

## 🕒 XIIème journée normande d'anesthésie-réanimation

# Physiopathologie et biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque

Docteur Fabrice BAUER, CHU ROUEN

L'insuffisance cardiaque se caractérise par des anomalies structurelles du myocarde et/ou de la fonction conduisant aux symptômes habituels : dyspnée, fatigue. La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est complexe ; les différents mécanismes délétères sont intriqués. Toutefois, il existe un dénominateur commun qui est le remodelage ventriculaire gauche dans lequel la taille, la configuration et la fonction du myocarde sont profondément perturbées. L'insuffisance cardiaque débute toujours par un mécanisme initiateur.

## 1. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

**Le mécanisme initiateur** : Le mécanisme initiateur est soit génétique ou acquis, chronique ou aigu, par surcharge en pression ou destruction myocytaire. Selon la vitesse de constitution de l'insuffisance cardiaque, le patient peut rester asymptomatique pendant longtemps. C'est malheureusement à ce stade infraclinique qu'il serait souhaitable d'agir sur le remodelage ventriculaire gauche même si les preuves d'une quelconque efficacité thérapeutique sont peu rapportées dans la littérature.

**Réponse à l'agression myocardique : le remodelage ventriculaire** : La réparation d'un tissu organique est un phénomène universel afin d'assurer la survie de l'individu. Au niveau cardiaque, les mécanismes adaptatifs sont 1) fonctionnels ou hémodynamiques avec la conservation d'un débit et d'une pression artérielle compatible avec la vie et 2) tissulaires, peu différents des autres organes, marqués par l'inflammation, le dépôt de collagène et l'hypertrophie des cellules viables adjacentes. Malheureusement, les cardiomyocytes, cellules hautement différenciées, sont incapables de se diviser. Il est à noter que l'apoptose est un phénomène fréquent au sein du myocarde qui majore la perte des unités contractiles « saines » et aggrave la dysfonction cardiaque.

Sur le plan phénotypique, on distingue 2 types de réponse. La première, de type dilatation ventriculaire, caractérise les surcharges en volume (insuffisance aortique et insuffisance mitrale) et la cardiopathie ischémique. La seconde, de type hypertrophie myocardique, est la particularité des surcharges en pression (rétrécissement aortique et hypertension artérielle). C'est une étape de transition avant la dilatation ventriculaire. Les mécanismes de ces expressions phénotypiques sont actuellement mal connus même si l'activation du programme génétique est probable.

### **Pérennisation de l'agression myocardique :**

Le remodelage, qui se veut un phénomène de réparation et d'adaptation à l'agression myocardique, va rapidement dépasser son but et aggraver l'insuffisance cardiaque. Ces facteurs qui pérennisent l'agression myocardique sont principalement hormonaux : le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique. D'autres facteurs sont impliqués tels que la *down* régulation du sarcolème (protéine de stockage du calcium) et des récepteurs adrénergiques, l'activation d'un programme fœtal, des modifications structurelles des protéines contractiles ou encore la surexpression d'hormones régulatrices

telles que la BNP, l'angiotensine II tissulaire. Cependant, il est impossible à dire si cette constellation de réponse est la cause ou la conséquence de la pérennisation de l'agression myocardique.

**Effets délétères de la noradrénaline, de l'angiotensine II et l'aldostérone:** Les effets délétères de ces molécules sont très variés et relativement communs. Les taux de noradrénaline sont habituellement élevés chez les patients insuffisants cardiaques et sont proportionnels à la sévérité de la maladie. Les effets bénéfiques mais aussi délétères de la noradrénaline sont connus depuis longtemps : inotrope positif et augmentation de la consommation du myocarde en oxygène, vasoconstriction, redistribution sanguine du territoire splanchnique vers le cœur et le muscle squelettique, rétention hydrosodée indirectement par la vasoconstriction rénale, activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et effet pro arythmique. A l'échelle tissulaire la noradrénaline est responsable de l'expression des gènes foetaux, de l'hypertrophie, de l'apoptose et de la nécrose myocytaire. Toutes ces fonctions contribuent à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

La fibrose myocardique : La fibrose myocardique est l'un des acteurs principaux de la morbidité liée à l'insuffisance cardiaque. Qu'elle soit systématisée ou diffuse comme dans la myocardiopathie primitive, la fibrose est à l'origine des troubles du rythme ventriculaire grandement favorisés par une anomalie des flux calciques et l'hypokaliémie secondaire à l'utilisation de diurétiques. Par ailleurs, la fibrose est à l'origine d'une rigidité ventriculaire responsable d'une restriction myocardique source d'œdème pulmonaire et de surmortalité. Enfin la fibrose participe à la genèse des troubles conductifs intra ventriculaires par disjonction cellulaire qui se traduit par la survenue d'un bloc de branche gauche et d'un asynchronisme de contraction le plus souvent de la paroi postéro-latérale. C'est le mécanisme physiopathologique à l'origine du concept de la resynchronisation bi ventriculaire.

## 2. Biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque

Les marqueurs de l'insuffisance cardiaque peuvent être divisés en médiateurs neuro-hormonaux, en marqueurs de l'agression myocytaire et du remodelage et les indicateurs de la réponse inflammatoire.

### a. Médiateurs neuro-hormonaux:

Il existe 3 peptides natriurétiques majeurs partageant une structure commune de 17 acides aminés: le peptide atrial natriurétique (ANP), le peptide natriurétique de type C d'origine endothéliale et le Brain Natriuretic Peptide (BNP) d'origine cardiaque le plus largement utilisé. La libération de ces peptides à partir des granules de stockage résulte de l'étirement des cardiomyocytes secondaires à une élévation du stress pariétal par surcharge en pression ou volume. Le BNP est libéré par les cardiomyocytes ventriculaires après clivage du pro-BNP en NT-proBNP et BNP. Tous deux sont plus spécifiques de la dysfonction ventriculaire. Ils ont un intérêt diagnostique dans la dyspnée d'origine cardiaque et de l'insuffisance cardiaque diastolique, permettent de stratifier la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, la décroissance du BNP témoigne de l'efficacité thérapeutique et est corrélée au pronostic de l'insuffisance cardiaque.<sup>1, 2</sup>

L'insuffisance cardiaque se caractérise également par une activation de 2 systèmes vasoconstricteurs : le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système adrénergique. L'élévation de l'activité rénine plasmatique, l'augmentation de la concentration en angiotensine II ou encore des catécholamines circulantes ont été démontrées dans les grandes études thérapeutiques de morbidité sur les IEC ou les bêta-bloquants. Cette surexpression est directement corrélée à la sévérité et le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Toutefois l'intérêt de leur dosage en clinique est relativement limité.<sup>3</sup>

**Marqueurs de l'agression myocytaire :** La troponine est le chef de file des marqueurs de l'agression myocytaire quelque soit le mécanisme coronarien ou non.<sup>4</sup> La troponine n'est pas spécifique de l'infarctus du myocarde. A un stade avancé de l'insuffisance cardiaque, et lors des épisodes de décompensation, l'élévation de la troponine est fréquente indépendamment de tout mécanisme ischémique. Cette élévation est directement corrélée au statut hémodynamique et au pronostic de la maladie mais également à sa rapidité d'évolution.

Les autres marqueurs de l'agression myocytaires sont la protéine de liaison aux acides gras cardiaques (heart-type fatty acid binding protein) et la chaîne légère de type 1 de la myosine (myosin light chain-1).<sup>5</sup> Leur rôle dans l'insuffisance cardiaque reste à ce jour marginal. Certaines études ont démontré l'intérêt

potentiel du dosage de ces molécules dans la stratification de l'insuffisance cardiaque en combinaison au BNP.

Enfin, la tendance actuelle est aux biomarqueurs du remodelage de la matrice extracellulaire. Le polymorphisme du gène de la métalloprotéinase dépend du phénotype et de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. Les bénéfices de la spironolactone dans l'étude RALES pourraient s'expliquer par limitation du turnover de la matrice.

## b. Les indicateurs de la réponse inflammatoire

Les marqueurs inflammatoires de l'insuffisance cardiaque sont très nombreux. Ils sont particulièrement pertinents chez les sujets âgés où ils sont prédictifs d'un premier événement de type insuffisance cardiaque. Ces marqueurs n'ont aucune spécificité et sont retrouvés dans de nombreuses autres pathologies. Les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont les récepteurs de l'IL-1, de l'IL-2, l'IL 18 et autres cytokines. <sup>6</sup> Sur un plan clinique, la CRP est élevée dans l'insuffisance cardiaque ; l'élévation est plus éloquente lors des exacerbations.

### REFERENCES:

1. McDonagh TA. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
  2. Gardner RS. N-terminal pro-brain Natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure
  3. Givertz MM, Braunwald E. Neurohormones in heart failure : predicting outcomes, optimizing care. *Eur Heart J* 2004; 25: 281-282.
  4. Horwich TB. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833-838.
  5. Arimoto T. Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 56-60.
  6. Limas CJ. Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 443-448.
- 
-