estimate the risk of death, like the SEATTLE SCORE and the HEART FAILURE SCORE^{3,4}, and insist on the cardiopulmonary exercise testing (CPET) with the peak oxygen consumption (peak VO₂) for patients assessment. Indeed, peak VO₂ could help the practitioner to better select which patient requires medical therapy only and which one would benefit of a HT or a LVAD.

Indeed, the peak VO₂ is often used for follow-up and assessment of the prognosis. In patients under 10 ml/min/kg of peak VO₂, HT or LVAD must be considered, because of their poor prognosis. In patients over 20ml/min/kg these therapies are generally not indicated in ambulatory patients, because of an unfavorable risk/benefit ratio and spontaneous better outcomes^{1,2}. In patients between 10 to 20 ml/min/kg, prognosis remains unclear^{4,5,6}. Therefore supposedly more accurate, but less validated prognosis scores⁷ have been developed, like the PROBE SCORE⁸, which appears to provide a step forward to optimize CPET use in the assessment of prognosis in HF patients.

Only few scores combine CPET and clinical variables^{7,8}; and the aim of our study was to find an accurate, simple and routinely usable prognosis score for CHF patients, including CPET, biological parameters and clinical variables. A secondary aim was to compare this new simple score to the well-established PROBE SCORE.

METHODS

STUDY POPULATION

Patients with heart failure with middle or low left ventricular ejection fraction (LVEF < 50%) referred to the university hospital of Rangueil, Toulouse, France, between January 2004 and December 2013 were retrospectively included. Patients were explored by systematic CPET. Patients which had not performed a CPET or were not able to perform it were excluded.

Dyspnea was quantified by the New York Heart Association functional classification (NYHA). Clinical history, physical examination and blood chemistries, were retrospectively obtained on all patients from medical records.

All included patients underwent a transthoracic echocardiography, LVEF was measured using the Simpson biplane method from the conventional apical two- and four-chamber views.

The investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. All patients were informed at the admission that their clinical data could be used for research purpose and gave their consent. The study was approved by our institutional review board and by the National Commission on data protection.

CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST

Maximal exercise test with measurement of peak VO_2 was performed during a bicycle exercise, with workload increments of 10 W/min. A standard 12-lead electrocardiogram (ECG) was recorded throughout the test and the heart rate was determined each minute.

Oxygen consumption (VO_2), CO_2 production (VCO_2), minute ventilation (VE), breathing rate, respiratory exchange ratio (RER), minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO_2) slope, occurrence of exercise periodic breathing (EPB), maximal exercise performance (MEP-expressed in watts), maximal heart rate at the peak of exercise, heart rate after one minute of recovery, were measured.

The peak VO_2 was defined as the average value of consumption of oxygen obtained during the last twenty seconds of the end of the test; indexed to the weight – in milliliters per minute per kilogram. Using the criterion of peak VO_2 , patients were

divided into three groups: under 10, from 10 to 14, and more than 14 mL/kg/min.; according to the guidelines thresholds^{1,2}. An expression of Peak VO₂ relative to the scale of Wasserman⁹ (VO₂ WAS, in percentage of an individual theoretical value) was also used. Patients were divided in three tertiles: under 40.7%, from 40.7 to 60 % and more than 60 % of the theoretical value.

The half-time of oxygen consumption (T_{1/2} VO₂) is the time to reach half of the peak VO₂. The first threshold ventilatory (VT₁) was defined as individual aerobic-anaerobic threshold (VO₂ at VT₁, by using a combination of the study of curves VE / VO₂ and VE / VCO₂, of the method of the respiratory equivalents, and the crossing of curves VO₂ and VCO₂.⁷⁻⁹

The occurrence of EPB was defined as an oscillation of the ventilatory slope amplitude more than 15 % of the standard slope, and during more than 60 % of the time.

The heart rate was noticed at the end of the CPET after one minute of rest. The respiratory exchange ratio (RER) at the peak of exercise was automatically calculated by the computer by using the VO₂ and VCO₂ slopes.

A maximal cardiopulmonary exercise was defined as one with a RER > 1.05.

The PROBE SCORE⁸ was calculated for all patients. As previous described, patients were categorized into 32 configurations, by using EPB, VE/VCO₂ slope, and Peak VO₂ in a combined index.⁸ Patients were secondarily divided into three tertiles: under 7, between 8 and 16, and higher than 16.

OUTCOME

The primary combined endpoint was as all-cause mortality, HT or implantation of a LVAD.

Follow-up information was obtained either from the medical chart or by interviewing the patient, the patient's family or the patient's general practitioner. Patients without news in the last six months were considered as lost to follow up. Only patients with full available data were used for survival analysis.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were summarized as their mean and standard deviation. The qualitative variables are presented as a proportion. In the univariate analysis, qualitative variables were compared between subjects with event and without event by a Chi2 test (or Fischer test if necessary). The distribution of continuous variables was compared using the Student's test (or the Mann Whitney test if the Student's test conditions were not met)

Cumulative patient survival was determined using the Kaplan-Meier method and compared with the Log-rank test. Univariate and multivariate Cox regression models were used firstly to investigate the correlation between variables and the primary outcome during the follow-up period, secondly to determine hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI). If the log-linearity hypothesis was not complied with, continuous variables were transformed into qualitative data. All variables associated with a p-value < 0.10 in univariate analysis were introduced into a multivariate COX model.

All results, for the multivariable analysis by Cox model, were adjusted on: age, history of hypertension, LVEF < 30 %, brain natriuretic peptide (BNP). Hazard ratio was determined for each significant parameter. Each interesting variable was classed into three tertiles or two parts according to a recognized threshold.

Multivariate Cox regression analysis assessed the combined prognostic power of the VE/VCO₂ slope, MEP, VT-1, Peak VO₂, age, LVEF, BNP level and history of hypertension. These variables were chosen because they were those most significantly associated with prognosis in univariate analysis.

To identify the most accurate individual predictor from the multivariate model, we established the ROC curves (sensitivity depending on the rate of false positives) of different models and compared the corresponding areas under the curve (AUC): the peak VO₂ was thus selected as having the best predictive ability among the variables studied. We then compared the AUC of the model using the peak VO₂ to the AUC obtained with the PROBE SCORE as a predictive variable. For this analysis, follow-up time was stopped at 800 days for a same follow-up time for each patient.

We have developed a multi-criterion model by using the CPET parameters and clinical variables which were the most significant in the univariate analysis, in addition to age and LVEF. This score, specific of our study, combine five variables: age (> or < 60), history of hypertension, LVEF (> or < 30 %), BNP level and Peak VO₂.

A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Statistical analysis was performed using SAS, release 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA) and STATA / SE, release 14.2 (STATA Corp, College Station, TX, USA).

RESULTS

BASELINE CHARACTERISTICS AND FUNCTIONAL PARAMETERS

One hundred and eighty-eight patients were included in the final analysis. The median follow-up time was 45 months. The flow-chart of the study design is represented on FIGURE 1.

TABLE 1 shows the baseline clinical characteristics the population.

Patients were mostly men (75 %), middle aged (average 56 years old), overweighted, with a severe left ventricular systolic dysfunction (67 % had a LVEF under 30 %) and with a non-ischemic cardiomyopathy (77%).

The two groups, survivors and non-survivors, were both comparable for age, sex, BMI, NYHA class, heart rate and level of creatinine.

A maximal cardiopulmonary exercise, defined as one with a RER > 1.05, has been reached for each group, with no statistically difference (1.14 for survivors versus 1.11 for deaths, respectively).

OUTCOME

Fifty-seven (30 %) patients reached the primary end-point during the follow-up.

Low systolic blood pressure (SBP) and a high BNP level were associated with a higher risk of death, HT or LVAD.

Absence of treatment with aldosterone antagonists was associated to a lower risk for the occurrence of event. Inversely, there was no difference between the two groups concerning the NYHA status, heart rate, dose of furosemide, or LVEF < 30%.

Concerning the CPET criteria, peak VO₂, the VE/VCO₂ slope, T ½ VO₂, MEP, and VT-1 demonstrated a significant prognostic value. Results are described on TABLE 2.

A higher peak VO₂, >14 mL/kg/min was associated with a better prognosis, comparing to a peak VO₂ between 10 and 14 and <10 mL/kg/min (p = 0.003). Similar results were found with the VO₂ WAS (p<0.0001) among the three groups; a VO₂ WAS > 60% of the theoretical value was associated with a better prognosis. Inversely, VO₂ WAS <40%, which was associated with a poor prognosis.

A VE/VCO₂ slope >34 was associated with a worse prognosis (p=0.001). A similar association was found by distributing the patients in three tertiles, with a worse prognosis for the group with a VE / VCO₂ slope > 38 (p < 0.001).

By using the criterion of the MEP: not be able to reach during the exercise 60 W (p=0.022) or 100 W (p=0.004) was associated with a higher combined risk of mortality, HT or LVAD.

Patients were categorized into three groups for the PROBE SCORE; having a score lower than 7 was statistically associated with a better prognosis (p=0.002). There was no significant difference between the tertiles 7-16 and > 16.

The occurrence of EPB (p = 0.183) was not statistically significant in the univariate analysis.

Kaplan Meier curves are represented in FIGURE 2.

MULTIVARIABLE ANALYSIS

After multivariate analysis, the peak VO₂ was still associated with the primary endpoint. A peak VO₂ < 10 mL/kg/min increased the risk of death, HT or AMVG by 3.62 (p = 0.017), and a peak VO₂ between 10 and 14 increased the risk by 3.06 (p=0.006), as compared with a peak VO₂ >14 mL/kg/min.

The prognostic value of the VE/VCO₂ slope did not remain significant (p=0.175), but there was a trend of a poorest prognosis in the group with a value > 34.

The prognostic value of the MEP remained and not being able to produce more than 100 W increased the risk of combined event by 2.38 (p = 0.039). There was no difference between the two groups with a threshold at 60 W.

The VT-1, categorized into three tertiles, was statistically significant and a threshold under 770 mL increased the risk of death, HT and AMVG by 3.54 (p=0.030) comparing to the tertile over 1038 mL. There was no difference with the 770-1038 mL tertile (p=0.156).

T ½ VO₂ categorized into three tertiles was not statistically significant by comparing each group (p= 0.541 and 0.247).

All results are reported on TABLE 3.

We established a multi-criterion model by combining parameters of the CPET: peak VO₂, VE/VCO₂, MEP, VT-1. Finally, using other CPET parameters in addition to the peak VO₂ or VO₂ WAS did not significantly improve the prediction.

ROC CURVES

The ROC curves and the area under the curve for each prognosis parameter, including the peak VO₂ and PROBE SCORE to predict the incidence of the primary endpoint are shown in FIGURE 3. ROC curve area was significantly greater than 0.50.

Areas under the curve (AUC) were 0.62 for the PROBE SCORE and 0.60 for the peak VO₂. However, they were no significant difference between PROBE and VO₂ max.

The AUC, to predict all-cause mortality, HT or LVAD, using a score including age over 60, history of hypertension, LVEF, BNP and peak VO₂, was 0.78, which was the maximum AUC obtained by comparing all values. This new score was better to predict the risk of an event than the peak VO₂ and the PROBE SCORE (p=0.042).

Results are reported on FIGURE 3.

DISCUSSION

In our study, we determined that performance in an exercise test is correlated with the risk of mortality, HT or LVAD, in a population of CHF patients. Our data confirm that the peak VO₂ and VO₂ WAS are good parameters to distinguish patients with the higher risk of combined event. The PROBE score, which is a combined index of three CPET variables, may improve this prediction but could be hard to apply in routine for the clinicians and did not improve the determination of the prognosis in our patients.

INTEREST OF OUR MODEL

We demonstrated that an approach with few, easy to record variables (BNP level, age, history of hypertension, LVEF and peak VO₂) improved the prediction with a good specificity and sensibility, and could identify high risk patients. Stratification of the risk based on a multi-parameters analysis, (including clinical and CPET parameters) was more accurate, than the current exercise criteria, when used alone or combined, in identifying patients with the higher risk of death.

After adjusting for age and sex, history of hypertension, level of BNP and LVEF, the strongest predictors of survival were the peak VO₂ and the VO₂ WAS. These criteria are often reported^{10, 11} as the best ones to follow chronic heart disease patients, have a high level of evidence and their use is recommended by European and American guidelines^{1, 2}. The model of prediction with the peak VO₂ showed the finest area under the curve for the ROC analysis and was not improved by the addition of other CPET criteria, as VE/VCO₂, VT-1, and MEP.

INTERESTING VARIABLES IN THE CPET NOT INCLUDED IN OUR FINAL MODEL

VO₂ WAS

However, although VO₂ WAS is independent from the sex to predict the mortality¹², (contrary to the peak of VO₂ or the VE/VCO₂ slope), we chose to use the peak VO₂ in our score, which is a raw data, whereas VO₂ WASS requires the use of a fastidious formula.

VE/VCO2 SLOPE

A VE/VCO2 slope higher than 34, previously defined as a threshold value predicting a poorer prognosis¹³⁻¹⁵, was correlated with the primary endpoint in the univariate analysis, however this association has vanished in the multivariate analysis. VE/VCO2 showed a high correlation with the prognosis in large populations of chronic heart disease^{12, 16}. In many studies, VE/VCO2 slope is the greatest independent predictor of event¹²⁻¹⁶, including meta-analysis¹⁷, especially in patients with intermediate peak VO2¹⁵. The size of our study probably induces a lack of statistical power for this criterion. However, unlike the previously cited studies¹⁸, in our multivariate analysis, results were adjusted on the BNP level, which could explain why the VE/VCO2 slope was not statistically significant. An interesting point described by *Arena et al.*¹⁹ is that VE/VCO2 slope can hold interest despite the presence of submaximal effort. Pulmonary disease like pulmonary hypertension, severe chronic obstructive pulmonary disease, and all parenchymal lung diseases, can have a profound effect on the VE/VCO2 slope. Thus this parameter should be used carefully in patients with evidence of a severe lung disease on their resting spirometry. However, we do not have hemodynamic data about the pulmonary pressure of our patients, and it could be a confounding factor. Ventilatory over-activation is known as the predominant cause of VE/VCO2 slope increase at initial stages of chronic heart failure, whereas hemodynamic impairment plays an additional role at more-advanced pathophysiological stages²⁰. Anyway, because it was no longer significant in the multivariate analysis, we chose not to use the VE/VCO2 slope in our score.

EXERCISE PERIODIC BREATHING

Surprisingly, EPB is not statistically significant in our study whereas it is usually described as a great parameter to predict mortality²¹⁻²³. EPB occurs at a rate which varies from 18% to 30% across different studies.²⁴⁻²⁵ Despite our choice to define EPB as an oscillation of the ventilatory slope amplitude more than 15 % of the standard slope, and during more than 60 % of the time, defined by *Leite et al*²¹, we have a high rate of EPB (37 %) which may be due to inter and intra observer variations. Another possible bias is that our CPET has a periodic increment which could induce an overestimation of the occurrence of EBP, as the respiratory curve may artificially oscillate.

VO2 AT VT-1

We identified the VT-1 as an independent predictor of mortality, as we found that the anaerobic threshold under 770 mL, in absolute value, increased the risk of death, HT

and AMVG by 3.54 compared to a higher threshold. Indeed these patients with a low threshold use a predominance of anaerobic metabolism for minimal efforts. VT-1 has been showed as a factor to provide additional prognostic power to the VE/VCO₂ slope to identify patients at high risk of early death^{26, 27}. However, it has been reported that the VT-1 is not detectable in up to 30% of patients with HF tested, with a high inter-observer, intra-observer and inter-site variation²⁸. Therefore, we chose not to use this parameter in our prognosis score.

MAXIMAL EXERCISE PERFORMANCE

We found an independent association between the MEP and the mortality in our population of patients with chronic heart failure; two thresholds were tested in our study: 60 W and 100 W. The threshold of 100 W seemed more accurate to predict an event and was significant associated with the probability of combined event as an independent variable. To our knowledge, this is the first study directly binding the MEP to the mortality. Similar association was found with the exercise duration as a very strong variable for risk prediction of mortality¹⁰. Because we used a linear protocol of exercise with workload increments of 10 W/min, exercise duration and MEP are inextricably linked. Chronic HF induces biochemical and histological changes and reduction of the skeletal muscles' mass, which could decrease the exercise performance. A relation between skeletal muscles' mass and the peak VO₂ have been shown as an important determinant of exercise intolerance in CHF patients, and could explain the differences in exercise capacity observed between men and women^{29, 30}. Nevertheless, we did not improve the prediction of the model including the peak VO₂ by the addition of the MEP; that is why we didn't use it in the final score.

CLINICAL IMPLICATIONS AND OTHER CPET SCORES

The European and American consensus guidelines have focused on the peak VO₂ to assess the severity of HF in ambulatory patients^{1, 2}.

For example, the ESC recommends to consider the LVAD for symptomatic patients with a LVEF < 25 % and a peak VO₂ under 12 mL/kg/min². Furthermore, the American College of Cardiology suggests defining an advanced heart failure as a severe impairment of functional capacity shown by one of the following: Inability to exercise, 6-Minute walk distance < 300 m, peakVO₂ < 12 to 14 mL/kg/min¹. Finally, the currently

accepted indication for transplantation is patients with a peak $VO_2 < 10$ ml/kg/min who achieved anaerobic threshold¹.

To improve the stratification of the risk in CHF patients, evidence-based multivariable scores are available, sometimes with online calculator, like “The Heart Failure Survival Score”³¹ based on clinical variables not including CPET. Many algorithms are based only on the CPET, like the “PROBE score”⁸ (EBV, VE/VCO₂ and VO_2 max) or a five variables score purposed by *Myers et al*⁷ (VE/VCO₂ slope, oxygen uptake efficiency slope, resting PETCO₂, heart rate recovery, and peak VO_2) in a large heart failure cohort. Each score has his own thresholds and very few studies have compared different scores with each other or used the CPET in association with clinical and biological data.³².

Based on this observation, a multiparametric score has been developed, known as the MECKI SCORE³³, with six variables: haemoglobin, Na (+), renal function by means of MDRD, LVEF [echocardiography], VO_2 WAS, and VE/VCO₂ slope. Their AUC at two years, close to the eight hundred days of our study, was 0.762 to identify the risk of events. This score has been recently recognized as the best one to predict the risk of cardiovascular mortality and urgent HT in a large comparison between the Heart Failure Survival Score and the Seattle heart failure model³⁴. This comparison confirms the trend of using few characteristics scores, induced by the “Four-Variable Risk Model”³⁵, to get back to commonly assessed models for clinicians.

DO WE NEED A NEW HF SCORE?

The originality of our study lies in the purpose of a five variables combined score, easy to record, including: two clinical variables (age and history of hypertension), a biological (BNP level), an echography (LVEF), and a CPET variable (peak VO_2).

Of course, we do not aspire to surpass large cohort scores to predict the risk of mortality in CHF patients, but in our cohort, we have highlighted the interest of using only few characteristics in order to identify high risk patients.

We have used and validated the PROBE SCORE in our study; having this score above seven is associated with a high risk of mortality with a high correlation to the original study⁸. However, it failed to improve the assessment of the prognosis, when compared to the peak VO_2 alone, and it must be admitted that its use is time consuming and complicated.

LIMITATIONS

Firstly, our study sample was primarily middle-aged males with only 33 % of ischemic cardiomyopathies, which is low compared to the literature^{33, 35}. Our study population consisted in patients referred for CPET at a tertiary medical center, who may not be representative of the overall HF population.

Thereafter, studies which are based on the risk stratification for HF patients use different populations and LVEF varies from under 40 % to under 50 %^{4, 7}. As it has recently been defined by the ESC², we included mid-range ejection fraction patients in our study. LVEF is well correlated to the prognosis and could be a confounding factor because of an inhomogeneous studied population.

At last, the observational, monocentric and retrospective nature of the study may limit the generalizability of our results.

CONCLUSION

In our study, we determined that a five variables risk model combining BNP level, history of hypertension, LVEF, age and peak VO₂ could help identifying patients with the higher risk of death, and was superior to the peak VO₂ alone. Our model underlines the interest of a clinical, biological and CPET- based score including few and very accessible variables. Our model needs to be evaluated on a larger cohort in order to develop a mathematical score to predict for a given patient his risk of occurrence of events.

The PROBE SCORE is a tool which can help the physician assess the severity of a patient with HF by using a complete CPET but was not superior to the peak VO₂ or the VO₂ WAS in our small sized study, and it must be admitted that its use is more complex and time consuming. Thereby, Peak VO₂ remains a reliable tool for the follow-up of patients with severe CHF and appears to a good balance between feasibility and complexity, as suggested by the guidelines.

FIGURES

188 patients

57 combined event (death, heart transplantation, left ventricular assistance device), 131 alive

Median follow-up time 45 months [36 – 79], *in days: 1365 [1103; 2377], Min: 23, Max 4311*

TABLE 1: CLINICAL PARAMETERS

	WHOLE (N= 188)	NO EVENT (n=131)	EVENT (n=57)	p- value
Age (years, n=150)	56	57.1 ± 11.4	54.1± 12.8	0.165
Male (n=188)	141(75%)	98 (74.8%)	43(75.4%)	0.927
BMI (kg/m ² , n=174)	26.5	28.1 ± 12.2	25.3± 4.83	0.124
Systolic blood pressure (mmHg, n=103)	126	129.8 ± 23.4	109.7±22.9	0.0005
History of hypertension (n=187)	69 (37%)	54 (41.5%)	15 (26.3%)	0.047
NYHA class (n=188)				0.751
1	27 (14%)	20 (15.3%)	7 (12.3%)	
2	89 (47%)	63 (48.1%)	26 (45.6%)	
3	66 (35%)	43 (32.8%)	23 (40.3%)	
4	6 (3%)	5 (3.82%)	1 (1.7%)	
LVEF ≤ 30 (n=186)	125 (67%)	83 (63.4%)	42 (76.4%)	0.085
Heart rate (Rpm, n=164)	105.5	105.5 ± 22.2	105.6±23.8	0.984
Creatinine (mmol/L), n=188)	110	111.8 ± 66.5	105.0±32.9	0.468
BNP level (n=149)	546	420.5±588.5	751.4±627.2	0.002
Dose of furosemide (n=142)				0.192
≤ 40 mg	90 (63%)	70 (67.3%)	20 (52.6%)	
[40-120 mg]	27 (19%)	19 (18.3%)	8 (21.0%)	
> 120 mg	25 (18%)	15 (14.4%)	10(26.3%)	
ARB (n=158)	80 (51%)	50 (44.6%)	30 (65.2%)	0.019

TABLE 2: CARDIO-PULMONARY TESTING PARAMETERS

	WHOLE (N= 188)	NO EVENT (n=131)	EVENT (n=57)	p-value
RER (n=187)	1.13	1.14 ± 0.10	1.11 ± 0.19	0.190
Peak VO2 (n=188)	14.76	15.7 ± 5.02	12.8 ± 3.91	0.0001
Peak VO2 (n=188)				0.003
< 10	26 (14%)	13 (9.9%)	13 (22.8%)	
[10-14]	66 (35%)	41 (21.3%)	25 (43.9%)	
> 14	98 (52%)	77 (58.8%)	19 (33.3%)	
VO2 WAS (n=188) (%)	52.6	57.7 ± 20.2	40.9 ± 17.8	<0.0001
VO2 WAS (n=188)				<0.0001
Tertile 1 < 40.7 %	61 (32%)	27 (20.6%)	34 (59.6%)	
Tertile 2 [40.7-60 %]	62 (33%)	44 (33.6%)	18 (31.6%)	
Tertile 3 > 60 %	65 (35%)	60 (45.8%)	5 (8.8%)	
VE/ VCO2 slope (n=187)	37.7	34.6 ± 7.73	44.6 ± 14.4	<0.0001
VE/ VCO2 slope (n=187)				0.001
< 34	85 (45%)	70 (53.8%)	15 (26.3%)	
≥ 34	102(55%)	60 (46.1%)	42 (73.7%)	
MEP (Watt, n=187)	83.2	89.3 ± 32.7	68.1 ± 27.1	<0.0001
MEP (Watt, n=187)				0.022
< 60	37 (20%)	20 (15.4%)	17 (29.8%)	
≥ 60	150(80%)	110 (84.6%)	40 (70.2%)	
MEP (Watt, n=187)				0.004
< 100	123(66%)	77 (59.2%)	46 (80.7%)	
≥ 100	64 (34%)	53 (40.8%)	11 (19.3%)	
VT-1 (n=154)	925	991 ± 370	781 ± 333	0.001
T1/2 VO2 (n=134)	73.9	80.0 ± 60.2	54.5 ± 39.5	0.036

BMI (Body mass index), NYHA (New York heart association), LVEF (left ventricular ejection fraction), BNP (brain natriuretic peptide), ARB (angiotensin-receptor blockers); EPB (occurrence of exercise periodic breathing), T1/2 VO2 (half-time of oxygen consumption), MEP (maximal exercise performance), VT1 (VO2 at the first threshold ventilatory)

TABLE 3

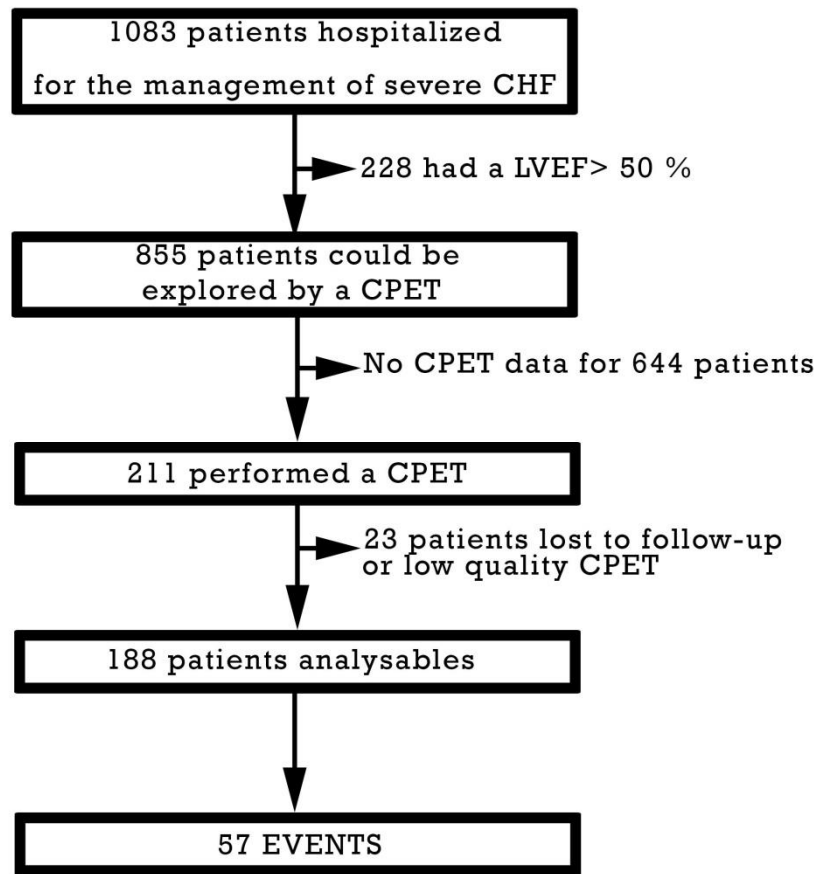
Multivariate Cox regression analysis

All results were adjusted for the multivariable analysis by Cox model on: age; history of hypertension, LVEF < 30 %, BNP

Variable	HR	95% CI	p-value
Peak VO2 (N = 117)			
> 14	1		
[10 ; 14]	3.06	1.37-6.82	0.006
< 10	3.62	1.26-10.4	0.017
VO2 WAS (N= 117)			
Tertile 3 > 60 %	1		
Tertile 2 [40.7 - 60 %]	3.14	1.12-8.85	0.030
Tertile 1 < 40.7 %	7.33	2.40-22.4	0.001
T1/2 VO2 (N = 86)			
Tertile 3 > 73	1		
Tertile 2 [39 ; 73]	1.46	0.44-4.87	0.541
Tertile 1 ≤ 39	2.02	0.61-6.69	0.247
VE/VC02 slope (N = 116)			
< 34	1		
≥ 34	1.87	0.76-4.61	0.175
MEP (N = 117)			
≥ 60 Watts	1		
< 60 Watts	1.23	0.52-2.90	0.640
MEP			
≥ 100 Watts	1		
< 100 Watts	2.38	1.05-5.44	0.039
VT1 (N = 101)			
Tertile 3 > 1038	1		
Tertile 2 [770 ; 1038]	2.27	0.73-7.06	0.156
Tertile 1 ≤ 770	3.54	1.13-11.1	0.030

HR (hazard ratio), CI (confidence interval), T1/2 VO2 (half-time of oxygen consumption), MEP (maximal exercise performance), VT1 (VO2 at the first threshold ventilatory)

FIGURE 1: FLOW-CHART

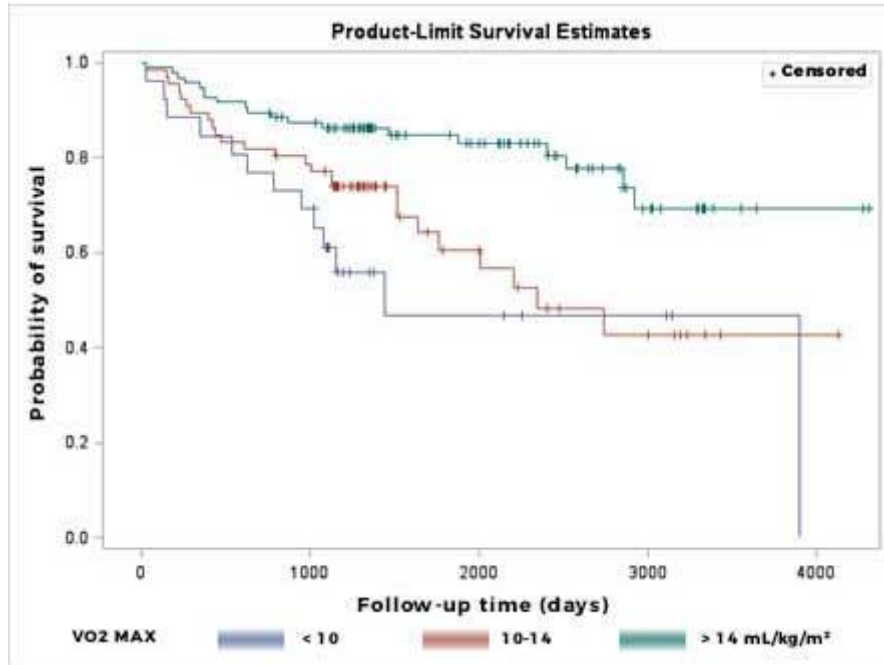


Flow-chart of the study design.

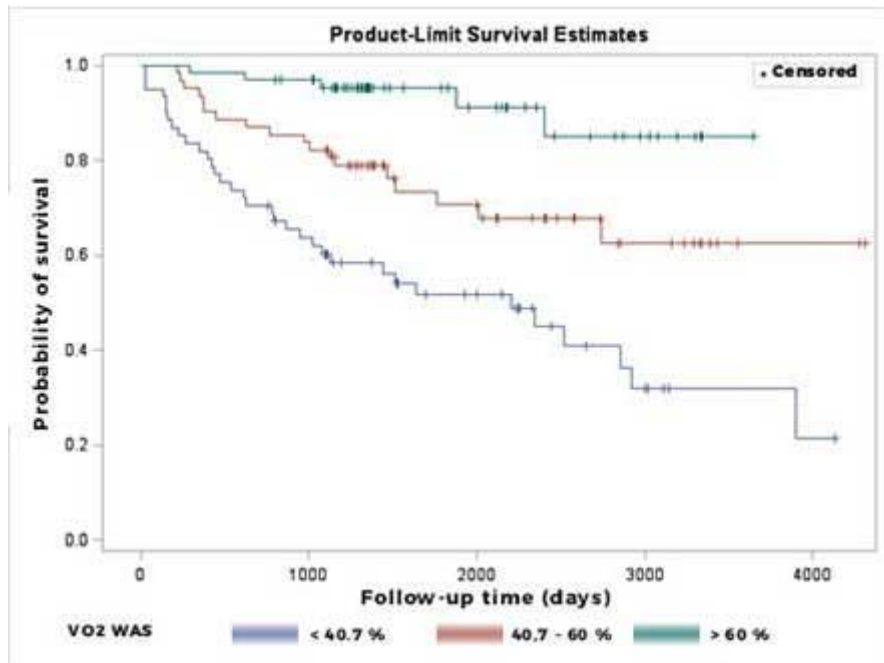
CHF = Chronic heart failure, CPET = Cardiopulmonary exercise test, LVEF = Left ventricular ejection fraction

FIGURE 2: KAPLAN MEIER CURVES

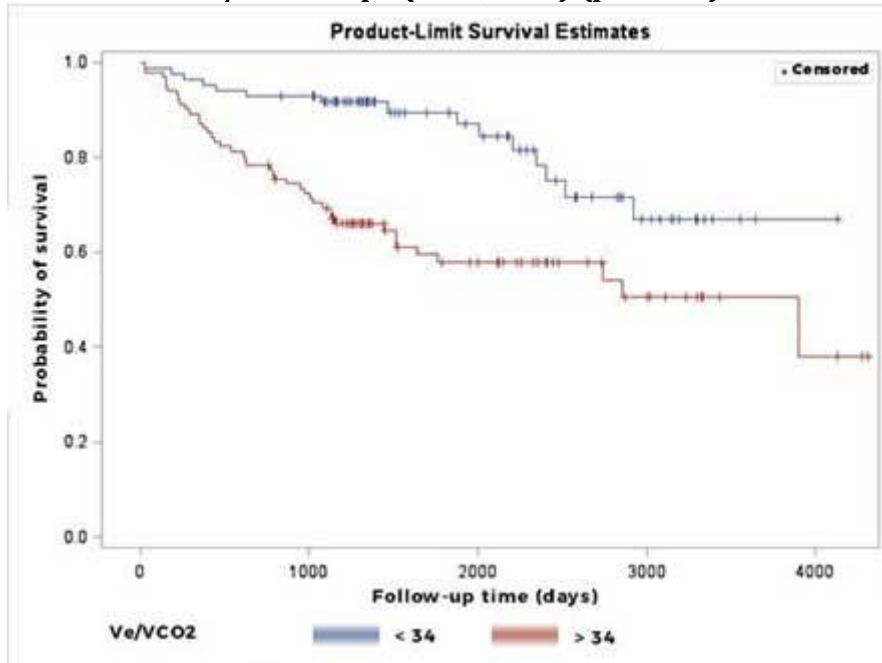
Peak VO2 - VO2 max (p<0.001), in three groups (<10; [10-14]; >14 mL/kg/m²)



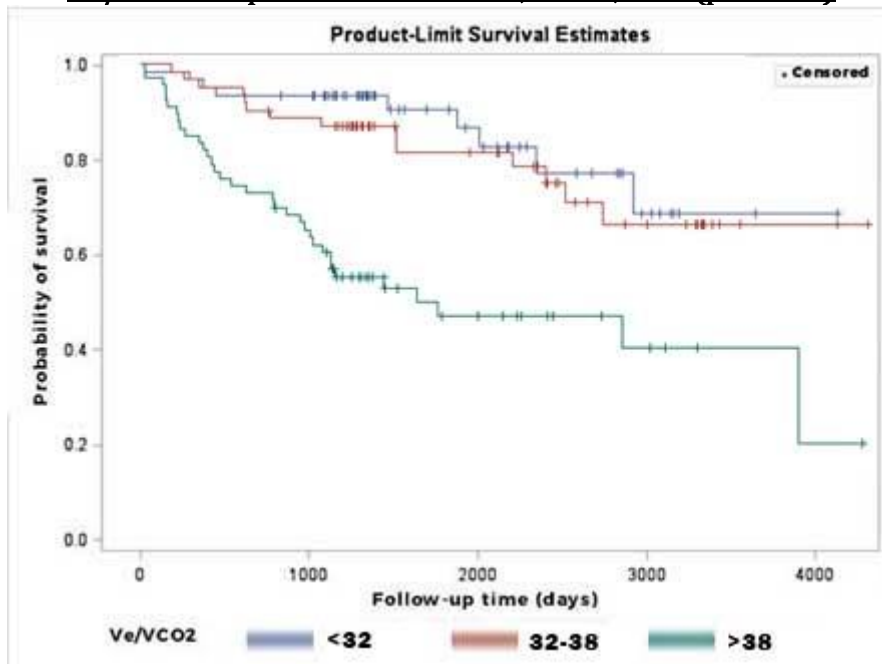
VO2 WAS (p=0.0001), in three groups: > 60 %, [40.7 - 60 %], < 40.7 %



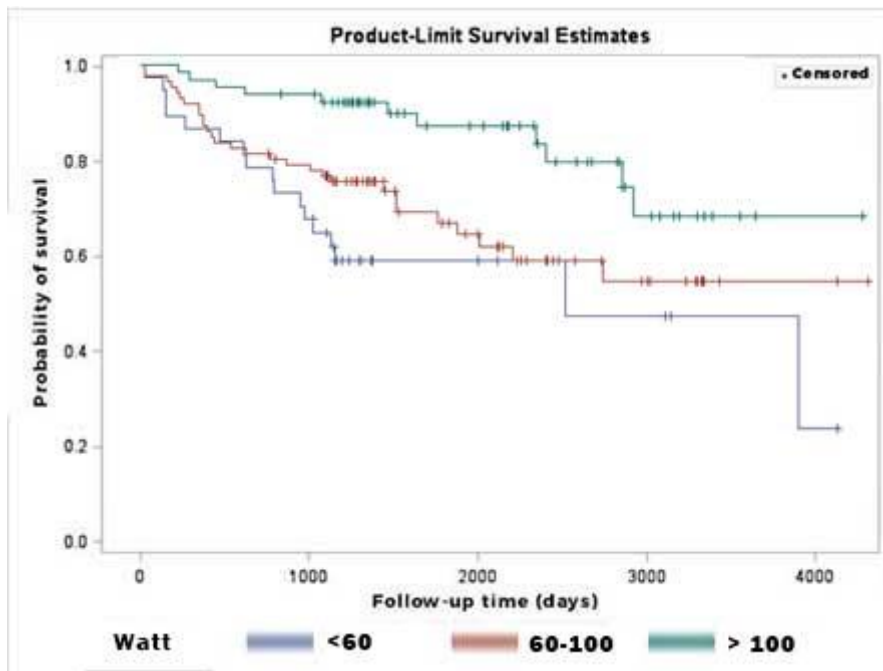
VE /VCO2 slope (< 34; ≥ 34) (p<0.001)



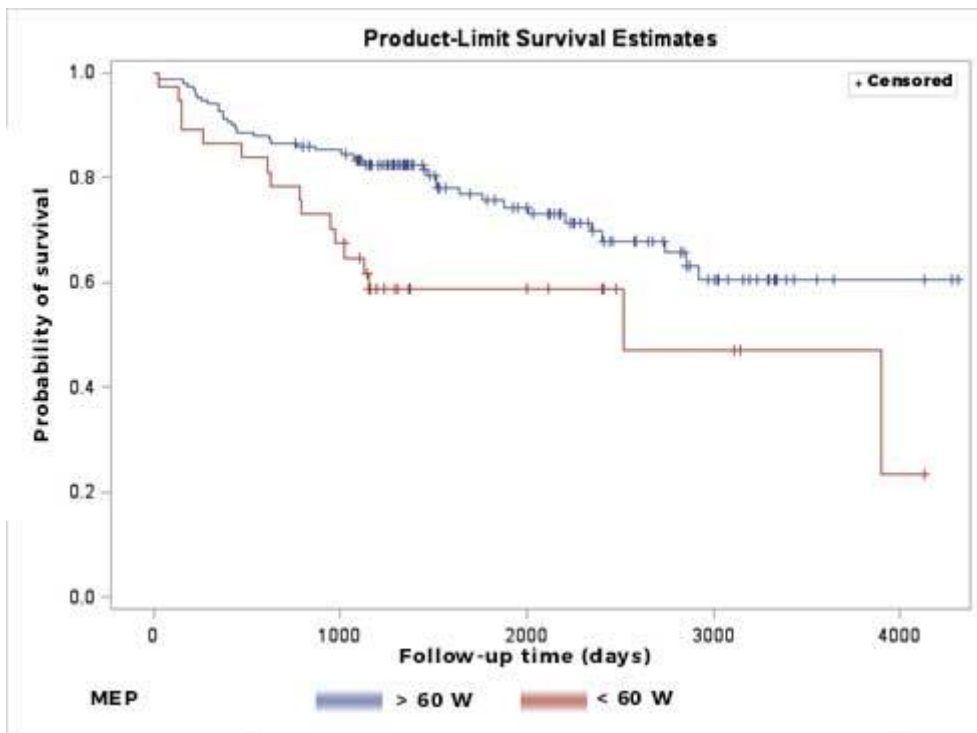
VE/ VCO2 slope in 3 tertiles : <32, 32-38, >38 (p<0.001)



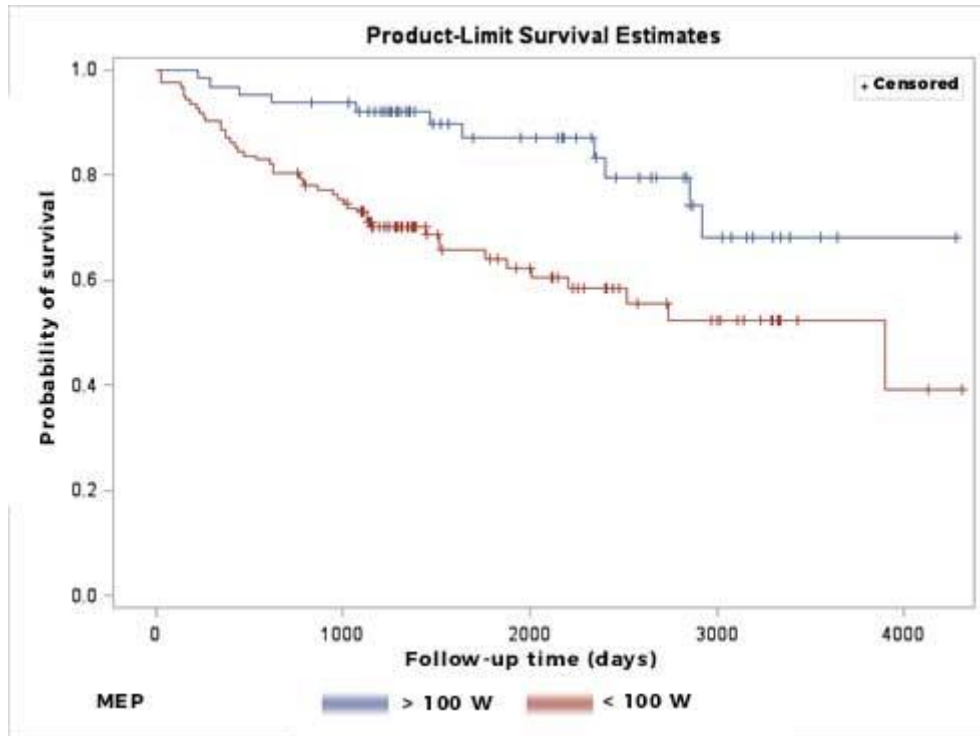
MEP in 3 tertiles: <60, 60-100, >100 W (p=0.003)



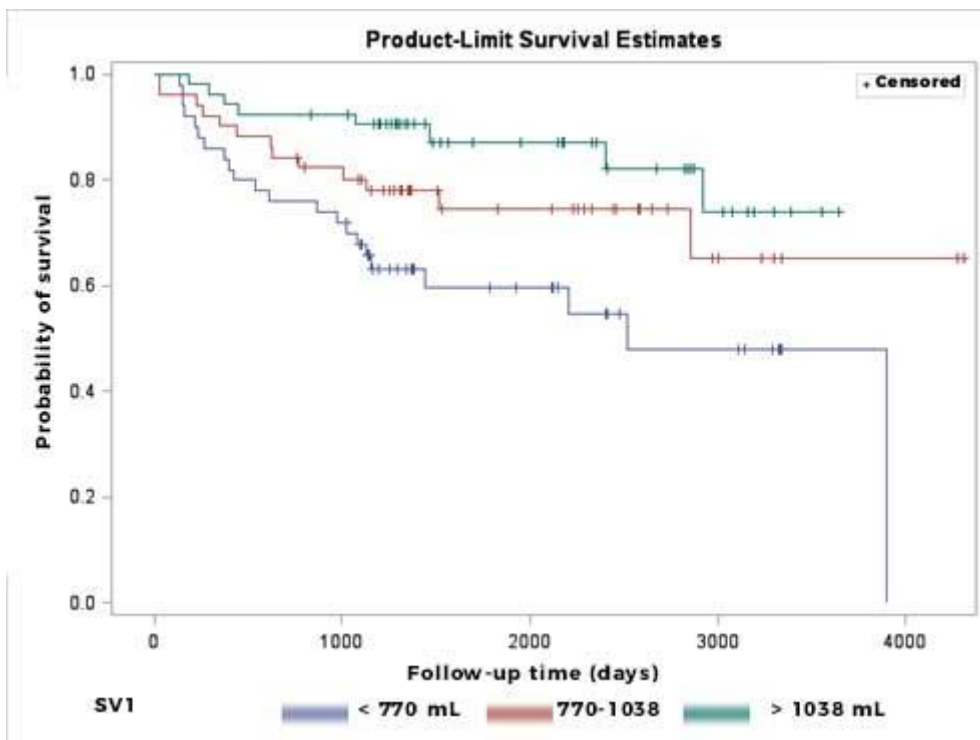
MEP (≥ 60 Watts; <60 W) (p=0.013)



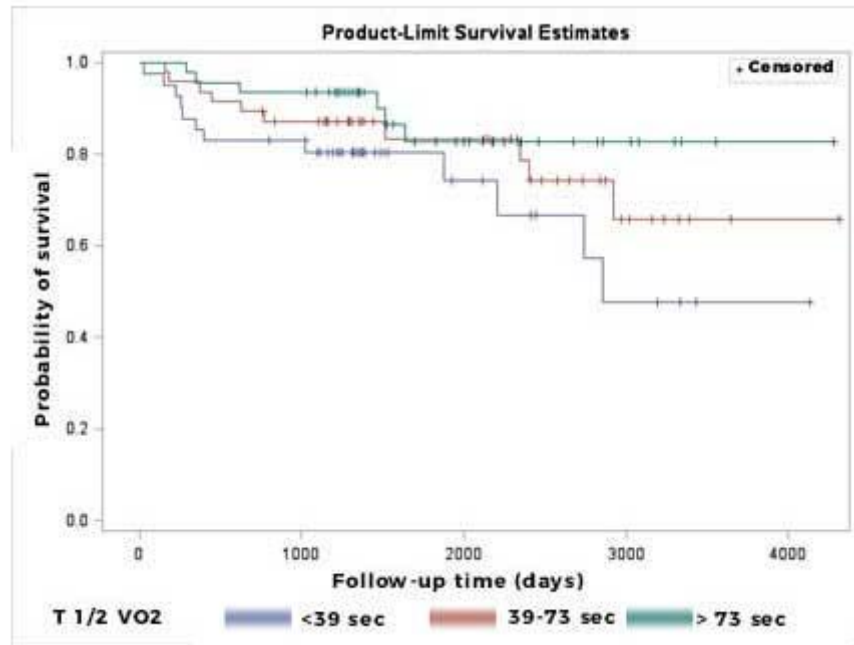
MEP (≥ 100 Watts; <100 W) ($p=0.002$)



VT-1 (VO₂ at the VT-1)($p=0.004$) in three tertiles (> 1038 , [770; 1038], ≤ 770 mL)



T1/2 VO2 (p=0.116), in three tertiles : >73,[39 ; 73], ≤ 39 seconds



PROBE SCORE (p=0.005), Tertile 1 < 7 Tertile 2 [7; 16] Tertile 3 > 16

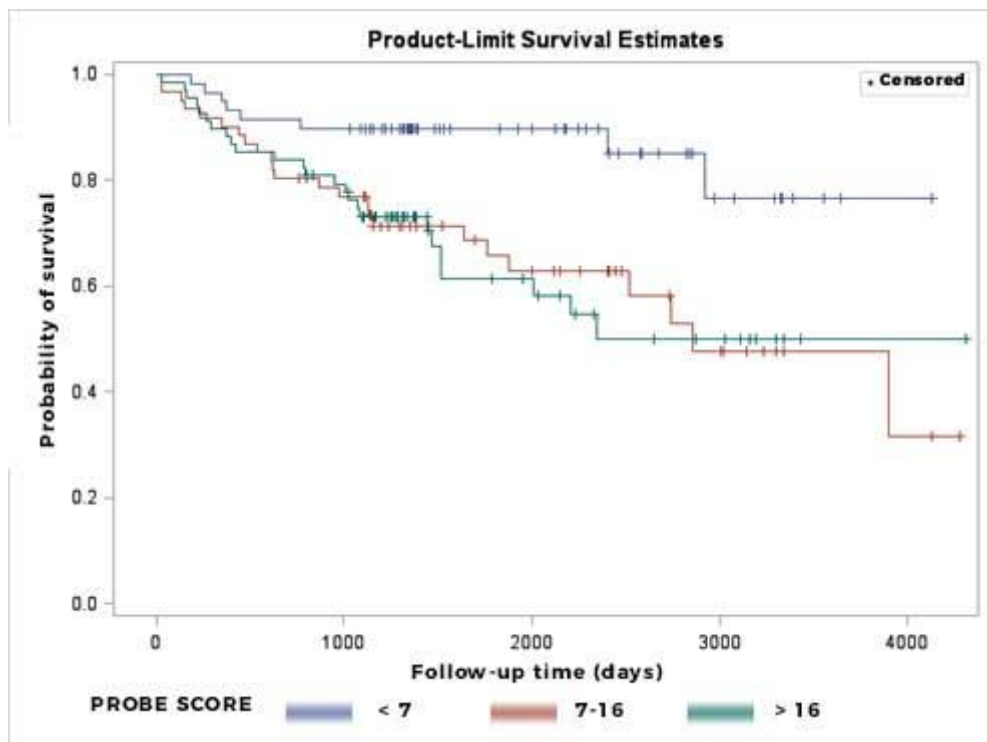
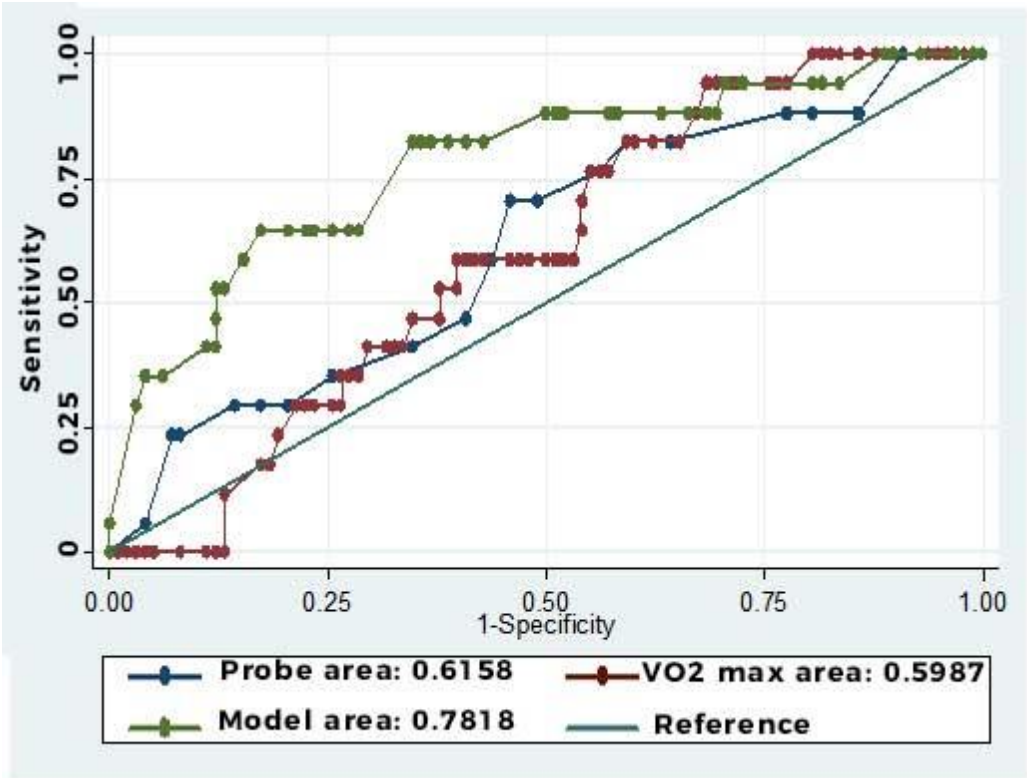


FIGURE 3: ROC CURVE

Follow-up time 800 days

	AUC ROC curve	95% CI
PROBE	0.62	[0.4719-0.7598]
VO2 max	0.60	[0.4764-0.7210]
Specific Model	0.78	[0.6544-0.9092]

AUC: Area under the curve, CI: confidence interval



P= 0.042

Model = combination of 5 variables: age (> or < 60), history of hypertension, LVEF (> or < 30 %), BNP level and peak VO2.

REFERENCES

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013 Oct 15; 128(16):e240-327.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.
3. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006; 113:1424-33.
4. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95:2660-7.
5. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000; 139:78e84.
6. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83:778e86.
7. Myers JI, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, Chase P, Guazzi M, Peberdy MA. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008 Dec; 156(6):1177-83. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.010. Epub 2008 Sep 16.
8. Guazzi M1, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Reina G. Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: the (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail.* 2010 Oct; 16(10):799-805. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.014. Epub 2010 Jun 20.
9. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. Normal Values. In: Weinberg R, editor. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* 4th ed Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia: 2005. pp. 160-82
10. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 23; 67(7):780-9.
11. Corrà U, Giordano A, Mezzani A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:32-40
12. Ehrman JK et al. Cardiopulmonary Exercise Measures of Men and Women with HFrEF Differ in Their Relationship to Prognosis: The Henry Ford Hospital Cardiopulmonary Exercise Testing (FIT-CPX) Project. *J Card Fail.* 2018 Apr;24(4):227-233
13. Arena R, Myers J, Aslam SS, et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147:354-60.
14. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, 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; 103:967-972.
15. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J.* 2002; 143:418-426.
16. Nadruz W Jr, West E1, Sengeløv M1, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 31; 6(11).
17. Poggio R1, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J.* 2010 Dec;160(6):1004-14
18. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation.* 2007; 115:2410-7.

19. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003; 10: 463–468.
20. Mezzani A1, Giordano A2, Komici K3, Corrà U3. Different Determinants of Ventilatory Inefficiency at Different Stages of Reduced Ejection Fraction Chronic Heart Failure Natural History. *J Am Heart Assoc.* 2017 May 9; 6(5).
21. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2175e81.
22. Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006; 113:44e50.
23. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J* 2007; 153:859e67
24. Corra U, Giordano A, Bosimini E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest* 2002; 121: 1572-80.
25. Ross Arena, Marco Guazzi and Jonathan Myers. Ventilatory Abnormalities during Exercise in Heart Failure: A Mini Review. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2007, 3, 000-000
26. Chase P, Arena R, Guazzi M, et al. Prognostic usefulness of the functional aerobic reserve in patients with heart failure. *Am Heart J* 2010; 160:922–7.
27. Gitt AK1, Wasserman K, Kilkowski C et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation.* 2002 Dec 10; 106(24):3079-84.
28. Myers J, Goldsmith RL, Keteyian SJ, et al. The ventilatory anaerobic threshold in heart failure: a multicenter evaluation of reliability. *J Card Fail* 2010; 16:76-83.
29. Senden PJ1, Sabelis LW, Zonderland ML, et al. Determinants of maximal exercise performance in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Feb; 11(1):41-7.
30. Pozzo J, Fournier P, Lairez O, et al. Obesity Paradox: Origin and best way to assess severity in patients with systolic HF. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Oct; 23(10):2002-8.
31. Stuart J, Pocock Cono A. Ariti John J.V. McMurray et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 19, 14 May 2013, Pages 1404–1413
32. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJS, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2014 Sep;16(9):929
33. Agostoni P1, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10; 167(6):2710-8.
34. Agostoni P1,2, Paolillo S3, Mapelli M1, Gentile P et al. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. *Eur J Heart Fail.* 2018 Apr; 20(4):700-710.
35. Chyu J, Fonarow GC, Tseng CH, Horwich TB. Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail*, 2014.

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

Evaluation multiparamétrique du pronostic des patients insuffisants cardiaques chroniques par un score incluant un test d'effort cardio-pulmonaire complet

Objectif - L'insuffisance cardiaque chronique demeure un problème de santé publique, et identifier les patients les plus sévères est déterminant. Les recommandations proposent des scores combinés pour estimer le pronostic mais peu d'entre eux combinent le test d'effort cardio-pulmonaire (TECP) et des variables cliniques. Le but de notre étude était d'établir un score pronostique précis et facilement utilisable en pratique clinique pour identifier les patients les plus sévères en combinant ces deux outils.

Méthodes - Nous avons inclus rétrospectivement des patients avec une FEVG < 50 % ayant réalisé un TECP complet incluant la mesure du pic de VO₂, VE/VCO₂, du premier seuil ventilatoire (SV-1), la présence d'oscillations ventilatoires (OV) et la puissance maximale (PM) développée. Le critère principal composite était la mortalité toutes causes, ou la nécessité d'une transplantation cardiaque ou d'une assistance mono-ventriculaire gauche. Le PROBE SCORE était calculé pour chaque patient à partir du TECP.

Résultats - 188 patients ont été analysés pendant une période de suivi de 45 mois. Il y a eu 57 événements au cours du suivi. En analyse multivariée, le pic de VO₂ et la VO₂ Wassermann étaient les variables les plus significatives du test d'effort (p<0.001). L'ajout d'autres variables du TECP : VE/VCO₂, OV, PM, SV-1 ne permettait pas d'améliorer significativement la prédiction. Les aires sous la courbe (AUC) de prédiction d'événement étaient de 0.62 pour le PROBE SCORE et de 0.60 pour le pic VO₂. Il n'y avait pas de différence significative entre le pic VO₂ et le PROBE SCORE. L'AUC du modèle combinant FEVG, âge, BNP, antécédent d'hypertension et pic VO₂ était de 0.78, statistiquement supérieure au pic VO₂ et au PROBE SCORE (p=0.042).

Conclusion - Le modèle multiparamétrique combinant TECP et variables cliniques était supérieur au pic de VO₂ ou au PROBE SCORE seuls pour prédire le risque d'événements. Le PROBE SCORE n'était pas supérieur au pic de VO₂.

TITRE EN ANGLAIS : Multiparametric assessment of the prognosis of patients with chronic heart failure by a score including a complete cardiopulmonary exercise test

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique – Cardiologie et maladies vasculaires

MOTS-CLÉS : Insuffisance cardiaque, test d'effort, VO₂, Pronostic

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Co-Directeurs de thèse : Dr Joffrey POZZO et Dr Marc LABRUNEE