

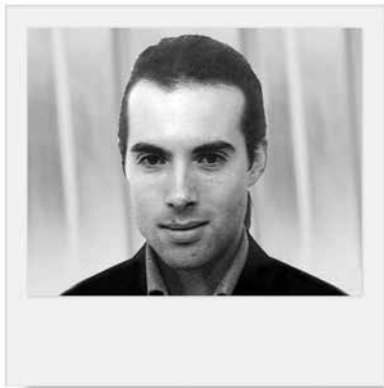
LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à FE préservée est une entité pathologique maintenant bien reconnue, qui est associée à une rigidification de l'ensemble du système cardiaque et vasculaire tant au niveau systémique que probablement pulmonaire. Ce phénomène de rigidification est associé à un couplage ventriculo-artériel défavorable. Dans le même temps, la raréfaction artériolaire, en particulier au niveau des muscles périphériques, est fortement associée à la limitation fonctionnelle des patients par l'intermédiaire d'une mauvaise extraction de l'oxygène en périphérie.

Les hypothèses physiopathologiques sont multiples mais tendent actuellement à être plus unicistes, comme pour la voie de l'inflammation.



→ J.-M. TARTIÈRE

Chef du pôle Cardiovasculaire,
Service de Cardiologie,
Hôpital Sainte-Musse, CHI,
TOULON-LA SEYNE-SUR-MER.

Si la réalité de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEp) est maintenant largement admise, les causes physiopathologiques aboutissant à cette pathologie restent, quant à elles, débattues et par conséquent incertaines.

En s'affranchissant des formes particulières d'ICFEp – comme les cardiomyopathies hypertrophiques ou restrictives typiques – et en se concentrant sur les formes habituelles du sujet âgé, voire très âgé, bien souvent hypertendu et/ou diabétique, quelques éléments clés semblent devoir être étudiés dans cette pathologie :

- le cœur lui-même, dont les fonctions systolique et diastolique semblent anormales de manière plus ou moins marquée ;
- le système artériel systémique (aorte et gros tronc artériels) qui montre des signes de rigidification, en continuité avec le système artériel périphérique et artériolaire dont le fonctionnement, en particulier à l'effort, est inadapté ;
- le couple formé par le cœur et ses vaisseaux ;
- le système vasculaire et ventilatoire pulmonaire.

ICFEp : un "cœur de pierre"

De nombreuses études ont mis en évidence des altérations structurelles et fonctionnelles du myocarde, avec principalement un remodelage concentrique voire une hypertrophie, associées à des anomalies de la fonction systolique et diastolique du ventricule.

La présence d'hypertrophie des cardiomyocytes et de fibrose interstitielle ont été régulièrement constatées, ces deux anomalies ayant pour conséquences une relaxation incomplète du myocarde et une rigidité des cardiomyocytes et donc du ventricule.

Le caractère rigide, en diastole, du ventricule, en plus d'être lié aux propriétés, à la taille des cardiomyocytes et à la géométrie du ventricule, est également lié à la composition des protéines du sarcomère, aux propriétés distensibles du cytosol et des membranes et aux liaisons interfibrillaires se créant au sein de la matrice extracellulaire [1]. Il apparaît également que ces anomalies de la relaxation ventriculaire sont particulièrement dépendantes des conditions

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

de charges, et particulièrement dans ses composantes pulsatiles, comme cela a été démontré chez l'animal et chez l'homme [2, 3].

De plus, le remodelage du ventricule gauche est également présent à l'étage auriculaire avec, là encore, une rigidité accrue de l'oreillette, de sa pulsatilité et du risque d'évolution vers la fibrillation [4]. De par sa place entre les circulations systémique et pulmonaire, elle est probablement impliquée dans la genèse des hypertensions pulmonaires associées à l'ICFEP.

Paulus et Tschöpe ont proposé en 2013, dans le *Journal of the American College of Cardiology*, une base physiopathologique à ce phénomène de détérioration des fonctions ventriculaire chez les ICFEP [5]. Ainsi, les habituelles comorbidités associées, voire précédant l'ICFEP, comme l'hypertension (en particulier sodium dépendante), la consommation de tabac, le surpoids, le diabète, la BPCO, l'insuffisance rénale chronique ou la carence martiale sont susceptibles de favoriser l'apparition d'un état pro-inflammatoire caractérisé par la libération de nombreuses molécules

de l'inflammation comme l'interleukine 6 ou le $TNF\alpha$. Cette inflammation aurait pour conséquence une atteinte de l'endothélium de la microcirculation coronaire avec une cascade de réactions aboutissant au remodelage des cardiomyocytes et de la matrice extracellulaire du myocarde [5] (**fig. 1**).

Si l'idée d'une dysfonction systolique transitoire est actuellement majoritairement abandonnée (en dehors de réelles pathologies entrant plutôt dans les diagnostics différentiels de l'ICFEP, comme les myocardites, les phénomènes ischémiques ou microcirculatoires comme le Takotsubo), un certain nombre d'études retrouvent des anomalies mineures de la fonction contractile bien souvent à un degré intermédiaire entre les sujets hypertendus et les sujets avec dysfonction systolique. Les critères utilisés pour cela sont usuellement l'analyse en Doppler tissulaire, voire de manière plus fréquente actuellement, l'analyse des déformations du ventricule (*strain*) en *speckle-tracking* [6]. Toutefois, ces anomalies restent peu importantes et sujettes à caution quant à leur caractère indépendant face à la postcharge. Il est d'ailleurs notable que l'élastance télé-

systolique (Ees) du ventricule gauche, paramètre de contractilité mais également de rigidité ventriculaire, est généralement considérée comme conservée voire augmentée dans cette même pathologie [1].

Les modifications de Ees sont de plus particulièrement caractéristiques de l'ICFEP, en particulier lors d'études à l'effort où Ees augmente de manière très forte en réponse à une augmentation massive de l'élastance artérielle (**fig. 2**).

ICFEP: "l'âge de ses artères"

Le système artériel périphérique peut être séparé en deux grandes composantes ayant une structure et une fonction hémodynamique distinctes: le système artériel proximal (aorte et branches proximales) et les artères musculaires et artérioles correspondant au système artériel distal. D'un point de vue hémodynamique, la postcharge (force s'opposant à l'éjection du ventricule gauche) liée à l'ensemble du système artériel peut être étudiée par l'élastance artérielle (Ea) (**fig. 2**). Chez le sujet sain, Ea est représentée approximativement à

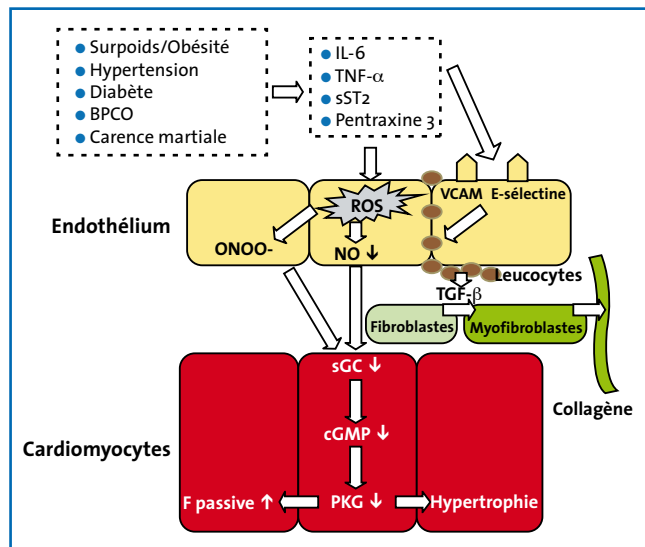


FIG. 1: Mécanisme physiopathologique dans l'ICFEP (tiré de Paulus JW *et al.* [5]).

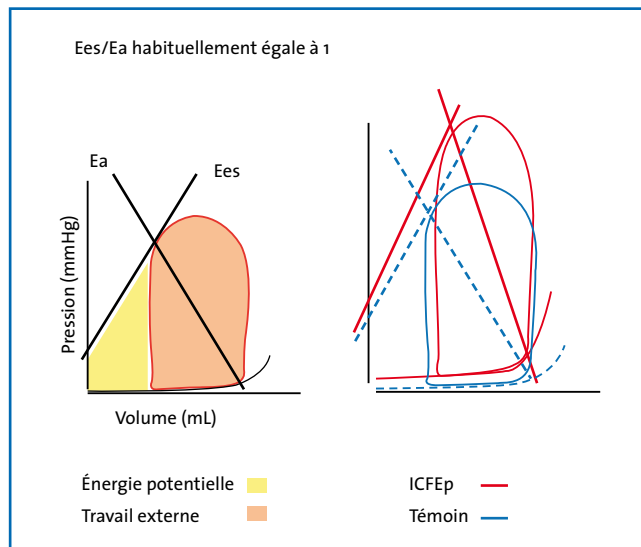


FIG. 2: Courbe pression volume.

10 % par la postcharge liée au secteur artériel proximal et à 90 % par les résistances vasculaires périphériques.

Chez l'ICFEP, il est retrouvé une rigidification du système artériel dépendant à la fois de modifications structurales, avec une augmentation de diamètre des gros vaisseaux, et de modifications dans sa composition (contenu en élastine et en collagène tant en quantité qu'en proportion, lien interfibrillaire et composants de la matrice extracellulaire entre autres) [8]. La réponse tensionnelle à l'effort ou à un autre type de stress (*cold pressor test*, *handgrip*) est exagérée, avec une augmentation explosive des résistances proximales et une inadaptation des systèmes de vasodilatation périphériques [1, 7-9]. Cette rigidification du mur artériel est de plus corrélée aux symptômes chez l'insuffisant cardiaque.

Il est également intéressant de noter que, comme dans l'hypothèse de Paulus et Tschope, l'inflammation systémique fait partie des hypothèses physiopathologiques menant à la rigidification du mur artériel [5, 10]. Là encore, les molécules de l'inflammation, comme interleukine 6 et plus encore $TNF\alpha$, semblent impliquées. Cette hypothèse n'est toutefois pas "totipotente" car d'autres phénomènes comme la glycosylation des protéines de liaison ou l'augmentation du contenu en calcium des parois artérielles sont également, dans certaines conditions, des voies de rigidification du mur artériel.

À l'échelon artériolaire, il est retrouvé chez le patient ICFEP une raréfaction de la microcirculation, en particulier au niveau musculaire. Cette raréfaction vasculaire est dès lors en lien avec l'inadaptation des résistances vasculaires périphériques aux besoins dynamiques des patients, mais elle est également en lien avec la mauvaise extraction de l'oxygène par les muscles périphériques et est donc, en

partie au moins, responsable de la gêne fonctionnelle à l'effort, caractéristique des patients ayant une ICFEP [11]. En effet, selon le principe de Fick, qui veut que la consommation en O_2 des tissus soit égale au produit de la fréquence cardiaque (Fc), du volume d'éjection systolique VG (VES) et de la différence artérioveineuse en O_2 , il apparaît évident qu'en "l'absence" d'un système artériolaire bien développé et fonctionnel, le simple fait d'assurer un débit cardiaque ($Fc \times VES$), même à l'effort, n'est pas suffisant pour majorer sa consommation en O_2 [11].

ICFEP : "cœur et vaisseau, un couple sous haute tension"

Le couplage ventriculoartériel, défini par le rapport Ees/Ea, est habituellement autour de 1 chez l'homme afin de maximiser le rendement cardiaque. Du fait de la rigidification de l'ensemble du système cardiovasculaire, l'élastance globale (Ees et Ea) du système augmente chez les patients ICFEP, et cela tout particulièrement lors de l'effort ou d'un stress. Concernant Ea, ce phénomène définit ainsi une labilité tensionnelle

caractéristique des sujets âgés avec ou sans ICFEP. L'élastance artérielle se majorant plus que Ees, notamment à l'effort, les conditions de travail du cœur sont alors plus défavorables du fait d'une augmentation de la postcharge [7]. Toutefois, cette altération du couplage est probablement plus caricaturale sur le secteur vasculaire proximal (rigidité aortique) que distal (résistances vasculaires systémiques) [9].

De plus, certains phénomènes, comme l'amplification de la pression et la réflexion de l'onde pulsatile, ne sont pas intégrés dans les raisonnements de quantification de la postcharge alors même que, pour une pression artérielle périphérique identique, la pression centrale peut être très différente (**fig. 3**) en lien avec une quasi-absence d'amplification de la pression (habituelle chez le sujet âgé, "rigide", hypertendu ou non) et avec un retour en systole de l'onde de pouls réfléchie, susceptible d'entraîner une majoration de pression à la sortie de l'aorte de plusieurs dizaines de millimètres de mercure selon les cas (AUG : augmentation de pression de 20 mmHg chez le sujet ICFEP, **fig. 3**).

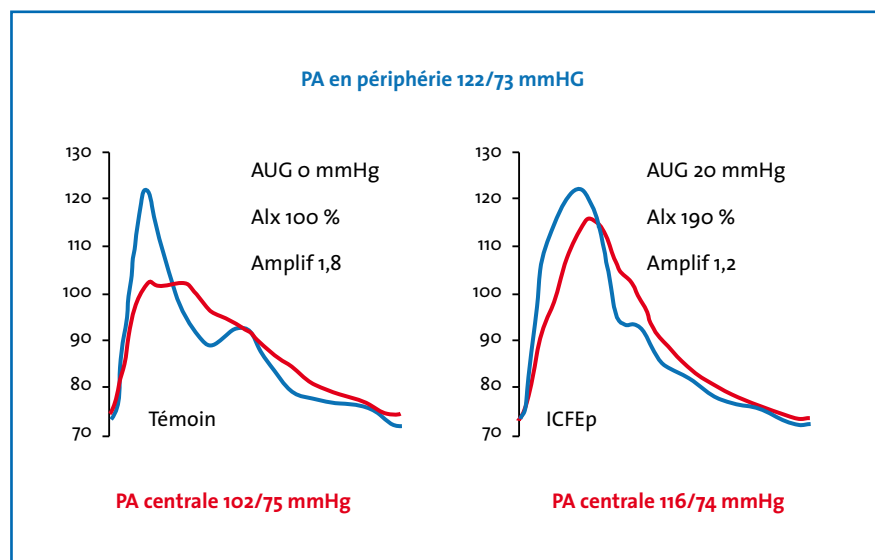


FIG. 3 : Amplification et réflexion de la pression.

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

ICFep: "une maladie à droite comme à gauche"

En dehors même de l'association fréquente de l'ICFep à une pathologie pulmonaire, habituellement la BPCO, il apparaît maintenant évident qu'il existe une hypertension artérielle pulmonaire parfois disproportionnée (pressions de remplissage VG élevées associées à un gradient transpulmonaire élevé en faveur d'une composante précapillaire s'ajoutant à la composante postcapillaire de l'hypertension pulmonaire) chez nombre de patients ICFep. Ces anomalies sont, elles aussi, liées au tonus vasculaire et au remodelage du système artériel périphérique pulmonaire. Toutefois, il existe également, comme au niveau systémique, une augmentation de la rigidité artérielle pulmonaire proximale, celle-ci étant de plus fortement liée au pronostic [12]. La encore, le couplage ventriculoartériel est susceptible d'être fortement altéré avec un risque de dysfonction ventriculaire droite d'autant plus accru que le ventricule droit n'est pas adapté au travail en régime pressonnier élevé.

Conclusion

L'insuffisance cardiaque à FE préservée est une entité pathologique maintenant bien reconnue, qui est associée à une

rigidification de l'ensemble du système cardiaque et vasculaire, tant au niveau systémique que probablement pulmonaire. Le ventricule n'est actuellement plus la seule structure qui doit focaliser notre attention, les fonctions atriale et vasculaire sont également maintenant parties intégrantes de la pathologie. Les hypothèses physiopathologiques sont multiples mais tendent actuellement à être plus unicistes comme pour la voie de l'inflammation.

Bibliographie

1. BORLAUG BA, KASS DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin*, 2011;29:447-459.
2. LEITE-MOREIRA AF, CORREIA-PINTO J, GILBERT TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res*, 1999;43:344-353.
3. YANO M, KOHNO M, KOBAYASHI S *et al*. Influence of timing and magnitude of arterial wave reflection on left ventricular relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001;280:H1846-H1852.
4. MELENOVSKY V, HWANG SJ, REDFIELD MM *et al*. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2015;8:295-303.
5. PAULUS JW, TSCHÖPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:263-271.
6. HASSELBERG NE, HAUGAA KH, SARVARI SI *et al*. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:217-224.
7. KAWAGUCHI M, HAY I, FETICS B *et al*. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*, 2003;107:714-720.
8. ZIEMAN SJ, MELENOVSKY V, KASS DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25:932-943.
9. TARTIÈRE-KESRI L, TARTIÈRE JL, LOGEART D *et al*. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:455-461.
10. SUN Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*, 2015;65:252-256.
11. KRITZMAN DW, NICKLAS B, KRAUS WE *et al*. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014;306:H1364-H1370.
12. AL-NAAMANI N, PRESTON IR, PAULUS JK *et al*. Pulmonary Arterial Capacitance Is an Important Predictor of Mortality in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2015; 3:467-474.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.