

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Concepts physiopathologiques impliqués

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est une pathologie complexe avec un rôle central de la dysfonction endothéliale induite par diverses comorbidités et par l'inflammation systémique qui y est associée. S'ensuit une cascade de dysfonctionnements conduisant à un remodelage hypertrophique et fibreux du cœur, à une dysfonction diastolique VG au premier plan et à un défaut de sa capacité à s'adapter en situation de stress. La résultante hémodynamique est une élévation des pressions de remplissage du cœur gauche puis éventuellement du cœur droit. S'y associent à des degrés variables un défaut d'adaptation du débit à l'effort, une insuffisance chronotrope et des altérations hémodynamiques ou biologiques de divers organes dont le rein et les muscles squelettiques.



D. LOGEART
Hôpital Lariboisière,
Université Paris Diderot, PARIS.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (IC-FEP) compterait pour moitié des cas d'IC mais son traitement reste mal codifié, avec notamment une efficacité très modeste des modulateurs des systèmes hormonaux – IEC, bêtabloqueurs, anti-aldostérone et inhibiteurs mixtes de la néprilysine et récepteurs Ag2 – contrairement à l'IC à FE réduite (IC-FER) où ces mêmes molécules sont très efficaces [1, 2]. Certains auteurs ont pu considérer qu'il existe un continuum physiopathologique entre IC-FEP et IC-FER [3]. La plupart des experts s'accordent au contraire sur une physiopathologie différente entre ces deux formes d'IC avec assez peu de patients "transitant" d'une forme à l'autre, la zone de transit pour ces patients étant probablement la FE dite "intermédiaire".

La différence la plus évidente pour le clinicien est un remodelage ventriculaire très différent (dilatation VG *versus* remodelage concentrique). Cette distinction a été à nouveau et récemment illustrée à l'aide d'approche "moderne" de type protéomique montrant des profils de marqueurs protéiques sanguins (marqueurs de processus physiopathologiques) très différents entre IC-FEP

et FE réduite [4]. Par ailleurs, on considère qu'il existe plusieurs sous-groupes d'IC-FEP aux mécanismes physiopathologiques distincts et non pas une seule entité homogène d'IC-FEP [3] comme l'est dans une certaine mesure l'IC à FEVG réduite. Pour exemple caricatural, l'IC hypertensive et l'amylose cardiaque ont des mécanismes très différents alors même que les patients concernés peuvent être tous répertoriés comme souffrant d'IC-FEP.

L'IC-FEP a longtemps été considérée comme étant essentiellement une maladie de la diastole ventriculaire gauche et nommée IC "diastolique". Le terme d'IC-FEP est préféré de nos jours car sa physiopathologie est plus complexe. D'un point de vue mécanistique, plusieurs modèles coexistent (*fig. 1*) et ne s'opposent pas [2]. Le premier modèle est évidemment hémodynamique, lié à la rigidité vasculaire puis ventriculaire avec perte d'adaptabilité cardiovasculaire au stress. Un second, plus récent, souligne un rôle majeur de l'inflammation systémique et ses conséquences biologiques cardiovasculaires progressives. Par ailleurs, on note un rôle majeur des comorbidités – hypertension artérielle [HTA], diabète, anémie, insuffisance rénale, arythmie – chez la

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

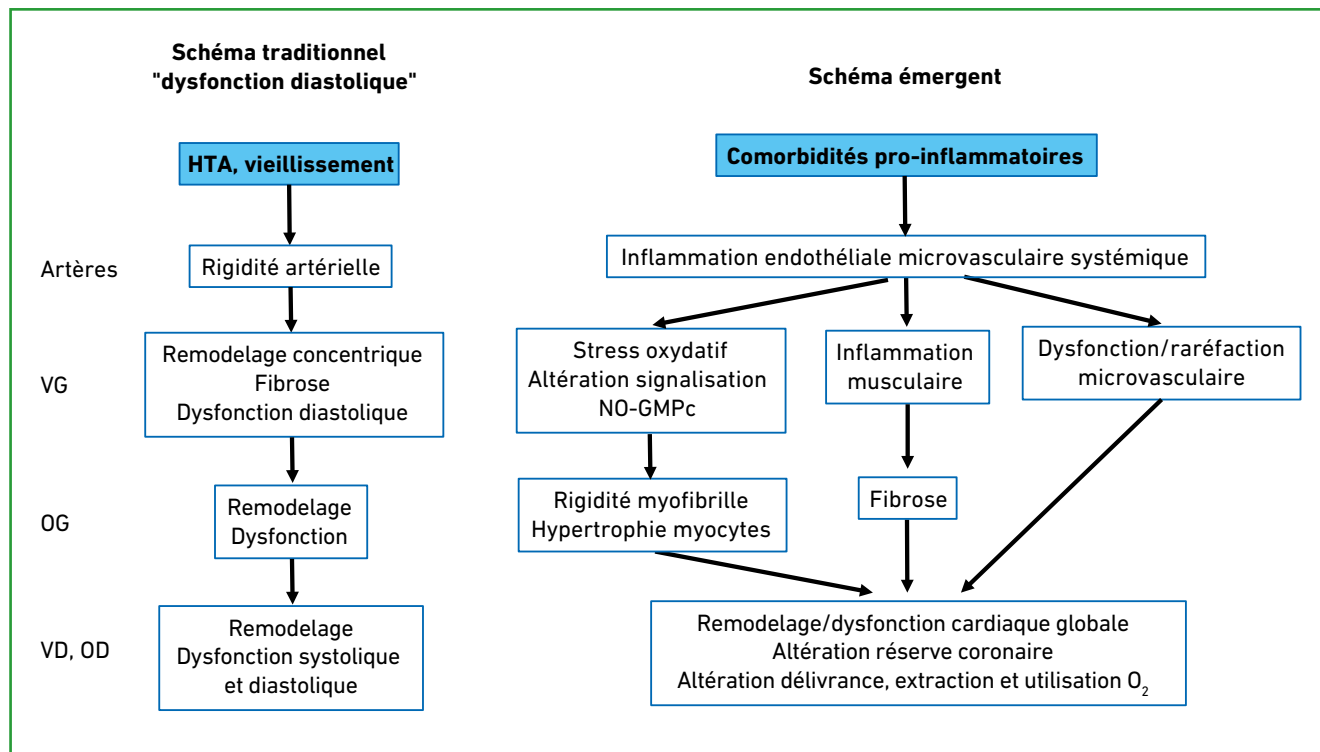


Fig. 1 : Schématisation des modèles physiopathologiques dans l'IC-FEP.

plupart de ces patients et cela est traité dans un autre chapitre. Enfin, il existe des cardiopathies infiltratives dont la physiopathologie est assez spécifique : l'exemple caricatural en est l'amylose.

FE préservée n'est pas synonyme de contractilité normale ni de débit cardiaque normal

La FE ventriculaire est un reflet très imparfait de la contractilité, dépendant notamment des conditions de charge. Il existe en échographie des indices de fonction "systolique", considérés comme moins imparfaits car plus sensibles, moins dépendants de modèles mathématiques pour leur mesure et moins dépendants des conditions de charge, tels le *strain* longitudinal global (SLG), qui est mesuré en routine en échographie, ou le *strain* circonférentiel global (SCG) et la torsion qui restent actuellement plus difficiles à mesurer.

Le raccourcissement longitudinal du VG, essentiellement dû aux fibres sous-endocardiques, est très précocement altéré [5]. La FEVG reste conservée car le raccourcissement circonférentiel et la torsion VG demeurent longtemps normaux, voire augmentés. Le rapport SLG sur SCG a ainsi été proposé comme indice précoce d'IC-FEP.

Par ailleurs, le débit cardiaque peut être diminué au repos et l'est très souvent à l'effort. En effet, le volume VG est parfois diminué dans l'IC-FEP en raison d'un remodelage concentrique du VG d'origine hypertensive ou lié au vieillissement, et donc le volume éjecté est diminué malgré une FEVG normale, d'où un débit abaissé même au repos. À l'effort, il a été montré un défaut de réserve inotrope et chronotrope chez la plupart de ces patients, d'où un débit cardiaque insuffisant à l'effort, et ce malgré une "FEVG normale" [6]. Cela peut évidemment participer aux symptômes d'effort.

Rigidité vasculaire et ventriculaire, défaut de réserve de remplissage ventriculaire

C'est le modèle classique pour expliquer l'IC-FEP [2, 6-8]. Le *primum movens* est alors l'hypertension artérielle – quasi constante chez ces patients – plus ou moins associée au vieillissement artériel et d'autres comorbidités comme le diabète et l'obésité qui induisent une dysfonction endothéliale vasculaire, un épaissement et une fibrose vasculaires, une augmentation de la rigidité artérielle et une augmentation de la postcharge du VG. Cela peut être documenté en clinique par l'analyse de vélocité de l'onde de pouls carotido-fémorale et par celle de la pression aortique centrale par tonométrie ou encore par la distensibilité aortique en IRM. En cas de stress (effort physique, stimulation catécholergique...), cette rigidité artérielle accrue et la dysfonction endothéliale (défaut de vasodilatation) induisent une augmentation de l'élastance artérielle et

de la postcharge ainsi qu'une réponse exagérée de la pression artérielle systolique en situation de stress.

Face à l'augmentation chronique de la postcharge, le VG se remodèle de façon concentrique, avec ou sans hypertrophie vraie, et subit une altération de sa relaxation, anomalie constante et induisant un défaut de remplissage VG en protodiastole. Par ailleurs, ce remodelage s'associe à de la fibrose périvasculaire et périmyocytaire, surtout dans les couches sous-endocardiques qui sont moins bien perfusées et davantage soumises à l'augmentation des contraintes pariétales. Cette fibrose induit une augmentation de la rigidité diastolique et donc un défaut de la distensibilité, et *in fine* une altération du remplissage avec augmentation de la pression VG télédiastolique sans augmentation du volume télédiastolique.

Le degré d'augmentation des pressions de remplissage VG peut être évalué par le degré de dilatation de l'oreillette gauche et par les paramètres Doppler pulsé et

tissulaire au niveau mitral. L'importance de ces anomalies est très variable. Parfois évidentes au repos, elles peuvent ne l'être qu'en cas d'augmentation de la volémie (excès de sel, arrêt des diurétiques...) ou de la postcharge (stress physique ou psychologique). C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles un écho-Doppler d'effort est conseillé pour le diagnostic quand l'examen de repos n'est pas concluant [1]. Il y a de façon constante un défaut de la réserve de remplissage du VG face aux modifications importantes des conditions de charge. Lorsqu'il est associé au défaut de réserve inotrope, cela induit une défaillance de la loi de Starling avec une absence d'augmentation du volume d'éjection systolique en réponse à l'augmentation de la précharge et cela contribue à limiter la capacité fonctionnelle des patients (fig. 2).

L'augmentation excessive et brutale de la pression de remplissage du VG, classiquement au-delà de 35 mmHg, peut induire un œdème pulmonaire. L'augmentation chronique, plus modeste, de cette pression de remplis-

sage diastolique se reporte dans l'OG, qui se remodèle également, et dans la circulation pulmonaire. À terme, une élévation de la pression artérielle pulmonaire s'installe avec son éventuel retentissement en amont sur le ventricule droit et la pression veineuse centrale.

Inflammation systémique, cause initiale de l'IC-FEP ?

Les comorbidités retrouvées presque constamment dans l'IC-FEP, comme le diabète, l'HTA, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'anémie, l'insuffisance rénale et l'obésité, induisent une inflammation endothéliale microvasculaire, systémique, de bas grade [9]. Cette inflammation a été proposée comme un mécanisme essentiel conduisant à une inflammation du myocarde et des muscles squelettiques dans l'IC-FEP [10]. À l'inverse, dans l'IC à FE réduite, le *primum movens* se situe au niveau du muscle cardiaque lui-même (infarctus, cardiomyopathie...) et l'inflammation systémique, qui est également constante, est secondaire à l'IC et à son aggravation.

Au niveau du myocarde de l'IC-FEP, cette inflammation et ses médiateurs – IL1, IL6, TNF α , ST2, pentraxine 2 – induisent au niveau endothélial la production de radicaux libres et une baisse de production de monoxyde d'azote (NO), puis, au niveau des cardiomyocytes, une altération de la signalisation liée à l'activité guanylate cyclase avec baisse de la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et de l'activité protéine kinase G (fig. 3). Cela induit une réponse hypertrophique d'une part et, d'autre part, une augmentation de la rigidité des cardiomyocytes. Le degré de rigidité des cardiomyocytes est étroitement lié à de grandes protéines de structure et de soutien des cardiomyocytes appelées les titines. Leur degré de phosphorylation et le type d'isoforme sont directement modulés par la protéine kinase G (PKG). Dans l'IC-FEP, le

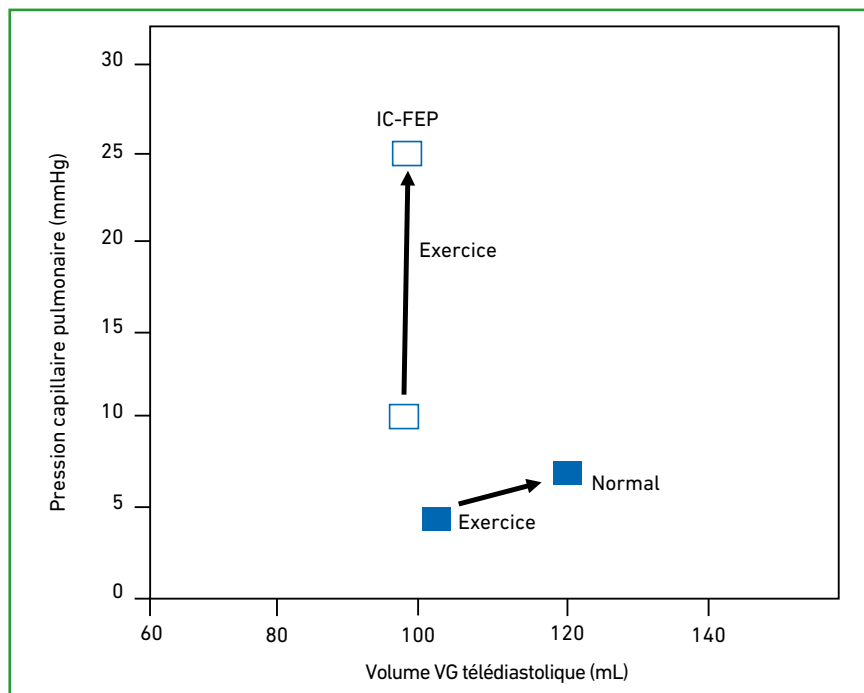


Fig. 2 : Schématisation de la dysfonction diastolique VG et de son défaut de réserve lors d'un test d'effort.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

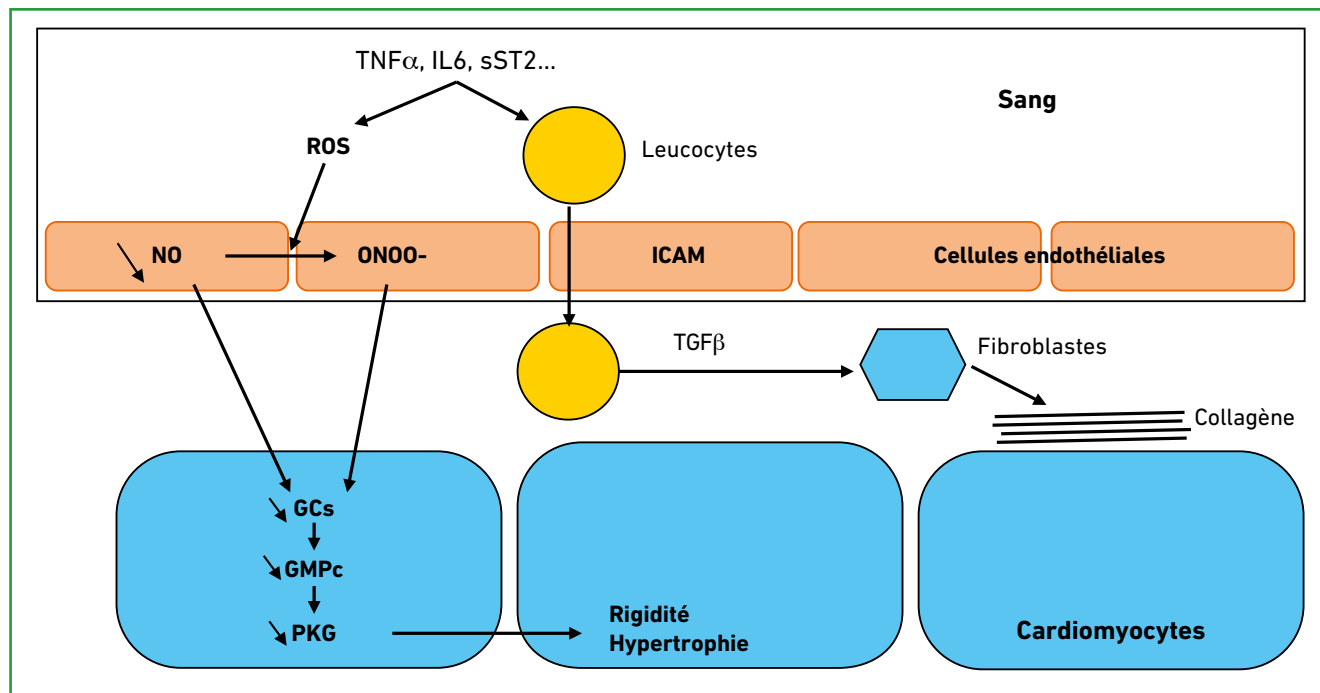


Fig. 3 : Schématisation du rôle initial et prééminent de l'inflammation dans l'IC-FEP.

défaut d'activité PKG induit un défaut de phosphorylation de ces titines et un *switch* d'isoforme, directement associés à l'augmentation de rigidité [11].

Par ailleurs, l'activation endothéliale et les leucocytes circulants génèrent une activation des fibroblastes cardiaques, *via* le TGFβ, qui se transforment en myofibroblastes aboutissant à la synthèse excessive de collagène et donc de fibrose (fig. 3). Enfin, l'inflammation microvasculaire coronaire altère la fonction endothéliale microvasculaire, provoque une raréfaction de la densité microvasculaire et, au final, altère la réserve coronaire [12]. Des altérations similaires sont observées au niveau des muscles squelettiques avec une réduction de la délivrance et de l'utilisation de l'oxygène.

Incompétence chronotrope à l'effort

Une incompétence chronotrope est fréquemment observée dans l'IC-FEP (jusqu'à 30 % des cas). En raison du

remodelage concentrique et de cavités ventriculaires non dilatées, cette incompétence chronotrope se traduit par un défaut d'augmentation du débit cardiaque à l'effort. Cette insuffisance chronotrope n'est pas spécifique de l'IC et peut aussi être liée à un diabète ou à une amylose par exemple. Sa définition n'est pas consensuelle. On retient habituellement une absence d'accélération de la fréquence cardiaque (FC) au-delà de 80 % de la fréquence maximale théorique. Un façon simple et peut-être plus complète d'exprimer cette insuffisance chronotrope est d'apprécier la réserve de FC avec la formule $(FC_{\text{maxi observée}} - FC_{\text{repos}}) / (FMT - FC_{\text{repos}})$ et en retenant aussi un seuil pathologique de 80 %.

L'estimation de la fréquence maximale théorique (FMT) est également sujette à débat et peut être prédite par la formule d'Astrand qui est la plus connue $(220 - \text{âge})$ ou par la formule de Jones qui serait plus précise chez les sujets âgés $(210 - 0,66 \times \text{âge})$. Enfin, la façon la plus objective de préciser le rôle de cette insuffisance chronotrope est de réaliser

un test d'effort avec mesure des échanges gazeux (VO_2) et d'apprécier la relation FC/VO_2 du patient en fonction de la relation théorique (méthode de Wilkoff).

IC-FEP et dysfonction ventriculaire droite

En cas d'IC-FEP, le rôle du cœur droit n'est pas intuitif. Néanmoins, la dysfonction ventriculaire droite dans l'IC-FEP y a été identifiée comme fréquente (20 à 50 % des cas selon le type de paramètres écho/IRM utilisé) et aggravante dans le pronostic [13]. Sa présence explique aussi en partie la fréquence des présentations cliniques d'IC-FEP sous forme d'IC globale voire d'anasarque, présentations parfois déroutantes en cas de FEVG normale. Les mécanismes de cette dysfonction ventriculaire droite sont :

- hémodynamique : l'augmentation des pressions de remplissage du côté gauche et de la pression capillaire pulmonaire provoque l'apparition progressive d'une hypertension artérielle pulmonaire de type post-capillaire et au final d'une dys-

fonction VD par surcharge de pression avec un remodelage plutôt excentrique (contrairement au VG);

- rôle de l'inflammation systémique liée aux comorbidités, telles que précédemment évoquées pour le VG, qui peut toucher le VD. Cette inflammation, notamment en cas de BPCO, peut aussi induire ou aggraver une maladie vasculaire pulmonaire, et aggraver l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec une participation "précapillaire";
- interdépendance VG-VD : environ 1/3 de la performance systolique du VD est lié à la seule contraction du VG. Or, même en cas de FEVG normale, on a précédemment rappelé que la fonction contractile VG est souvent altérée, et cela retentit donc sur le VD par ce mécanisme d'interdépendance. Dans le sens inverse, l'augmentation des pressions de remplissage VD aggrave la dysfonction diastolique VG *via* ce mécanisme d'interdépendance en diastole;
- rôle de la fibrillation atriale : indépendamment des effets néfastes de la perte de la systole atriale et d'une fréquence cardiaque souvent excessive, la dilatation atriale droite peut induire une fuite tricuspide fonctionnelle importante;
- rôle d'une stimulation VD : la sonde peut causer ou aggraver une fuite tricuspide et l'asynchronisme lié à une stimulation VD peut aussi être un facteur aggravant de dysfonction ventriculaire, notamment *via* la perte du rôle de la contraction septale décrite précédemment dans l'interdépendance VG-VD.

Dysfonction atriale, fibrillation atriale, un acteur majeur dans l'IC-FEP

L'altération constante de la relaxation et du phénomène de succion post-éjectionnel, et donc du remplissage "protodiastolique" VG (trop lent, trop tardif), est compensée partiellement par le remplissage en fin de diastole dont l'importance est liée à la fonction systolique de l'OG [14, 15]. La fibrillation atriale est très fréquente dans l'IC-FEP en raison

de l'âge et des comorbidités – diabète, HTA, obésité – et évidemment aussi en conséquence du remodelage atrial induit par l'IC et l'élévation des pressions de remplissage. Une dysfonction atriale – détectée par la mesure du *strain* atrial – est précoce et semble même précéder la dysfonction diastolique VG chez beaucoup de patients.

La perte de la systole atriale, voire même la seule dysfonction atriale, serait donc un facteur aggravant majeur dans l'IC-FEP. Enfin, il a été observé des cas d'asynchronisme interatrial dans l'IC-FEP, probablement secondaire au remodelage des oreillettes, retardant la systole atriale gauche dont la contribution au remplissage VG disparaît et peut même avoir un effet délétère [16].

Mécanismes de la rétention hydrosodée

L'œdème pulmonaire de l'IC à FEVG préservée peut être uniquement ou essentiellement redistributif, c'est-à-dire à volémie constante, sans rétention hydrosodée préalable. Cela est lié à une augmentation brutale et majeure de la pression de remplissage VG lors d'un stress par exemple. À côté de ces situations relativement fréquentes et caricaturales, l'IC-FEP s'associe, comme l'IC à FE réduite, à des manifestations de rétention hydrosodée.

Dans l'IC à FE réduite, la baisse de pression de perfusion rénale est un mécanisme clé de la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et de la réabsorption hydrosodée au niveau rénal. Dans l'IC-FEP, ces mécanismes existent aussi malgré une pression artérielle qui n'est pas diminuée le plus souvent (voire élevée). La dysfonction endothéliale et l'inflammation systémique induisent une hypoperfusion rénale et la dysfonction VD induit une augmentation de la pression veineuse et une congestion veineuse qui altère la fraction de filtration rénale.

IC-FEP et déconditionnement musculaire périphérique

Les anomalies du muscle squelettique sont une caractéristique souvent négligée mais cliniquement importante chez les patients IC-FEP : des anomalies de la masse musculaire, de sa composition, de la densité capillaire et du métabolisme oxydatif ont été décrits [17]. L'extraction d'O₂ dans les tissus périphériques peut aussi être altérée en raison de la dysfonction endothéliale. Les anomalies des muscles squelettiques peuvent également contribuer à l'intolérance à l'exercice en raison d'une suractivation du système nerveux autonome (Piepoli et Crisafulli, 2014).

L'atrophie musculaire conduit à une sensibilité accrue des métaborécepteurs musculaires, ce qui active en retour un système appelé "ergoreflex" [18]. L'ergoreflex favorise l'hyperventilation, provoquant l'arrêt prématuré de l'exercice en raison de la dyspnée. Les bénéfices de l'entraînement physique ont été bien décrits dans l'IC-FER mais sont moins bien documentés dans l'IC-FEP.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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 Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. REDFIELD MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2016;375:1868-1877.
3. PAULUS WJ, TSCHÖPE C, SANDERSON JE *et al*. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007;28:2539-2550.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

4. TROMP J, WESTENBRINK BD, OUWERKERK W *et al.* Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:1081-1090.
5. YIP G, WANG M, ZHANG Y *et al.* Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*, 2002;87:121-125.
6. HAYKOWSKY MJ, TOMCZAK CR, SCOTT JM *et al.* Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*, 2015;119:739-744.
7. ZILE MR, BAICU CF, GAASCH WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*, 2004;350:1953-1959.
8. LAM CS, ROGER VL, RODEHEFFER RJ *et al.* Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*, 2007;115:1982-1990.
9. DUBROCK HM, ABOUEZZEDDINE OF, REDFIELD MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*, 2018;13:e0201836.
10. PAULUS WJ, 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.
11. ZILE MR, BAICU CF, IKONOMIDIS JS *et al.* Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*, 2015;131:1247-1259.
12. MOHAMMED SF, HUSSAIN S, MIRZOYEV SA *et al.* Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015;131:550-559.
13. GORTER TM, VAN VELDHUISEN DJ, BAUERSACHS J *et al.* Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:16-37.
14. VIEIRA MJ, TEIXEIRA R, GONCALVES L *et al.* Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:463-478.
15. SANTOS AB, ROCA GQ, CLAGGETT B *et al.* Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2016;9:e002763.
16. EICHER JC, LAURENT G, MATHÉ A *et al.* Atrial dyssynchrony syndrome: an overlooked phenomenon and a potential cause of 'diastolic' heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:248-258.
17. KITZMAN DW, NICKLAS B *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:H1364-1370.
18. PIEPOLI MF, KACZMAREK A, FRANCIS DP *et al.* Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation*, 2006;114:126-134.

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