



COURTE REVUE

Le dysfonctionnement ventriculaire droit dans l'hypertension artérielle pulmonaire

Right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension

S. Duong-Quy^{1,2,3}, C. Duong-Ngo²

¹: Service de Physiologie - Explorations Fonctionnelles. Hôpital Cochin. Paris

²: UPRES2511 - Université Paris Descartes. France

³: Collège de Médecine de Lam Dong. Vietnam

SUMMARY

Remarkable progress have been made in the pathophysiologic understanding and therapy of pulmonary hypertension (PH) over the past decades. Several studies focused on the role of genetic factors predisposing to PH and therapeutic biomarkers have shown encouraging results.

However, PH remains incurable disease with poor prognosis. Existence of other co-morbidities worsens the dramatic evolution of PH. Thus, despite optimal treatment, the median survival of patients with PH is still very modest. New knowledge about the role of right ventricle (RV) in the adaptive response to persistent afterload in PH gives an essential therapeutic approach to the disease.

Recent studies have demonstrated that RV has a crucial role in respond to increase of pulmonary arterial pressure (PAP) at rest and effort in patients with PH. However, the adaptive response of RV and its implicated therapy in PH have not been well studied. It is necessary to determine the role of RV dysfunction in physiopathogenesis and treatment of patients with PH in advanced stages.

KEYWORDS: Pulmonary hypertension, right ventricular, right ventricular dysfunction, pulmonary arterial pressure

RESUME

Des progrès remarquables ont été obtenus de ces dernières décennies dans la physiopathologie et le traitement des patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP). Plusieurs études, ciblées sur le rôle des facteurs génétiques prédisposant à l'HTP et celui des biomarqueurs thérapeutiques ont montré des résultats encourageants.

Cependant, l'HTP reste la maladie incurable avec le pronostic péjoratif. La présence des autres co-morbidités aggravent l'évolution dramatique de l'HTP. Ainsi, malgré le traitement optimal, la survie moyenne des patients atteints d'HTP est encore très modeste. Nouvelles connaissances sur le rôle du ventricule droit (VD) dans la réponse adaptative à la post-charge persistant dans l'HTP apporte une approche thérapeutique incontournable de la maladie.

Des études récentes ont montré que le VD a un rôle important dans la réponse à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) au repos et à l'effort chez les patients atteints d'HTP. Cependant, la réponse adaptative du VD ainsi que son application thérapeutique dans l'HTP n'a pas encore bien étudiée. Il est donc nécessaire de déterminer le rôle du dysfonctionnement ventriculaire droit et son application thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'HTP au stade avancé.

MOTS CLES: Hypertension pulmonaire, ventricule droit, dysfonctionnement ventriculaire droit, pression artérielle pulmonaire

Auteur correspondant: Dr DUONG-QUY Sy. Service des EFR. Hôpital Cochin. 27, Rue du Faubourg St Jacques. Paris
E-mail: sy.duong-quy@cch.aphp.fr

INTRODUCTION

Le rôle du ventricule droit (VD) a longtemps été considéré comme négligeable, simple conduit passif entre la circulation veineuse systémique et la circulation pulmonaire. En fait, les progrès dans la compréhension de la physiologie cardiovasculaire ont permis d'établir le rôle prédominant du VD dans le maintien des basses pressions dans la circulation artérielle pulmonaire.

Des études récentes ont montré que le VD a un rôle **important dans la réponse à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) au repos et à l'effort chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP)**. Cependant, la réponse adaptative du VD ainsi que son application thérapeutique dans l'HTP n'a pas encore bien étudiée.

RÔLE DU VENTRICULE DROIT (VD) DANS LA CIRCULATION PULMONAIRE

La caractéristique de la circulation droite est un fonctionnement à basse pression et à basses résistances, grâce à la très grande distensibilité de la circulation pulmonaire, et une anatomie fonctionnelle très différente de celle du ventricule gauche (VG). La forme du VD a une géométrie complexe. Les particularités anatomiques se traduisent par un mouvement de contraction du VD différent de celui du VG. La finesse de la paroi libre du VD joue un grand rôle dans les particularités de sa fonction.

Le VD est plus sensible aux variations de postcharge que le VG. Cependant, le débit cardiaque droit est maintenu jusqu'à une augmentation de la PAP moyenne à 40 mmHg [1].

REPONSE DU VENTRICULE DROIT (VD) A L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP)

L'obstacle du lit vasculaire pulmonaire entraîne une augmentation de la pression systolique du VD qui peut atteindre 60 mmHg sans décompensation circulatoire: c'est la plus haute postcharge tolérable. Les conséquences hémodynamiques en deçà de ce seuil associent une chute du débit cardiaque et de la pression aortique qui dépendent du niveau de pression dans l'artère pulmonaire.

Une faible élévation de pression au-delà de ce seuil s'accompagne d'une très rapide décompensation circulatoire avec une augmentation des pressions télédiastoliques du VD [2]. **L'augmentation de la pression télédiastolique est donc une des caractéristiques principales de la physiopathologie du VD**

la réponse à l'augmentation de la postcharge (vue dans l'HTAP). La faible épaisseur de la paroi libre explique enfin la facilité avec laquelle l'augmentation de la pression intraventriculaire droite déforme le VD, altérant ainsi la synchronisation de la contraction myocardique en situation aiguë.

L'augmentation rapide de la postcharge est due à l'hypokinésie et à la dilatation du VD. Cependant, avec l'augmentation graduelle de la PAP, le VD est capable d'obtenir une substantielle hypertrophie de sa paroi libre et sa forme contractile. Dans ces conditions, la fonction du VD peut être maintenue face à l'augmentation critique de la PAP. Mais, dans la plus part de cas d'HTP, la PAP augmente plus rapidement que la capacité d'adaptation hypertrophique du VD. Cette dernière est caractérisée par l'augmentation de la taille et la diminution de la force contractile du myocarde.

Par conséquent, le VD dont la fonction est réservée **au début du développement de l'HTP, deviendra dilaté et hypokinétique avec diminution du débit cardiaque dans l'évolution de l'HTP. De plus, la détérioration de la fonction du VD est aggravée par la persistance de l'ischémie du myocarde due à l'augmentation de la consommation d'oxygène (liée à la pression pariétale élevée) et à la diminution de la perfusion coronarienne (liée à la réduction de la pression de remplissage), et à la régurgitation tricuspide à la diastole.**

Des études récentes ont montré que la réponse adaptative du VD à l'augmentation de la postcharge persistant dans l'HTP déterminerait la tolérance à l'effort, évaluée par la classification fonctionnelle de NYHA, et la survie des patients. Cependant, chez les patients atteints d'HTP, la réponse adaptative du VD est très variable d'un patient à l'autre, expliquant donc l'inhomogénéité de la réponse thérapeutique.

DETERMINANTS DE LA REPONSE HYPERTROPHIQUE DU VENTRICULE DROIT

Les facteurs déterminants de la réponse du VD à la surcharge de pression dans l'HTP sont encore discutables. L'analyse histologique des prélèvements biopsiques de l'endomyocarde des patients atteints d'HTP ont montré qu'il y avait une augmentation de l'expression génique de la chaîne lourde de la β -myosine (β -MHC) et une diminution du niveau de l'expression de l'ARNm α -MHC par rapport aux contrôles [3]. En plus, il a été démontré que l'expression des récepteurs β -1 adrénergiques et ceux de l'angiotensine-II de type 1 (AT1) était diminuée dans le VD des patients atteints d'HTP avec défaillance cardiaque droite [4].

La diminution de l'expression de ces récepteurs a probablement contribué à la réponse adaptative de la surexpression du système adrénergique et de l'angiotensine dans le dysfonctionnement des myocytes, de l'apoptose, et du remodelage ventriculaire.

L'autre facteur déterminant de la réponse adaptative du VD dans l'HTP est le polymorphisme génétique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). La déplétion homozygote de l'ECA (D/D) a été retrouvée chez les patients atteints d'HTP. Le génotype (ECA-D/D) a été associé à un meilleur débit cardiaque, une basse pression auriculaire droite, et une bonne classification fonctionnelle de NYHA [5, 6].

ROLE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE DROITE DANS LA SURVIE DES PATIENTS

Plusieurs études ont montré que la mortalité élevée des patients atteints d'HTP était liée à la chute du débit cardiaque avec défaillance circulatoire. Elles montraient que les index fonctionnels de base du VD tels que la pression moyenne de l'oreillette droite, l'index cardiaque, la pression télédiastolique du VD, et la saturation d'oxygène veineuse mixée étaient les facteurs prédictifs de la survie des patients [7, 8]. Ainsi, l'évaluation de la fonction ventriculaire droite dans l'HTP est aussi importante que la mesure de la PAP par le cathétérisme. Récemment, plusieurs méthodes non invasives ont été utilisées dans l'évaluation de la fonction du VD au cours de l'HTP ainsi que sa réponse thérapeutique.

BIOMARQUEURS DU DYSFONCTIONNEMENT VENTRICULAIRE DROIT

Actuellement, les biomarqueurs tels que le BNP (brain natriuretic peptide) et la troponine ont été largement utilisés dans l'évaluation de la fonction du VD. Le BNP est libérée par les oreillettes et ventricules en réponse aux différents stimuli comme la distension myocardique, la tachycardie, et l'hypoxie. La concentration plasmatique élevée du BNP est un facteur prédictif péjoratif de l'insuffisance cardiaque [9]. Elle est corrélée positivement à la pression auriculaire droite et négativement à l'index cardiaque [10].

Chez les patients qui ont une concentration plasmatique du BNP inférieure à 150 pg/ml au moment du diagnostic de l'HTP, la survie à 2 ans est meilleure que ceux qui ont un taux de BNP élevé [11]. De plus, l'échec de baisser le taux de BNP inférieur à 180 pg/ml est corrélé à une mortalité élevée à deux ans. Ainsi, le BNP plasmatique peut être utilisée comme

biomarqueur du retentissement de l'HTP sur le VD. L'augmentation progressive du taux de BNP permet de prédire l'insuffisance ventriculaire droite et la nécessité d'un traitement optimal.

La troponine est un autre biomarqueur potentiel, utilisée dans l'évaluation du dysfonctionnement ventriculaire droit chez les patients atteints d'HTP. Il est démontré que le taux plasmatique de la troponine augmentait lorsque la demande en oxygène du myocarde était supérieure à son apport. Chez les patients avec HTP progressive, l'augmentation de la pression dans le VD induit une augmentation de la pression pariétale du VD et une consommation accrue en oxygène. Ce phénomène est aggravé par la diminution de la perfusion coronarienne lié au bas débit cardiaque chez ces patients. Dans ces conditions, un taux élevé de la troponine était retrouvé chez les patients atteints d'HTP dont le taux de survie à 2 ans était plus bas que ceux avec un taux de troponine normal ou bas [12].

APPROCHES CLINIQUES DU DYSFONCTIONNEMENT VENTRICULAIRE DROITE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HTP

Manifestations cliniques

Les principaux signes et symptômes du dysfonctionnement ventriculaire droit prédominent à l'effort avec la dyspnée, la douleur thoracique et le syncope. Ils sont liés au déficit du débit cardiaque qui est mal adapté à l'effort. L'examen clinique retrouve souvent des signes d'insuffisance cardiaque droite avec un VD hypertrophique et dilaté.

Approches thérapeutiques

Dans l'HTP, le but principal du traitement est ciblé sur la baisse de la PAPm par les vasodilatateurs et la prévention du remodelage vasculaire par les antiproliférateurs afin d'améliorer la capacité à l'effort et la survie des patients. Dans l'HTP avec dysfonctionnement du VD, la stratégie thérapeutique est basée sur la triade suivante: conservation de la fonction ventriculaire droite, amélioration de la capacité à l'effort, réduction de l'œdème liée à la rétention circulatoire.

L'hypoxie chronique et ses comorbidités

En effet, le dysfonctionnement du VD pourrait être amélioré grâce à la correction de l'état hypoxique chronique. Le dernier joue un rôle important dans la vasoconstriction et le remodelage vasculaire pulmonaire. L'hypoxie est à l'origine de la production excessive des facteurs de croissance tels que l'ET-1 et la TGF- β , impliqués dans la physiopathologie de l'HTP. L'hypoxie est également impliquée dans la diminution de la production du NO (monoxyde d'

azote), le principal acteur de la vasodilatation [13]. De plus, elle altère la contractilité du VD par son effet sur la modification de la structure du myocarde. **Le traitement précoce par l'oxygénothérapie** semble nécessaire à ce stade.

En dehors de l'état hypoxémique chronique impliqué dans la physiopathologie de l'HTP, il est indispensable d'éliminer les autres étiologies qui aggravent l'hypoxie au niveau pulmonaire et systémique. Les deux autres co-morbidités associées à une hypoxémie nocturne sont le syndrome d'apnées-hyponées du sommeil (SAHOS) et l'hypoventilation alvéolaire. Ces pathologies aggravent l'état hypoxémique chronique par la libération des catécholamines et par la réduction de la réponse vasodilatatrice des artérioles pulmonaires et systémiques pendant le sommeil [14]. Ainsi, la polysomnographie doit être réalisée de façon systématique chez les patients avec l'HTP. **En outre, l'efficacité du traitement par la pression positive continue (PPC) dans la modulation de la PAPm a été démontrée [15].**

La rétention circulatoire

Au stade avancé de l'HTP, la rétention circulatoire droite avec l'œdème des membres inférieurs, la congestion hépatique et l'ascite doit être corrigée par les diurétiques. Cependant, il faut être très prudent dans la décision de la mise en route d'un traitement diurétique car il faut assurer une précharge suffisante pour le VD. Chez les patients, il est nécessaire de garder la pression de remplissage un peu élevée afin de maintenir le débit cardiaque adéquat.

La contractilité du VD

L'effet bénéfique des agents inotropes positifs dans le traitement de l'insuffisance ventriculaire droite liée à l'HTP a déjà été démontré [16].

CONFLIT D'INTERÊTS

Aucun.

REFERENCES

1. Lee JC, Halloran KH, Taylor JFN et al. Coronary flow and myocardial metabolism in newborn lamb: effects of hypoxemia and acidemia. *Am J Physiol* 1973;244: 1381-7
2. Reller MD, Morton MJ, Giraud GD, Wu DE, Thornberg KL. Severe right ventricular pressure loading in fetal sheep augments global myocardial blood flow to submaximal levels. *Circulation* 1992 ; 86 : 581-8
3. Miyata S, Minobe W, Bristow MR, Leinwand LA. Myosin heavy chain isoform expression in the failing and nonfailing human heart. *Circ Res*. 2000 ; 86(4):386-90.
4. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest*. 1997 Nov 1;100(9):2315-24.
5. Abraham WT, Reynolds MV, Badesch DB, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with primary pulmonary hypertension: increased frequency and association with preserved haemodynamics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003 ; 4(1):27-30.

Le résultat de l'étude précédente, basée sur un nombre limité des patients, a montré qu'à la phase aigüe, le débit cardiaque a été amélioré après injection intraveineuse de digoxine [16]. En dehors de son effet vasodilatateur et anti remodelage, les analogues de la prostacycline améliorent aussi le débit cardiaque grâce à son effet sur la contractilité du VD. **A la phase terminale de l'insuffisance cardiaque droite chez les patients atteints d'HTP, la dobutamine et la milrinone pourraient être utilisées comme traitement de secours.**

La septostomie

Au stade avancé, la septostomie auriculaire est réalisée afin d'améliorer la charge de volume et de pression du VD [17]. Cette technique améliore les symptômes cliniques, l'index cardiaque, et la capacité d'effort chez les patients atteints d'HTP évoluée [18]. **Cependant, l'hypoxémie induite par la communication droite - gauche établie par cette technique d'intervention, est souvent irréversible et réfractaire à l'oxygénothérapie.**

CONCLUSIONS

Malgré des progrès remarquables dans la connaissance sur la physiopathologie et dans le traitement de l'HTP ces dernières années, **l'HTP reste une maladie incurable de pronostic péjoratif [19, 20]. Dans cette maladie, la principale cause de mortalité n'est pas liée à l'handicape respiratoire mais due à la défaillance cardiaque liée au dysfonctionnement ventriculaire droit.** Malheureusement, la réponse adaptative du cœur droit à la postcharge élevée varie selon l'individu. **Il est donc nécessaire de déterminer le rôle du dysfonctionnement ventriculaire droit et son application thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'HTP au stade avancé.**

6. Hoepfer MM, Tacacs A, Stellmacher U, Lichtinghagen R. Lack of association between angiotensin converting enzyme (ACE) genotype, serum ACE activity, and haemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension. *Heart*. 2003 ; 89(4):445-6.
7. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation*. 1994 ; 89(4):1733-44.
8. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest*. 1987 ; 91(5):675-81.
9. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(3):149-54.
10. Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 ; 43(5):764-70.
11. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000 ;102(8):865-70.
12. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000 ;102(8):865-70.
13. Berkenbosch JW, Baribeau J, Perreault T. Decreased synthesis and vasodilation to nitric oxide in piglets with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000 ; 278(2):L276-83.
14. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003 ; 26(1):15-9.
15. Sajkov KD, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 152-158.
16. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998 ; 114 (3) : 787-92.
17. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Combined atrial septostomy and oral sildenafil for severe right ventricular failure due to primary pulmonary hypertension. *Hong Kong Med J* 2004 ; 10(4) : 281-4.
18. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32(2): 297-304.
19. AT Dinh-Xuan, S Duong-Quy. New international guidelines on pulmonary hypertension. *Rev Mal Respir* 2010; 27 (2), 110.
20. Dao P, Montani D, Duong-Quy S, Dinh-Xuan AT. Cellular signalling pathways and pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Rev Mal Respir* 2006; 23 (1 Suppl):3S75-83