

Mémoire de Maîtrise en médecine N°5435

# Right Ventricle Stress Test (RiVeS Test)

Un nouvel outil pour l'évaluation de la  
réserve fonctionnelle du ventricule droit  
dans l'insuffisance cardiaque terminale

## **Etudiante**

Emilie Åstrand

## **Tuteur**

Prof. Piergiorgio Tozzi

Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, CHUV

## **Expert**

Prof. Roger Hullin

Service de Cardiologie, CHUV

Lausanne, le 10.12.2018

## Abstract

**Connaissances actuelles :** En Suisse, l'insuffisance cardiaque touche 8'000 à 13'000 personnes par année. Les coûts annuels estimés que cette unique pathologie sont de 200 millions de francs suisses. La transplantation cardiaque a longtemps été l'unique traitement pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale, mais le faible nombre de donneurs ainsi que le nombre restreint de patients étant capables de supporter une telle opération limite passablement son application. Heureusement, depuis 1991 il existe l'assistance ventriculaire gauche qui constitue la principale alternative à la transplantation cardiaque.

L'évaluation fonctionnelle du ventricule droit est cruciale dans le choix du traitement des patients en insuffisance cardiaque terminale. Une bonne réserve fonctionnelle nous dirige vers l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche seule, or une mauvaise réserve fonctionnelle du ventricule droit nécessite une assistance ventriculaire droite d'emblée. Une erreur de décision clinique engendre une morbidité et une mortalité accrue. Malheureusement, le manque de méthodes efficaces pour prédire l'insuffisance cardiaque droite survenant après l'implantation d'assistance ventriculaire gauche, augmente le risque d'erreur de décision clinique.

Actuellement l'évaluation du ventricule droit se fait à l'aide de scores cliniques ainsi que différentes méthodes échocardiographiques. Cependant, plusieurs études montrent que ces méthodes ont une modeste valeur de prédiction d'une insuffisance ventriculaire droite.

**Objectif :** Notre but est de mettre au point le premier test d'effort spécifique au ventricule droit, permettant de quantifier la réserve fonctionnelle de ce dernier. Ce stress test prendra le nom de Right Ventricle Stress Test (RiVeS Test). Ce travail porte sur l'étude de faisabilité du RiveS test. L'objectif de ce travail, est non seulement d'essayer de prouver que l'inhalation progressive de CO<sub>2</sub> induit un stress sur le ventricule droit mais aussi de confirmer que la méthode est sûre et bien tolérée.

**Méthode :** L'étude de faisabilité consiste à induire un stress sur le ventricule droit sur cinq volontaires sains. Ceci par augmentation de la post-charge par le biais d'inhalation progressive de CO<sub>2</sub>; puis d'évaluer les changements morphologiques et de la fonction contractile du ventricule droit induits par ce stress à l'aide de l'échocardiographie trans-thoracique. Du point de vue de l'analyse des résultats, nous avons utilisé le test de student afin d'apprécier la valeur significative de l'augmentation de la PCO<sub>2</sub> avant et en fin de test.

**Résultats :** Trois des cinq volontaires étaient porteurs d'une insuffisance tricuspiddienne et ont ainsi permis la mesure de l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) durant le test. Ces mesures ont conduit à la réalisation de courbes doses/réponses (c'est-à-dire PAP en fonction de la PCO<sub>2</sub>) qui sont très différentes d'une personne à l'autre. Le test de Student nous a permis d'affirmer que l'augmentation de la PCO<sub>2</sub> induite par le test était statistiquement significative. D'autres paramètres échocardiographiques tels que la TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) et la RVFAC (right ventricle fractional area change) ont pu être mesurés et montrent également des profils induits par le test qui sont très hétérogènes entre les volontaires.

**Conclusion :** Ce travail a permis de démontrer que l'inhalation de CO<sub>2</sub> est une méthode sûre et bien tolérée. Les résultats obtenus sont encourageants puisque nous avons pu mesurer des changements fonctionnels du ventricule droit. Le RiVeS test induit ainsi, très probablement, un stress sur le ventricule droit. Ceci mériterait cependant d'être confirmé par IRM cardiaque. Enfin, ce travail a permis de mettre en lumière l'intérêt et l'utilité que le RiVeS test pourrait avoir dans la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque terminale. Non seulement il permettra une évaluation de la réserve fonctionnelle du ventricule droit mais surtout il nous aidera dans le choix de traitement le plus adapté au patient.

**Mots clés :** Heart failure, Right ventricular failure, right ventricle evaluation, LVAD, stress test.

## Table des matières

<b>Abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Définition et épidémiologie de l'insuffisance cardiaque</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2 Les traitements de l'insuffisance cardiaque terminale</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque droite après implantation d'assistance ventriculaire gauche</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Objectif</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Méthodologie</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 Déroulement de l'étude</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2 Méthodologie de l'étude de faisabilité</b> .....	<b>13</b>
3.2.1 Induction de l'augmentation des résistance pulmonaires (et ainsi de la post-charge du VD).....	13
3.2.2 Protocole clinique détaillé d'induction d'une hypertension pulmonaire.....	13
<b>3.3 Méthodologie de la phase pilote</b> .....	<b>14</b>
3.3.1 Analyse du VD à l'IRM et à la ventriculographie isotopique avec le logiciel TOMPOOL .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3.2 Protocole clinique détaillé d'acquisition des images IRM.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3.3 Protocole clinique détaillé d'acquisition des images TOMPOOL.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>3.4 Risques et inconvénients pour les patients</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Résultats</b> .....	<b>15</b>
<b>5. Discussion</b> .....	<b>19</b>
<b>6. Conclusions et perspectives</b> .....	<b>20</b>
<b>7. Bibliographie</b> .....	<b>21</b>

## Abréviations

BTT : Bridge To Transplantation  
ETT : Echocardiographie Trans-Thoracique  
FE : fraction d'éjection  
FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée d'O<sub>2</sub>  
FiCO<sub>2</sub> : Fraction inspirée de CO<sub>2</sub>  
Fresp : Fréquence respiratoire  
IT : Insuffisance Tricuspidienne  
LVAD : Left Ventricle Assistance Device  
MPI : Myocardial Performance Index  
PAP : Pression Artérielle Pulmonaire  
PtCO<sub>2</sub> : pression transcutanée de CO<sub>2</sub>  
RiVeS test : Right Ventricle Stress test  
RVFAC : Right Ventricle Fractional area change  
RVMPI : Right Ventricle Myocardial Performance Index  
RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires  
TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion  
TAsys : Tension Artérielle systolique  
VD : Ventricule Droit  
VG : Ventricule Gauche

## 1. Introduction

### 1.1 Définition et épidémiologie de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque consiste en une diminution de la fonction cardiaque, où le cœur est incapable de satisfaire les besoins de l'organisme en débit sanguin et en oxygène (au repos), sans solliciter des mécanismes de compensation (1). L'étiologie la plus fréquemment rencontrée dans les pays industrialisés est l'infarctus du myocarde, alors que la maladie de Chagas et les cardiomyopathies valvulaires sont les plus rencontrées dans les pays en voie de développement (2).

L'insuffisance cardiaque représente un problème majeur de santé publique dans l'ensemble du monde. Malgré une prévalence déjà très élevée, l'augmentation de l'espérance de vie et l'amélioration du taux de survie des patients souffrant d'un infarctus du myocarde tend vers une augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque.

En Suisse, l'insuffisance cardiaque touche 8'000 à 13'000 personnes par année (3)(4). En 2003, 838 patients ont été admis pour insuffisance cardiaque au département de médecine interne des HUG. Plus de la moitié de ceux-ci avaient pour principal diagnostic une insuffisance cardiaque isolée. Le coût moyen d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque est estimé à CHF 16'000.–, entraînant un coût annuel de 8 millions de francs pour le collectif des Hôpitaux de Genève. Si ces chiffres sont extrapolés pour la Suisse, cela représente une somme de 200 millions de francs suisse par an pour les seuls soins hospitaliers liés à cette pathologie (5). En 2010, le coût estimé de l'insuffisance cardiaque aux USA était de 39,2 milliards de dollars (6). Ce qui correspond à 1 à 2% de toutes les dépenses dans le domaine de la santé. Pourcentage comparable aux dépenses de la France pour l'insuffisance cardiaque (7).

L'insuffisance cardiaque concerne surtout la population âgée de plus de 65 ans. En effet, le risque de développer une insuffisance cardiaque augmente drastiquement à partir de 65 ans. Elle représente la première cause d'hospitalisation chez les patients âgés de 65 ans et plus aux USA, avec une incidence de 10 pour 10'000 (8). À noter que plus le patient est âgé, plus il a de risque de développer une insuffisance cardiaque. En Suisse le nombre de cas d'insuffisance cardiaque pour 100'000 habitants est 40.6x plus élevé chez les personnes de 80ans et plus, par rapport à celui observé chez les 50 à 64ans (9).

### 1.2 Les traitements de l'insuffisance cardiaque terminale

La transplantation cardiaque a longtemps été l'unique traitement pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale, mais le faible nombre de donneurs ainsi que le nombre restreint de patients étant capables de supporter une telle opération, limite passablement son application (10)(11)(12). Heureusement, aujourd'hui et depuis 1991, il existe l'assistance ventriculaire gauche (LVAD) qui n'est pas une alternative à la transplantation cardiaque, mais permet d'éviter la dégradation des autres organes pendant l'attente du greffon (13).

Le LVAD était initialement davantage utilisé dans l'attente d'une transplantation. (bridge to transplantation - BTT). Aujourd'hui l'implantation d'une assistance

ventriculaire gauche est de plus en plus utilisée comme traitement (destination therapy) chez les patients qui ne sont pas éligibles à la transplantation. En effet, depuis 2010 le nombre d'assistances ventriculaires gauches implantées comme traitement a surpassé le nombre de BTT (13)(14).

L'évaluation fonctionnelle du ventricule droit est cruciale dans le choix du traitement des patients en insuffisance cardiaque terminale (15). En effet, une bonne réserve fonctionnelle du ventricule droit, c'est-à-dire une bonne capacité de ventricule droit à augmenter le débit cardiaque, nous dirige vers l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche. Tandis qu'une mauvaise réponse nécessite une assistance biventriculaire d'emblée. Une erreur de décision clinique engendrant un retard dans l'implantation d'une assistance ventriculaire droite, augmente de manière conséquente la morbidité et la mortalité chez ces patients (16)(15)(17). Ceci est d'autant plus important pour les patients inéligibles pour une transplantation cardiaque.

Malheureusement, le manque de méthodes efficaces pour prédire l'insuffisance cardiaque droite survenant après l'implantation d'assistance ventriculaire gauche, augmente le risque d'erreur de décision clinique. A noter que de nombreux patients sélectionnés pour subir une implantation d'assistance ventriculaire gauche présentent également une dysfonction du ventricule droit.

Il devient donc impératif de trouver un test clinique qui permettrait d'évaluer de manière quantitative, clairement mesurable et reproductible, la réserve fonctionnelle du ventricule droit.

### 1.3 Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque droite après implantation d'assistance ventriculaire gauche

Les facteurs qui déterminent le débit systolique et la fonction du ventricule droit incluent: la précharge, la postcharge et la contractilité. Les changements physiologiques induits par l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche affectent ces trois déterminants du débit systolique du ventricule droit et peut conduire à une insuffisance ventriculaire droite aigüe (18).

L'implantation d'une assistance ventriculaire gauche restaure très rapidement le débit systolique du ventricule gauche. Ceci conduit à une augmentation conséquente et subite de la précharge du ventricule droit et à une diminution de sa postcharge (19).

De plus, les patients reçoivent souvent une quantité importante de fluide et de sang durant et après l'opération. Cette augmentation rapide de la précharge conduit à une surextension des myofibrilles cardiaques, au-delà de contractilité optimale basée sur le principe de Franck Starling, et diminue le débit systolique.<sup>1</sup>

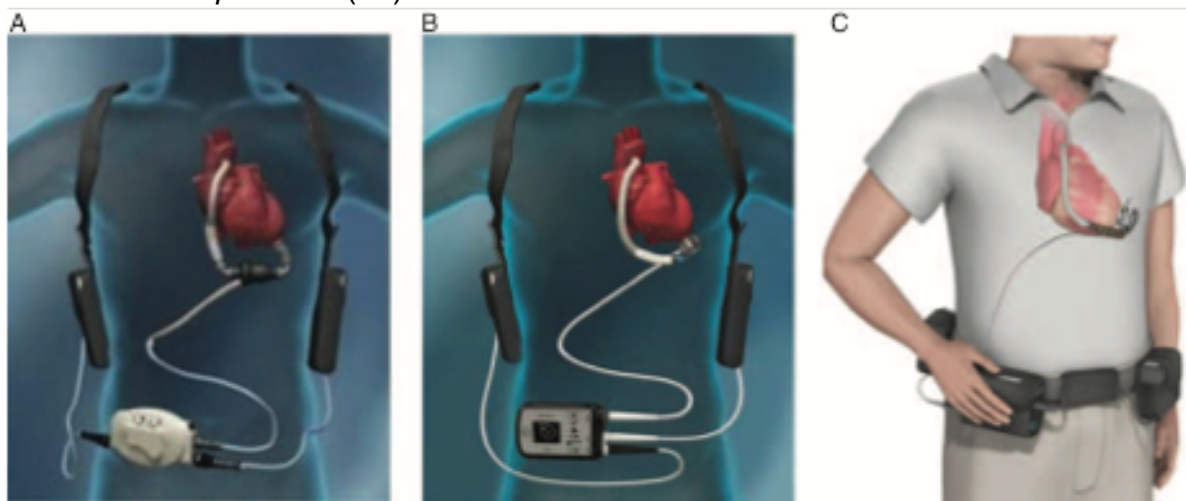
De plus, l'augmentation de la précharge peut conduire à une dilatation annulaire et à une régurgitation tricuspидienne, ajoutant du stress et de la demande au ventricule droit (18).

---

<sup>1</sup> La loi de Franck Starling est basé sur le phénomène suivant : une augmentation de la précharge va augmenter le volume et la pression ventriculaire télé-diastolique. Cette augmentation induira un étirement des cardiomyocytes qui permettra une augmentation du nombre de mise en connexion des sites actine-myosine, et donc une augmentation et une amélioration de la contractilité. Cependant au-delà des volumes optimaux de remplissage, la force de contraction va diminuer.

La contractilité du ventricule droit est directement influencée par la fonction du ventricule gauche à travers le concept de l'interdépendance ventriculaire. Le septum interventriculaire jouerait le rôle le plus important dans cette interdépendance (20). Dans le cadre de changements de charges, tel qu'après l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche, cette interdépendance est perturbée et jouerait un rôle principal dans le développement d'une insuffisance ventriculaire droite (21). L'incidence de l'insuffisance ventriculaire droite après implantation d'une assistance ventriculaire gauche varie de 6% à 44% principalement pour des raisons de: divergences dans la définition de l'insuffisance ventriculaire droite, des différents types d'assistance ventriculaire gauches (LVAD) et des différences entre les populations de patients inclus dans les études (18).

**Figure 1.** Dessins des principales assistances ventriculaires gauches à flux continu actuellement implantées.(22)



#### 1.4 Méthodes d'évaluation du ventricule droit, connaissances actuelles

Actuellement l'évaluation du ventricule droit se fait à l'aide de scores cliniques et de différentes méthodes échocardiographiques. Mais les scores sont peu fiables pour plusieurs raisons. Premièrement, parce qu'ils ont été développés par de petites études monocentrées et parce qu'ils ne sont pas tous basés sur la même définition de l'insuffisance cardiaque droite (23). Deuxièmement, malgré de nombreuses études investiguant différents paramètres de la fonction du ventricule droit, aucun score n'a incorporé de paramètre quantitatif (24). De plus, la plupart de ces scores ont été développés chez des patients recevant une assistance ventriculaire gauche dans l'attente d'une transplantation cardiaque et avec de appareils pulsatils, ce qui est peu représentatif de la population actuelle bénéficiant d'assistance ventriculaire gauche (23). Pour ce raisons, ces scores ont montré de modestes performances et une valeur prédictive faible (15). L'application des scores cliniques afin de prédire la survenue d'une insuffisance ventriculaire droite est ainsi limitée.

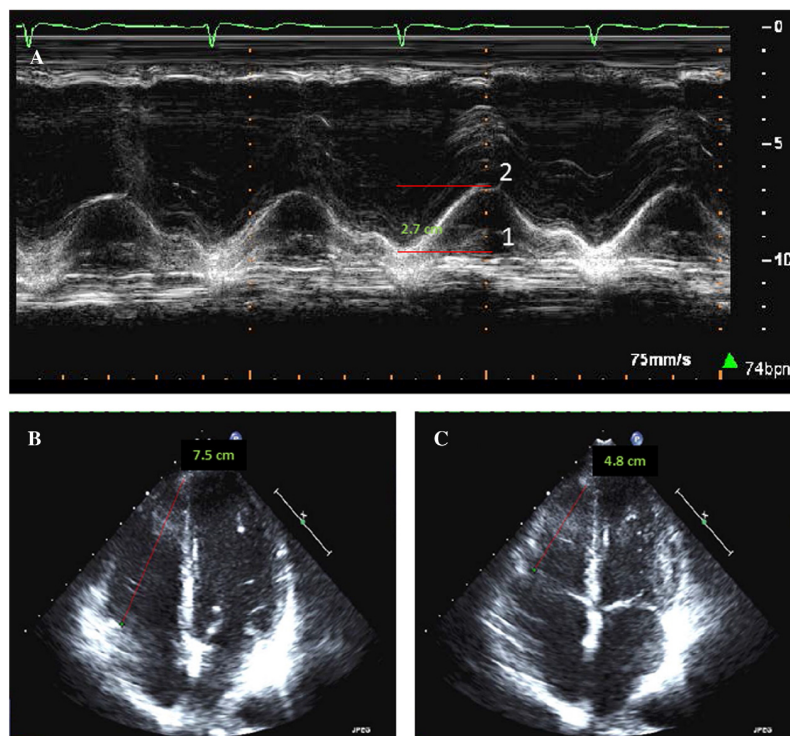
Concernant l'évaluation échocardiographique du ventricule droit, sa forme, sa position rétrosternale et son orientation rendent son exploration échocardiographique difficile. Les changements induits par implantation de l'assistance ventriculaire et les artefacts causés par l'appareil limitent d'autant plus la visualisation et les mesures post-LVAD (15).



Les paramètres échocardiographiques standards de la fonction ventriculaire droite les plus représentatifs selon Kalogeropoulos (25) sont : TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), peak velocity at the tricuspid annulus by tissue Doppler, RV myocardial performance index (MPI), et RVFAC (RV fractional area change). En addition de ces mesures standard de la fonction ventriculaire droite, le Speckle tracking sert à évaluer le strain et strain rate. Le strain représente le raccourcissement et l'allongement longitudinal et circonférentiel ou l'épaississement ou l'affinement dans la direction radiale. Alors que le strain rate représente la déformation au cours du temps. Ensemble ils sont regroupés sous le terme de "mécanique ventriculaire", représentant la performance du myocarde surtout en terme de contractilité (26).

TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) quantifie le raccourcissement longitudinal du ventricule droit, de la base à l'apex durant le cycle cardiaque. De manière plus simple il correspond à la distance du ventricule droit entre la systole et la diastole (27). Cette méthode est malheureusement dépendante de la charge et des angles. Même si TAPSE a été reporté comme un marqueur prédictif de l'insuffisance ventriculaire droite dans une ancienne petite étude(28), ces résultats n'ont pas été confirmés par des études plus conséquentes (29)(30)(31)(32).

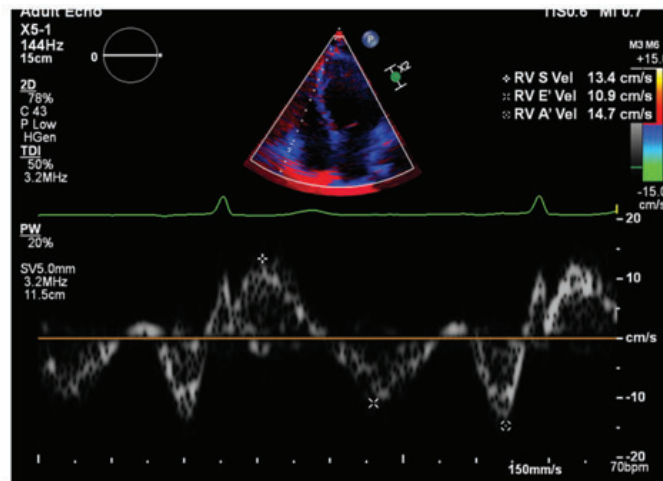
**Figure 2.(27)** TAPSE en M-mode (motion-mode), obtenu en vue quatre cavités, représente la distance entre la fin de la diastole (1) et la fin de la systole (1). (Ici 2.7cm.) L'image en B représente la mesure en fin de diastole (7.5cm) dans le plan de l'apex à la valve tricuspide. L'image en C représente la mesure en fin de diastole (4.8cm) dans le plan de l'apex à la valve tricuspide. La différence entre les deux mesures représente la TAPSE (2.7cm) en 2-D.



Peak velocity at tricuspid annulus (by tissue doppler imaging (TDI)) en français: vélocité de l'anneau tricuspide, est une alternative attrayante au TAPSE car les vitesses myocardiques sont faciles à obtenir et à reproduire. Cependant, les

vélocités dépendent également de la charge et des angles. Dans une étude de 68 receveurs de LVAD, la vélocité de l'anneau tricuspïdien ne prédisait pas la survenue d'une insuffisance ventriculaire droite (33).

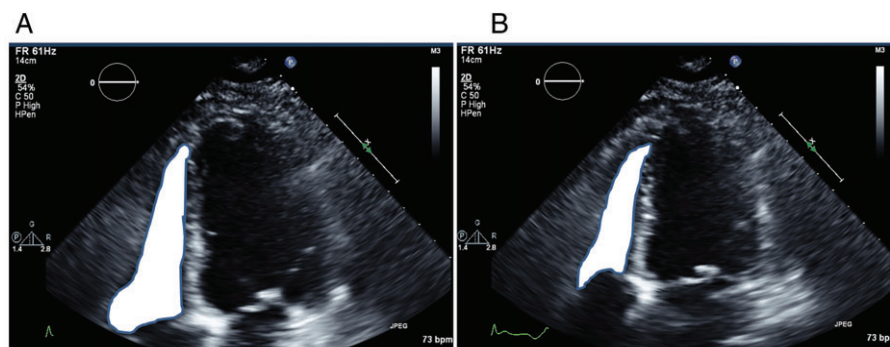
**Figure 3.(34)** TDI à travers l'anneau tricuspïdien et la mesure du pic de vélocité systolique tissulaire.



MPI (Myocardial performance index) représente le rapport entre le temps isovolumétrique divisé par le temps d'éjection (35). Même si le MPI est relativement indépendant de la fréquence cardiaque et de sa géométrie, cette méthode est à nouveau très sensible à la charge et est moins fiable si la pression artérielle droite est élevée.(15) Il manque énormément de données sur cette méthode mais dans une petite étude, le MPI n'était pas prédictif d'une insuffisance ventriculaire droite post implantation d'assistance ventriculaire gauche (28).

RVFAC (right ventricle fractional area change) en français : fraction de changement d'aire du ventricule droit, est une alternative quantitative pour visualiser la fonction ventriculaire droite, et corrèle bien avec les mesures obtenues à l'IRM cardiaque (36). Cependant, la reproductibilité et la valeur pronostique du RVFAC chez les patients ayant un LVAD est incertaine (37)(38). En effet, la considération de RVFAC comme prédicteur d'insuffisance ventriculaire droite est très divergente selon les études (30)(31)(32)(29)(28).

**Figure 4.(34)** Vue quatre cavités avec les mesures de RVFAC en (A) diastole et (B) systole.



Speckle tracking: le strain et le strain rate sont indépendants de la morphologie ventriculaire et des angles. De plus ils ne sont pas altérés par les mouvements translationnels du coeur lorsqu'ils sont obtenus par speckle tracking. Cette méthode pourrait être prédictive d'une insuffisance ventriculaire droite dans l'évaluation pré-opéroire pour l'implantation d'une assistance ventriculaire (23)(39)(40). Cependant il y a un important manque de données à ce sujet. En effet, il n'y a à ce jour, à ma connaissance, pas de grande étude qui a été réalisée afin de démontrer une telle hypothèse.

**Tableau 1.** Récapitulatif des méthodes ainsi que leur avantage(s) et inconvénient(s).

Méthodes	Avantages	Inconvénients
Scores cliniques	Permet l'identification des facteurs de risque	Peu fiables en terme de valeur prédictive.
TAPSE	-Facilement mesurable et reproductible. -Bonne corrélation avec les mesures obtenues à l'angiographie radionucléotide, RVAC et impaired stroke volume index au cathéterisme cardiaque droit. -Marqueur ayant une bonne valeur prédictive selon certaines études	-Valeur prédictive non confirmée par des grandes cohortes. -Dépendant de la charge et des angles.
Peak velocity at tricuspid annulus	Facilement mesurable et reproductible. Alternative à la TAPSE.	-Faible valeur prédictive. -Dépendant de la charge et des angles.
RV myocardial performance index	Indépendant de la fréquence cardiaque et de la géométrie du ventricule	-Moins fiable lorsque la charge du VD est élevée, donc si la TA droite est élevée. -Faible valeur prédictive.
RVFAC	Bonne corrélation avec les mesures obtenues à l'IRM	Valeur prédictive incertaine (divergente selon les études)
Speckle tracking	Indépendant de la morphologie ventriculaire.	Manque de données quant à sa valeur prédictive

TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; RVFAC : Right Ventricle Fractional Area Change.

Pour résumer, il n'existe aujourd'hui aucun outil permettant véritablement d'évaluer la réserve fonctionnelle du ventricule droit. Il existe un manque de connaissances et d'expériences concernant l'évaluation de sa tolérance à l'effort, et donc de la prédiction d'une insuffisance ventriculaire droite après implantation d'une assistance ventriculaire gauche (23). D'où l'intérêt de notre projet.

Notre projet consiste en l'élaboration d'un test d'effort spécifique au ventricule droit baptisé « Right Ventricle Stress Test (RiVeS Test) », répondant à ces critères. Les paramètres quantitatifs obtenus lors de ce test nous permettront ensuite de pouvoir

associer au patient un profil de risque à développer une insuffisance ventriculaire droite après implantation d'une assistance ventriculaire gauche.

La définition de l'insuffisance sévère du VD à laquelle le RiVeS Test se rapporte est adaptée de celle définie par le protocole INTERMACS 3.0(41):

Présence d'au moins 1 de ces paramètres dans les 90 jours après l'implantation du LVAD :

- 1) plus de 7 jours d'administration de vasodilatateurs pulmonaires
- 2) défaillance multi-organique avec hypotension persistante en absence de sepsis (Pression veineuse centrale > 18mmHg, index cardiaque < 2l/min/m<sup>2</sup>, pression atriale droite moyenne >18mmHg)

## 2. Objectif

Le but de cette étude est de mettre au point le premier test d'effort spécifique au VD, permettant de quantifier la réserve fonctionnelle de ce dernier. Ce test prendra le nom de Right ventricle stress test (RiVeS Test). Le RiVeS Test permettra ensuite d'attribuer au patient un profil de risque, dans le but d'estimer le besoin de recours à une assistance ventriculaire droite lors de l'implantation d'un LVAD.

Enfin, ce profil de risque nous permettra de faciliter notre choix thérapeutique ; s'il faut orienter le patient plutôt vers une assistance ventriculaire gauche, biventriculaire ou une transplantation.

Nous espérons ainsi que ce test deviendra un nouvel outil pour mieux orienter le traitement pharmacologique et chirurgical, donner un pronostic plus précis au patient sur l'évolution de sa maladie cardiaque, mais surtout, qu'il réduira la mortalité et la morbidité induite par la prise de mauvaises décisions thérapeutiques.

L'étude se fera en 2 phases bien distinctes, l'étude de faisabilité puis la phase pilote. Ce travail porte sur la première étape de l'étude de faisabilité. L'objectif de ce travail, est non seulement d'essayer de prouver que l'inhalation progressive de CO<sub>2</sub> induit un stress sur le ventricule droit mais aussi de confirmer que la méthode est sûre et bien tolérée. Il est nécessaire de définir en pratique la tolérance du sujet examiné à l'hypercapnie aigue transitoire. Celle-ci induit une augmentation de la fréquence respiratoire ainsi qu'une sensation d'inconfort et de manque d'air, ceci pourrait empêcher le sujet de garder sa respiration pendant 10-15 secondes ce qui est nécessaire lors de l'acquisition des images IRM.

## 3. Méthodologie

### 3.1 Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, portant le nom de RiVeS test (Right Ventricle Stress Test). Cette étude est composée d'une étude de faisabilité comprenant cinq volontaires sains ; puis si les résultats de l'étude de faisabilité sont concluants, la phase pilote sera réalisée. Cette dernière enrôlera des patients en insuffisance cardiaque terminale dont la participation à l'étude est proposée lors de leur bilan pour mise sur liste de transplantation cardiaque.

Ce travail correspond à la première phase de l'étude de faisabilité du RiVeS test. Les cinq volontaires sains faisant partie de cette étude de faisabilité sont trois hommes et

deux femmes ayant un âge compris entre 26 et 52 ans. Les expériences se sont déroulées durant l'été 2017.

Nous effectuons cette étude dans le respect des prescriptions de la législation suisse. Nous suivons en outre l'ensemble des directives reconnues au niveau international. La commission cantonale d'éthique compétente a contrôlé et autorisé l'étude.

### 3.2 Méthodologie de l'étude de faisabilité

L'étude de faisabilité a été faite sur cinq volontaires sains, recrutés de manière aléatoire dans le milieu médical.

Cette étude consiste à induire un stress sur le ventricule droit par augmentation de la post-charge par le biais d'inhalation progressive de CO<sub>2</sub> ; puis d'évaluer l'état clinique des sujets ainsi que les changements morphologiques et de la fonction contractile du VD induits par ce stress à l'aide de l'ETT. Ces examens se font en présence d'un anesthésiste, d'un chirurgien cardiaque et d'un cardiologue.

En terme d'analyse des résultats, nous avons utilisé le test de student afin d'apprécier la valeur significative de l'augmentation de la PCO<sub>2</sub> avant et en fin de test.

#### 3.2.1 Induction de l'augmentation des résistance pulmonaires (et ainsi de la post-charge du VD)

Ce stress test consiste à faire inhaler progressivement du CO<sub>2</sub> de sorte à augmenter les résistances pulmonaires et ainsi augmenter la post-charge du VD. Une inhalation d'air avec FiCO<sub>2</sub> 10% et FiO<sub>2</sub> 21% pendant 10-15min avec un débit de 10l/min devrait induire une augmentation de 10-15mmHg du CO<sub>2</sub> plasmatique. L'effet d'augmentation des résistances pulmonaires par l'hypercapnie est connu et bien reproductible (42). Cependant, la réponse individuelle peut être très variable, d'où la nécessité de créer une courbe dose/réponse individuelle pour chaque patient afin de calibrer le test.

Chez les volontaires sains (étude de faisabilité) la Pression Artérielle Pulmonaire (PAP) et les Résistances Vasculaires Pulmonaires (RVP) sont mesurées par ETT. (La PAP étant mesurable uniquement chez des volontaires étant porteurs d'une légère insuffisance tricuspidiennne). Lors de la phase pilote, la mesure de la PAP et des RVP sera effectuée de manière invasive, lors du cathétérisme cardiaque prévu dans le cadre de mise en liste de greffe.

#### 3.2.2 Protocole clinique détaillé d'induction d'une hypertension pulmonaire

- L'administration du CO<sub>2</sub> se fait par un venti-masque et un mélangeur de gaz type Sechrist avec lequel nous pouvons obtenir un mélange d'air contenant de l'O<sub>2</sub> à 21% et du CO<sub>2</sub> à 10%. L'administration de CO<sub>2</sub> chez nos sujets à été administré par un mélangeur de gaz administrant des volumes pédiatriques.

- La mesure du PaCO<sub>2</sub> se fait par voie transcutanée à l'aide d'un capteur positionné sur l'oreille du patient. (L'instrument Capnographe transcutanée Tosca Sentec nécessite une calibration d'environ 5minutes avant de commencer l'inhalation du gaz).

- Les valeurs du CO<sub>2</sub> sont mesurées en continu et enregistrées parallèlement à la mesure des valeurs du PAP et résistances pulmonaires sur une fiche de données.
- Le test est interrompu si le sujet est inconfortable ou si la valeur de CO<sub>2</sub> atteint 60mHg.
- Une phase d'hyperventilation spontanée de 2-3 minutes signe la fin du test.

### 3.3 Méthodologie de la phase pilote

Cette étude sera réalisée uniquement si les résultats du test de faisabilité seront positifs.

Nous prévoyons d'inclure d'abord dix patients, puis encore quarante si la méthode se révèle sûre et bien tolérée par les patients.

Le recrutement des patients se fera parmi les candidats à une transplantation cardiaque. Ces derniers recevront une brochure d'investigation et seront également informés sur les objectifs et les modalités du test par un collaborateur. Ils seront inclus dans l'étude seulement après signature du consentement éclairé avec un délai de réflexion de 7 jours.

Le déroulement pratique de la phase pilote se fera dans la séquence suivante :

- 1) Lors du cathétérisme droit, le patient respire du CO<sub>2</sub> et les valeurs de ptCO<sub>2</sub>, la PAP et la RVP sont mesurées. Les données sont enregistrées et utilisées pour établir une courbe de dose/réponse.
- 2) Une IRM cardiaque (avec gadolinium) est ensuite réalisée. Pendant l'IRM, le patient reçoit de nouveau du CO<sub>2</sub> à 10% et la courbe dose/réponse précédemment établie nous donne les valeurs de RVP et PAP selon le temps d'inhalation.
- 3) A l'IRM les paramètres suivants sont mesurés à des valeurs de RVP en crescendo: morphologie et masse du VD, volume d'éjection VD, contractilité segmentaire du VD, mouvements de l'anneau tricuspide, débit dans l'artère pulmonaire et perfusion pulmonaire.
- 4) Une ventriculographie isotopique est réalisée (avec injection d'isotope radioactif) et avec logiciel TOMPOOL. Pendant l'examen, le patient reçoit du CO<sub>2</sub> à 10% et la courbe dose/réponse précédemment établie nous donne les valeurs de RVP et PAP. Les paramètres suivants sont collectés : FE, les volumes télédiastolique et télésistolique et le débit droit.

Une fois ces examens effectués, les changements morphologiques et fonctionnels qui auront pu être quantifiés seront recueillis afin d'établir deux profils de risque, l'un à haut risque et l'autre à bas risque de développer une insuffisance ventriculaire droite. Ces profils seront établis sur la base d'un modèle statistique de régression logistique. Le but final étant de détecter les personnes à haut risque afin de leur implanter directement une assistance biventriculaire ou circulatoire afin de réduire la morbidité et la mortalité induite par l'implantation d'une assistance ventriculaire droite "de secours".

### 3.4 Risques et inconvénients pour les patients

Administration de CO<sub>2</sub> : l'hypercapnie aigue transitoire pourrait être mal tolérée par certains patients. Physiologiquement, elle induit en générale une sensation vague de malaise, à savoir : une augmentation de la fréquence respiratoire et augmentation de la pression systémique et potentiellement des céphalées. Tous ces symptômes sont réversibles en quelques minutes après l'arrêt du CO<sub>2</sub> et l'administration d'oxygène.

Chez un patient en insuffisance cardiaque, cette symptomatologie pourrait être amplifiée, ce qui rendrait l'arrêt de l'examen nécessaire.

Afin de garantir une sécurité optimale, le test sera conduit en milieu hospitalier en présence d'un anesthésiste, d'un cardiologue et d'un chirurgien cardiaque. En aucun cas, l'hypercapnie aiguë transitoire augmente la mortalité ou la morbidité de l'imagerie non invasive utilisée au cours du test.

IRM : Selon notre expérience le produit de contraste utilisé (Gadolinium) présente très peu de risque d'allergie (environ un choc allergique sur 20'000 examens). Les patients présentant une insuffisance rénale sévère seront exclus (filtration glomérulaire < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>) pour éviter le risque de fibrose systémique néphrogénique décrite chez les insuffisants rénaux chroniques et qui est accompagnée d'une morbidité et d'une mortalité majeures.

Administration d'isotope radioactif : Le danger radioactif est très faible car l'activité du produit est faible. La dose de radiation que les patients reçoivent est de 5.4 mSv, soit à peu près égale à celle reçue lors d'un scanner du thorax. Le radiopharmaceutique injecté n'est pas toxique, il est indolore et n'est pas connu pour provoquer des allergies.

#### 4. Résultats

Cinq volontaires sains ont été recrutés et ont effectué le test d'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires par inhalation progressive de CO<sub>2</sub>. Parmi ces cinq volontaires, trois étaient porteurs d'une IT minime et étaient âgés de ≥41ans, et deux n'avaient pas d'IT et étaient âgés de 26 et 27ans.

Une majorité des sujets (trois sur cinq) ont ressenti les effets indésirables potentiels d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires par hypercapnie, à savoir un inconfort une sensation de manque d'air et de la transpiration.

Pour les sujets de 1965, 1971 et 1976 nous avons également mesuré les paramètres généraux (non-cardiaques) après 5 minutes de récupération, ce qui n'a pas été fait pour les 2 autres volontaires (de 1990 et 1991).

**Tableau 2 : mesures prises lors du stress test sur nos cinq volontaires sains.**

<b>Test 1-1965</b>					
	t0	5min	10min	15min	20min (après 5 min de récup)
Etat clinique	ok	ok	Inconfortable	Inconfortable	ok
PCO <sub>2</sub>	36,0	37,2	40,0	40,2	38,0
TA	120/80	126/82	135/85	135/85	140/80
PAP	30,0	32,0	35,0	35,0	32,0
Fresp	20,0	22,0	30,0	30,0	30,0
	<b>Au repos</b>			<b>pCO<sub>2</sub> max</b>	
RVFAC	55%			58%	
TAPSE	21mm			20mm	
vitesse max du flux d'IT	1.5m/s			3m/s	
Intégrale du jet de l'IT	1cm <sup>2</sup>			1.5cm <sup>2</sup>	
Gradient max de l'IT	1mHg			2mHg	

<b>Test 2-1976</b>					
Etat clinique	ok	ok	Inconfortable	Inconfortable	ok
PCO2	40,0	40,8	42,0	45,0	39,0
TA	145/90	140/90	145/90	150/90	150/90
PAP	32,0	34,0	35,0	36,0	32,0
Fresp	20,0	24,0	26,0	28,0	24,0
	<b>Au repos</b>			<b>pCO2 max</b>	
RVFAC	45%			48%	
TAPSE	20mm			18mm	
Vitesse max IT	2m/s			4m/s	
Intégrale du jet d'IT	1.5cm <sup>2</sup>			1.9cm <sup>2</sup>	
Gradient max de l'IT	2mHg			2mHg	
<b>Test 3-1971</b>					
	t0	5min	10min	15min	20min (après 5 min de récup)
Etat clinique	ok	ok	ok	ok	ok
PCO2	36,0	38,0	42,0	45,0	38,0
TA	130/80	135/80	140/70	145/70	140/80
PAP	26,0	28,0	28,0	32,0	29,0
Fresp	20,0	25,0	28,0	30,0	22,0
	<b>Au repos</b>			<b>pCO2 max</b>	
RVFAC	50%			55%	
TAPSE	1.8mm			2.2mm	
Vitesse max de l'IT	2m/s			3m/s	
Intégrale du jet de l'IT	1.8cm <sup>2</sup>			2.5cm <sup>2</sup>	
Gradient max de l'IT	2mHg			2.5mHg	
<b>Test 4- 1990</b>					
	t0	10min	15min	20min	25min (pas de récup)
Etat clinique	ok	ok	ok	ok	ok
PCO2	30,0	32,5	34,8	36,5	36,6
TA	125/85	135/65	non mesurée	119/76	124/80
PAP	-	-	-	-	-
Fresp	24	28	28	28	24
	<b>Au repos</b>				<b>pCO2 max</b>
RVFAC	52%				55%
TAPSE	2,1				2,8
Vitesse max de l'IT	-				-
Intégrale du jet de l'IT	-				-
Gradient max de l'IT	-				-



<b>Test 5 - 1991</b>					
	t0	5min	10min	11min (arrêt)	
Etat clinique	ok	ok	inconfortable	inconfortable	
PCO2	36,2	41,7	43	43,1	
TA	116/71	121/73	117/71	112/61	
PAP	-	-	-	-	
Fresp	20	20	20	20	
	<b>Au repos</b>			<b>pCO2 max</b>	
RVFAC	48%			52%	
TAPSE	20mm			20mm	
Vitesse max du jet d'IT	-			-	
Intégrale du jet d'IT	-			-	
Gradient max de l'IT	-			-	

**Tableau 3. Récapitulatif des différences des valeurs des paramètres avant et à la fin du stress test**

	$\Delta$ TAs	$\Delta$ Fresp	$\Delta$ PCO2	$\Delta$ PAP	$\Delta$ RVFAC	$\Delta$ TAPSE	$\Delta$ IT vitesse max	$\Delta$ IT intégrale	$\Delta$ gradient max de l'IT
1990	-1	0	6,6	-	3%	+0,7	-	-	-
1991	-4	0	6,9	-	4%	0,0	-	-	-
1965	15	10	4,2	5	3%	-1,0	1,5	0,5	1,0
1976	5	8	5,0	4	3%	-2,0	2,0	0,4	1,0
1971	15	10	9,0	6	5%	+0,4	1,0	0,7	0,5

TAs = tension artérielle systolique ; Fresp = fréquence respiratoire ; PCO2 = pression partielle de gaz carbonique ; PAP = pression artérielle pulmonaire ; RVFAC = Right ventricle fraction area ; TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion ; IT = insuffisance tricuspidiennne.

Ce tableau récapitulatif permet d'avoir une vue d'ensemble sur la variation des mesures avant le test et à la fin du test.

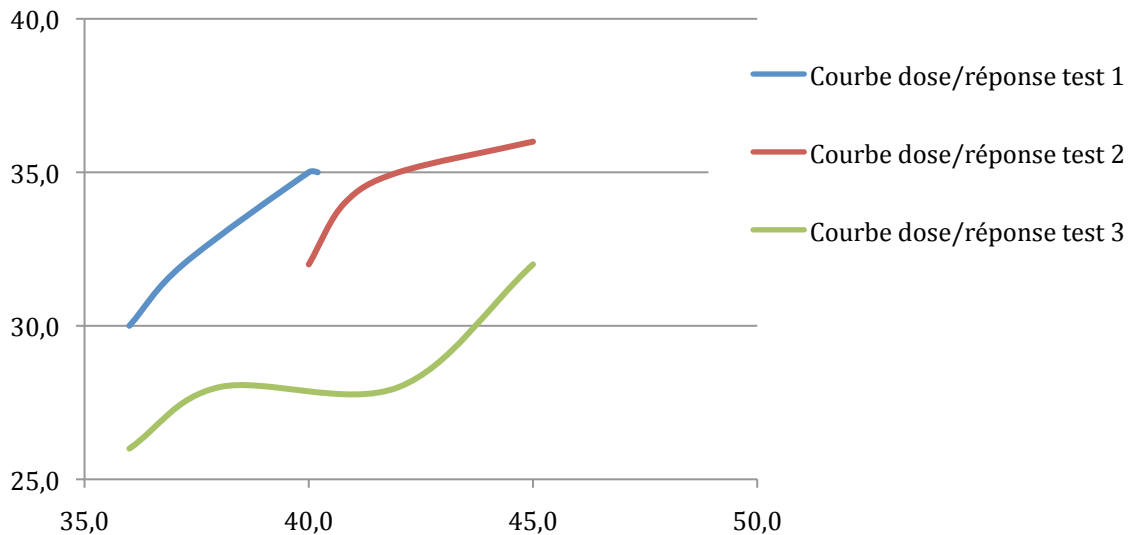
L'augmentation de la PCO2 est associée à une augmentation de la fréquence respiratoire, (sauf chez les sujets plus jeunes de 1990 et 1991), ainsi que de la PAP et de la vitesse max de l'IT. A noter que ces associations ne sont pas linéaires.

L'évolution de la TAPSE au cours du test n'a pas eu une réponse homogène chez les 5 sujets testés. En effet, avec une PCO2 max certains ont une TAPSE augmentée par rapport à leur valeur de base, d'autres ont une TAPSE diminuée. Chez 2 sujets leur TAPSE a augmenté, 1 sujet n'a eu aucun changement et chez 2 sujets leur TAPSE a diminué.

Il est intéressant de noter que ceux qui ont eu une diminution ou aucune variation de TAPSE au cours du test se sont sentis dans l'ensemble plus inconfortables que ceux qui ont eu leur TAPSE augmentée.

L'absence d'IT chez 2 des 5 volontaires nous a empêché de mesurer la PAP de manière non-invasive. Or chez les 3 sujets avec IT nous avons pu mesurer la PAP à l'aide de l'ETT et ainsi créer des courbes doses/réponse, c'est-à-dire la PAP en fonction de la pCO<sub>2</sub>.

**Figure 5.** Sur l'axe X la pCO<sub>2</sub> et sur l'axe Y la PAP.



Nous pouvons voir à l'aide du graphique que les courbes dose/réponse des sujets porteurs d'IT sont très divergentes d'un sujet à l'autre. Ce qui confirme notre besoin de calibrage individuel en fonction de cette courbe avant d'effectuer l'IRM cardiaque. Ce graphique permet également de montrer que la PAP augmente de manière cohérente en réponse à l'augmentation de la pCO<sub>2</sub>, chez tous les sujets testés.

L'augmentation de la pCO<sub>2</sub> était cliniquement significative pour 3 des 5 sujets, puisqu'ils ont ressenti un inconfort.

Nous avons effectué un test de Student afin de voir si l'augmentation de la pCO<sub>2</sub> est significative d'un point de vue statistique. Nous sommes parti de l'hypothèse de base H<sub>1</sub> :  $\mu = \mu_0$

**Tableau 4.** PCO<sub>2</sub> avant et en fin de test

	Avant test	Fin test
Test 1 -65	36	40,2
Test 2 -76	40	45
Test 3 -71	36	45
Test 4 -90	30	36,6
Test 5 -91	36,2	43,1

**Tableau 5.** Test de student sur la PCO<sub>2</sub> avant et en fin de test

t	ddl	p-value	Intervalle de confiance 95%
-7,6236	4	0,00159	[-8,649, -4,031]

Avec une p-value  $<0,05$ , nous pouvons rejeter l'hypothèse de base et affirmer que  $\mu \neq \mu_1$ . Ainsi, nous pouvons apprécier la concordance entre la clinique et la statistique, c'est-à-dire que l'augmentation de la PCO<sub>2</sub> était significative d'un point de vue clinique comme d'un point de vue statistique.

## 5. Discussion

Grâce à ce travail, nous avons pu confirmer que la méthode est sûre et bien tolérée, créant au pire des cas un léger inconfort. A noter que le test pour le sujet de 1991 n'a été interrompu en raison de son inconfort mais parce qu'en l'absence d'IT nous savions que nous ne pourrions pas obtenir de PAP. En effet la PAP est une valeur nécessaire à la création des courbes doses/réponses et ainsi pour passer à l'étape suivante qui est l'IRM. L'absence de l'obtention de cette valeur a ainsi motivé l'arrêt du test chez ce sujet.

Malheureusement, pour des raisons logistiques et organisationnelles nous n'avons pas pu réaliser d'IRM sur les volontaires sains. Il nous manque ainsi encore une étape à réaliser dans l'étude de faisabilité. Les résultats obtenus avec les 5 sujets testés ont montré des modifications des paramètres fonctionnels du ventricule droit et traduit vraisemblablement un stress créé par le RiVeS test. Il est cependant nécessaire de réaliser une IRM cardiaque afin d'affirmer cette hypothèse.

Il s'agissait de sujets sains mais nous pouvons imaginer que ceux qui ont vu leur TAPSE diminuer avec l'augmentation de la paCO<sub>2</sub> n'ont pas répondu de manière optimale au stress induit par notre expérience. Par conséquent, ils pourraient faire partie du groupe de sujets ayant un VD déjà plus fragile. Mais à nouveau, il faudrait leur faire une IRM cardiaque et il surtout un échantillon plus important afin de pouvoir affirmer une telle hypothèse.

Il est étonnant de remarquer que l'évolution du RVFAC et du TAPSE n'est pas toujours concordante. Alors que pour rappel (c.f. Tableau 1) la TAPSE est connue pour avoir une bonne corrélation avec les valeurs de la RVFAC. En effet, la RVFAC est augmentée chez tous les sujets testés au cours du stress test, alors que le TAPSE ne l'est pas systématiquement. Les raisons de cette discordance ne sont pas claires.

Pour rappel la RVFAC correspond à la fraction de changement d'aire du ventricule lors d'un cycle cardiaque et la TAPSE correspond au raccourcissement longitudinal du ventricule droit lors d'un cycle cardiaque.

Le sujet de 1990 (test 4) est celui qui avait la valeur de PCO<sub>2</sub> de base la plus basse comparé aux autres sujets. Il a eu de très faibles variations de TA systolique et aucune variation de la fréquence respiratoire. Il est intéressant de relever que ce volontaire ne s'est senti inconfortable à aucun moment durant le test, malgré le fait que ce soir le sujet ayant eu la plus longue phase d'inhalation de CO<sub>2</sub> (25 minutes sans récupération). La question qui se pose est donc : est-ce la valeur de CO<sub>2</sub> de base qui détermine la tolérance à inhaler du CO<sub>2</sub> durant 20 à 25 minutes ou est-ce l'adaptation cardiaque qui en résulte ? Car le volontaire de 1990 est également celui qui a le plus augmenté sa TAPSE. Il difficile de répondre à cette question sans avoir fait d'IRM à ce volontaire et il est d'autant plus difficile de répondre n'ayant pas la valeur de la PAP chez ce sujet (vu qu'il n'était pas porteur d'une IT).

Il serait intéressant de parvenir à répondre à cette question lorsque nous passerons aux étapes suivantes de l'étude.

### Limites et problèmes rencontrés

Une des critiques majeures du stress test est que chaque sujet n'a pas bénéficié de la même durée de stress test. Les valeurs qui en découlent sont donc difficilement interprétables. En effet trois des cinq volontaires ont eu un stress test de 20 minutes, un volontaire a eu un test de 25 minutes et le dernier a eu un test de 11 minutes. Les delta des paramètres mesurés (Tableau 3, page 17) ont été calculés avec les valeurs avant test et en fin de test ; mais il est important de noter que la fin de test pour chaque volontaire ne correspond pas à la même durée de test.

Une autre limite de ce test est que le RiVeS test augmente la post charge du VD induisant un stress extrêmement spécifique sur le VD. Ce genre de situation simule une petite embolie pulmonaire et reproduit ainsi une situation pathologique. Mais en isolant pareillement le VD, on crée un stress qui au final est peu physiologique.

Enfin, le venti-masque avec mélangeur de gaz que nous avons à disposition délivrait des volumes pédiatriques, nous avons donc des difficultés à administrer des volumes suffisants d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>, adaptés à des adultes. Ceci souligne l'importance d'administrer des volumes en quantité importante pour augmenter les résistances vasculaires pulmonaires.

## **6. Conclusions et perspectives**

Les résultats obtenus sont encourageants puisque nous avons pu mesurer des changements fonctionnels du ventricule droit. Le RiVeS test induit ainsi, très probablement, un stress sur le ventricule droit. Ceci mériterait cependant d'être confirmé par IRM cardiaque.

Le travail effectué jusqu'à maintenant ne constitue que le premier pas de cette étude. Les prochaines étapes seront donc dans un premier temps de terminer l'étude de faisabilité en recrutant davantage de volontaires sains porteurs d'une IT et de leur faire une IRM cardiaque. Puis dans un deuxième temps de réaliser l'étude pilote avec des patients en insuffisance cardiaque terminale, afin de leur attribuer un profil de risque de développer une insuffisance ventriculaire droite après implantation d'assistance ventriculaire gauche. Enfin, la dernière étape consistera à observer la corrélation de la statistique prédictive avec l'évolution clinique.

Pour conclure, ce travail a permis de démontrer que ce test est sûr et bien supporté, mais il a surtout permis de mettre en lumière l'intérêt et l'utilité que le RiVeS test pourrait avoir dans la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque terminale. Non seulement ce RiVeS test permettra une meilleure évaluation de la réserve fonctionnelle du ventricule droit mais également et surtout une aide pour un choix de traitement le plus adapté au patient.

## 7. Bibliographie

1. **Sagawa, Kiichi. Cardiac contraction and the pressure-volume relationship. Oxford University Press. New York; 1988.**
2. **Heart Failure: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2017 Jan 6; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/163062-overview#a5>**
3. **Muntwyler J, Follath F. Management of heart failure in Switzerland. Eur J Heart Fail. 2000 Apr 1;2:113–5.**
4. **Meyer K, Murner N, Laederach-Hofmann K, Simmet A, Hess OM. Heart failure events and case fatalities in Switzerland based on hospital statistics and cause of death statistics. Swiss Med Wkly. 2008;138(35):506.**
5. **Perone N, Schussele Filliettaz S, Haller DM, Schaller P, Raetzo MA, Garin N, et al. Itinéraire clinique pour l'insuffisance cardiaque: un programme conçu par des médecins de premier recours genevois. Rev Médicale Suisse. 2012;(341):1056.**
6. **WRITING GROUP MEMBERS, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2010 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2010 Feb 23;121(7):948–54.**
7. **Delahaye F, Mercusot A, Sediq-Sarwari R. Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en Europe: épidémie du 21 e siècle? MT Cardio. 2006;2(1):62–72.**
8. **Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011 Feb 1;123(4):e18–209.**
9. **Insuffisance cardiaque | OBSAN [Internet]. [cited 2017 Nov 4]. Available from: <http://www.obsan.admin.ch/fr/indicateurs/insuffisance-cardiaque>**
10. **Bonacchi M, Harmelin G, Bugetti M, Sani G. Mechanical Ventricular Assistance as Destination Therapy for End-Stage Heart Failure: Has it Become a First Line Therapy? Front Surg [Internet]. 2015 Aug 3 [cited 2017 Nov 4];2. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fsurg.2015.00035/abstract>**
11. **Pozzi M, Giraud R, Tozzi P, Bendjelid K, Robin J, Meyer P, et al. Long-term continuous-flow left ventricular assist devices (LVAD) as bridge to heart transplantation. J Thorac Dis. 2015;7(3):532.**
12. **Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345(20):1435–1443.**

13. **McLarty A. Mechanical Circulatory Support and the Role of LVADs in Heart Failure Therapy. Clin Med Insights Cardiol. 2015 Jan;9s2:CMC.S19694.**
14. **PC MD and C. Left Ventricular Assist Devices: A Rapidly Evolving Alternative to Transplant. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Nov 4]. Available from: <https://crypto.unil.ch/pubmed/,DanalInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov,SSL+26065994>**
15. **Hayek S, Sims DB, Markham DW, Butler J, Kalogeropoulos AP. Assessment of Right Ventricular Function in Left Ventricular Assist Device Candidates. Circ Cardiovasc Imaging. 2014 Mar 1;7(2):379–89.**
16. **Dang N, Topkara V, Mercado M, Kay J, Kruger K, Aboodi M, et al. Right Heart Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation in Patients With Chronic Congestive Heart Failure. J Heart Lung Transplant. 2006 Jan;25(1):1–6.**
17. **Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. Ann Thorac Surg. 1999;68(6):2181–2184.**
18. **Koprivanac M, Kelava M, Sirić F, Cruz VB, Moazami N, Mihaljević T. Predictors of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. Croat Med J. 2014;55(6):587–595.**
19. **Rich JD. Right Ventricular Failure in Patients with Left Ventricular Assist Devices. Cardiol Clin. 2012 May;30(2):291–302.**
20. **Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Prog Cardiovasc Dis. 1998;40(4):289–308.**
21. **Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the Right Ventricle. Circulation. 2008 Mar 18;117(11):1436–48.**
22. **Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes: LVAD therapy in HF. Eur J Heart Fail. 2017 May;19(5):595–602.**
23. **Lampert BC, Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2015 Sep;34(9):1123–30.**
24. **Kalogeropoulos AP, Siwamogsatham S, Weinberger J, Kelkar A, Georgiopoulou VV, Pekarek A, et al. Clinical Scores and Echocardiography for Right Ventricular Failure Risk Prediction after Implantation of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. J Heart Lung Transplant. 2013 Apr 1;32:S273.**

25. **Kalogeropoulos AP, Al-Anbari R, Pekarek A, Wittersheim K, Pernetz MA, Hampton A, et al. The Right Ventricular Function After Left Ventricular Assist Device (RVF-LVAD) study: rationale and preliminary results. Eur Heart J – Cardiovasc Imaging. 2016 Apr;17(4):429–37.**
26. **Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. Am J Physiol - Heart Circ Physiol. 2003 Dec;285(6):H2842–7.**
27. **Kubba S, Davila CD, Forfia PR. Methods for Evaluating Right Ventricular Function and Ventricular–Arterial Coupling. Prog Cardiovasc Dis. 2016 Jul;59(1):42–51.**
28. **al PS et. Tricuspid annular motion as a predictor of severe right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Nov 4]. Available from: <https://crypto.unil.ch/pubmed/,DanalInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov,SSL+?term=Tricuspid+annular+motion+as+a+predictor+of+severe+right+ventricular+f ailure+after+left+ventricular+assist+device+implantation>**
29. **Grant ADM, Smedira NG, Starling RC, Marwick TH. Independent and Incremental Role of Quantitative Right Ventricular Evaluation for the Prediction of Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug;60(6):521–8.**
30. **Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Redlin M, Mladenow A, et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2011 Jan;30(1):64–9.**
31. **Kato TS, Farr M, Schulze PC, Maurer M, Shahzad K, Iwata S, et al. Usefulness of Two-Dimensional Echocardiographic Parameters of the Left Side of the Heart to Predict Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. Am J Cardiol. 2012 Jan;109(2):246–51.**
32. **Raina A, Seetha Rammohan HR, Gertz ZM, Rame JE, Woo YJ, Kirkpatrick JN. Postoperative Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Placement is Predicted by Preoperative Echocardiographic Structural, Hemodynamic, and Functional Parameters. J Card Fail. 2013 Jan;19(1):16–24.**
33. **Kato TS, Jiang J, Schulze PC, Jorde U, Uriel N, Kitada S, et al. Serial Echocardiography Using Tissue Doppler and Speckle Tracking Imaging to Monitor Right Ventricular Failure Before and After Left Ventricular Assist Device Surgery. JACC Heart Fail. 2013 Jun;1(3):216–22.**
34. **Dutta T, Aronow WS. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. Clin Cardiol. 2017 Aug;40(8):542–8.**
35. **Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American**

- Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jul;23(7):685–713.**
- 36. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008 Oct;24(7):691–8.**
  - 37. Lam KM-T, Ennis S, O’Driscoll G, Solis JM, MacGillivray T, Picard MH. Observations From Non-Invasive Measures of Right Heart Hemodynamics in Left Ventricular Assist Device Patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Sep;22(9):1055–62.**
  - 38. Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, Lau JF, Sawit ST, Mirelis JG, Castillo JG, et al. Evaluation of right ventricular function and post-operative findings using cardiac computed tomography in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant [Internet].* 2011 May [cited 2017 Nov 11]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249811008710>**
  - 39. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Focardi M, Lunghetti S, Bernazzali S, et al. Speckle tracking echocardiography as a new technique to evaluate right ventricular function in patients with left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2013 Apr;32(4):424–30.**
  - 40. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-Tracking Echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2011;30(1):71–83.**
  - 41. Patlolla B, Beygui R, Haddad F. Right-ventricular failure following left ventricle assist device implantation: *Curr Opin Cardiol.* 2013 Jan;28(2):223–33.**
  - 42. Kregenow DA, Swenson ER. The lung and carbon dioxide: implications for permissive and therapeutic hypercapnia. *Eur Respir J.* 2002 Jul 1;20(1):6–11.**
  - 43. Axel L, Sodickson DK. The Need for Speed. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Sep;7(9):893–5.**